

God klinisk praxis för assisterad befruktning

ESHREs riktlinjer

Sammanfattning

Prevalensen av infertilitet ökar i I-världen. Senareläggandet av graviditet, en ökad prevalens av övervikt och sexuellt överförda sjukdomar bidrar alla till detta problem. Denna trend har uppmärksammats av det Europeiska Parlamentet, som i februari 2008 ”uppmånade medlemsstaterna att tillförsäkra par rätten till universell tillgång till behandling av infertilitet”. Som ett resultat finns det ett växande behov av medicinsk hjälp för att behandla reproduktionsstörningar.

ESHRE, som utgör det europeiska professionella samfundet för reproduktionsmedicin och reproduktionsbiologi, har genom sina medlemmar alltid verkat för att barnlösa par ska ges bästa möjliga vård för sina infertilitetsproblem, samtidigt som man måste försäkra sig om att de inte utsätts för onödiga risker eller överksamma behandlingsformer. Det är ESHREs uppfattning att behandlingen av infertilitet skall baseras på ett avvägt val från bästa tillgängliga evidens med hänsyn till både effektivitet och säkerhet. ESHRE verkar för att förbättra praxis i klinik och laboratorium, och uppmuntrar, genom utbildningsverksamhet i teori och praktik, till att medicinsk vård och laboratorieprocedurer håller hög kvalitet. ESHRE syftar med detta policydokument till att beskriva principerna för en god klinisk verksamhet inom assisterad befruktning från ett evidensbaserat perspektiv.

Tillgänglighet är ett kännetecken på god medicinsk vård. Behandlingsformer som har bevisats vara verksamma bör göras lätt tillgängliga över hela Europa, oavsett patientens ekonomiska förhållanden eller bosättningsort. Ekonomiskt stöd från försäkringssystem påverkar utnyttjandet av reproduktionsmedicinsk vård; avsaknad av stöd från försäkringssystem utgör ett hinder för dem som behöver behandling. Enskilda EU-länder bör tillhandahålla offentligt finansierad vård som inkluderar, men inte är begränsad till assisterad befruktning i form av intrauterin insemination (IUI), in vitro-fertilisering (IVF) och intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI).

Man har visat att 84% av de par som inte använder preventivmedel och som har samlag regelbundet uppnår graviditet inom ett år; ytterligare 8% uppnår graviditet inom ytterligare ett år. Sålunda är det första steget i en infertilitetsutredning att identifiera de par som sannolikt inte kommer att behöva medicinsk hjälp. Eftersom ofrivillig barnlöshet kan utgöra en psykologisk belastning bör lämplig rådgivning erbjudas för alla medicinska, psykologiska och sociala frågor. Genom att tillhandahålla lättförståelig evidensbaserad information kan paret ges möjlighet att fatta välgrundade beslut rörande deras framtid beträffande föräldraskap samt den medicinska hjälp de önskar.

Hos par där utredningen visar på problem bör behandling erbjudas utan dröjsmål. Behandlingen kan utgöras av råd rörande förändring av livsstilen, födovänor, rökning och arbetslivsstress. Den kan också innebära farmakologisk behandling, stimulering av ägglossningen, kirurgi, insemination, IVF och ICSI samt oocyt- eller spermiedonation (ibland efter frysning).

Moderna metoder för assisterad befruktning har tidigare varit åtföljda av ökade risker: överstimuleringsyndrom (OHSS), tromboemboliska komplikationer, flerbörd, kirurgiska

komplikationer. Inom ESHRE har ansvarstagandet för vård av hög kvalitet stimulerat utvecklingen av skonsamma former av IVF, uppmuntran till återföring av endast ett embryo i taget, utvecklingen av förbättrade frystekniker och ett övergivande av ”aggressiva” kirurgiska åtgärder till förmån för minimalinvasiv kirurgi.

För att tillförsäkra adekvat uppföljning av både kvalitet och kvantitet inom assisterad befruktning är det viktigt att årliga rapporter, i enlighet med principer beskrivna av ESHRE med avseende på typ, effektivitet och risk, görs allmänt tillgängliga.

Ändamålsanpassad specialistvård för barnlösa par tillsammans med universell tillgänglighet till infertilitetsbehandling bör vara ett gemensamt mål för ESHRE, patientorganisationer och EU-politiker.

Introduktion

Trots internationell uppslutning bakom kraven på förebyggande åtgärder och god tillgång till adekvat behandling så är infertilitet fortfarande ett stort problem i I-länderna (Förenta Nationerna 1994). Den ökade prevalensen av infertilitet under de senaste åren kan åtminstone delvis förklaras av livsstilsfaktorer såsom övervikt och rökning samt den höga incidensen av sexuellt överförda sjukdomar såsom Chlamydia. Dessutom är senareläggandet av den första graviditeten ett ökande problem i I-länderna (CEC 2005, 2006); även detta kan leda till ovariellt åldrande med åtföljande infertilitet.

De svårigheter som vissa kan möta när de söker adekvat rådgivning och behandling har nyligen även bekräftats av Europeiska Parlamentet som i en resolution antagen 21/2 2008 säger att det ”därför uppmanar medlemsstaterna att tillförsäkra par rätten till universell tillgång till infertilitetsbehandling” (Europeiska Parlamentet 2008).

Sammantaget indikerar och återspeglar dessa uttalanden ett ökat behov av assisterad befruktning (ESHRE EIM-data).

Då ESHRE utgör den professionella europeiska organisationen för reproduktionsmedicin och –biologi, är det ESHREs mål att alla patienter i hela Europa tillförsäkras bästa möjliga behandling och inte utsätts för onödiga risker. Detta betyder att de behandlingsformer som erbjuds skall vara grundade på bästa tillgängliga evidens för effektivitet och säkerhet. ESHREs uppgift är även att stödja förbättringar i medicinsk praxis och att befordra säkerhet och kvalitet hos kliniska, kirurgiska och laboratorieprocedurer.

ESHRE ser det som en grundläggande princip att de som arbetar inom reproduktionsmedicin och –biologi ges möjlighet att fullt utnyttja den biologiska potentialen hos gameter och embryon. Mot denna bakgrund finner ESHRE att det är nödvändigt att det råder överensstämmelse mellan ett lands beslut att stödja assisterad befruktning och de finansiella och regulatoriska strategier som påverkar kvalitén hos de behandlingar som erbjuds.

Syftet med detta dokument är att beskriva principerna för god klinisk verksamhet inom utvalda områden av assisterad befruktning från ett evidensbaserat perspektiv. Mycket viktiga områden inom infertilitetsbehandling såsom kirurgi, problem rörande implantation och tidig graviditet är avsiktligt utlämnade från detta dokument.

Tillgänglighet

Grunden för tillhandahållandet av assisterad befruktning är att de olika behandlingsformerna är lätt tillgängliga. Vidare framgår det av aktuell information att ekonomiskt stöd från försäkringssystem kan ha ett betydligt inflytande på tillgänglighet och utnyttjande av infertilitetsbehandling och att brist på ekonomiskt stöd från ett försäkringssystem fungerar som ett hinder för tillgång till assisterad befruktning. För att tillhandahålla god behandling av

infertilitet bör enskilda länder erbjuda offentligt finansierade behandlingar på ett ändamålsenligt sätt. Alla länder bör kunna visa att de har ett offentligt program av en omfattning som motsvarar behovet av infertilitetsbehandling utan en väntetid som har en negativ inverkan på resultatet.

Utredning av fertilitetsproblem

Människor som är bekymrade över sin fertilitet bör upplysas om att ungefär 84% av alla par i befolkningen kommer att uppnå graviditet inom ett år om de inte använder preventivmedel och har samlag regelbundet. Dessutom bör de upplysas om att kvinnans fruktsamhet avtar med åldern. Kvinnor och män bör även informeras om möjliga negativa effekter på fruktsamheten av alkohol, rökning och kroppsvikt (övervikt eller för låg vikt), och den pre-konceptionella vården bör fokuseras på bedömning av riskerna med behandling och graviditet i det enskilda fallet. Par som inte har lyckats uppnå graviditet efter ett år av regelbundna samlag bör erbjudas vidare klinisk utredning inkluderande spermaanalys och bedömning av om ovulation inträffar. Adekvat hormonell utredning bör erbjudas när det finns tecken på ovulationsstörning. Spermaanalys bör utföras enligt rekommendationer från WHO och ESHRE. Ytterligare tester, inkluderande klinisk andrologisk undersökning, rekommenderas i de fall där avvikelser påträffas.

Utfallet av spermaanalysen och ovulationstesten bör vara kända innan undersökning av tubarpassage utförs. Kvinnor som antas ha mer än en infertilitetsfaktor bör erbjudas laparoskopi så att tubarskador och andra patologiska förhållanden i bäckenet kan utredas och åtgärdas på samma gång. Äggstockarna kan bedömas genom vaginalt ultraljud. I vissa fall kan hysteroskopi vara indicerat.

På grundval av resultatet av utredningen ska paret erhålla information som inkluderar en uppskattning av deras möjligheter att uppnå spontan graviditet samt möjligheterna att uppnå graviditet med olika behandlingsformer. Denna information skall meddelas på ett sätt som är förståeligt för patienter med särskilda behov, såsom personer med fysiska, kognitiva och sensoriska handikapp samt personer som har språksvårigheter.

Information och rådgivning

Patienterna skall erbjudas möjlighet att fatta välgrundade beslut om sin vård och behandling på grundval av evidensbaserad information. Dessa beslut skall ses som en integrerad del av beslutsprocessen. Muntlig information skall kompletteras med skriftlig information och/eller audiovisuellt material, inkluderande information om andra möjligheter såsom adoption. Kontakter med stödgrupper för infertila skall identifieras.

Eftersom ofrivillig barnlöshet kan vara en psykologisk börda, bör det erbjudas psykologisk rådgivning som berör alla medicinska, psykologiska och sociala frågor. Psykologisk rådgivning bör ingå som en del av varje kliniks program och bör tillhandahållas av läkare, sjuksköterskor och/eller kuratorer/psykologer.

Psykologisk rådgivning bör erbjudas före, under och efter utredning och behandling, oberoende av utfallet av dessa procedurer, och patienterna bör informeras om att stress hos mannen och/eller kvinnan kan påverka parets relation och ha en negativ effekt på sexualiteten.

Ovulationsinduktion

Ovulationsinduktion syftar till att återställa fertiliteten hos kvinnor som är anovulatoriska. Denna behandlingsform kan erbjudas efter beaktande av andra faktorer, såsom manliga infertilitetsfaktorer, sjukdomstillstånd i bäckenet, vikt- eller åttörningar, stress eller överträning. Sålunda bör åtminstone en analys utföras av sperma från den manliga partnern innan ovulationsinduktion erbjuds och tubarpassagen skall kontrolleras på ett sätt är påkallat av anamnesen.

Om det inte finns anamnestiska invändningar baserade på bäcken- eller tubarpatologi kan det vara befogat att utföra tre behandlingscykler innan tubarpassage undersöks.

Om ovulationsstörning föreligger erbjuds behandling anpassad till etiologin:

1. Kvinnor med lågt eller högt BMI bör först erbjudas psykologisk rådgivning beträffande matvanor och stress. Detta är också viktigt för dem som lider av polycystiskt ovariesyndrom och som skulle kunna börja ovulera om de gick ner i vikt.
2. Klomifencitrat förblir förstahandsvalet för medicinsk behandling och kan ges upp till 12 månader. Patienterna bör upplysas om att en viss låg risk för flerbörd föreligger. Anovulatoriska kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom och BMI >25 och som inte har svarat på klomifen enbart kan erbjudas tillägg av metformin.
3. Gonadotropinbehandling är befogad hos kvinnor som inte ovulerar eller uppnår graviditet vid behandling med antiestrogener (klomifencitrat), eller som har en hypothalamisk störning. För den senare gruppen är pulsatil LHRH-behandling också lämplig och medför i allmänhet en lägre risk för flerbörd. Icke desto mindre bör varje klinik som utför ovulationsinduktion med gonadotropiner ha faciliteter för monitorering med ultraljud samt sakkunskap för sådan monitorering av sådana cykler.
4. Kvinnor med hyperprolaktinemi bör erbjudas behandling med dopaminagonister såsom bromokriptin eller kabergolin, efter kontroll av tyreoidfunktion och korrigering av anomalier.

Intrauterin insemination (IUI)

Även om IUI representerar en mildare form av assisterad befruktning, måste försiktighet iakttas efter strikt bedömning. Tubarpassage och spermakvalitet måste kontrolleras innan IUI utförs.

Det råder allmän enighet i litteraturen att sannolikheten för framgång är större efter mild stimulering och efter utmognad av två eller maximalt tre folliklar. Behandlingscyklerna måste emellertid monitoreras med ultraljud och hormonanalyser; om det finns mer än tre mogna folliklar måste behandlingsförsöket avbrytas. Ehuru samtidig användning av ovariell stimulering kan öka graviditetsfrekvensen kan detta ske till kostnad av en ökad frekvens av flerbörd.

De flesta graviditeterna inträffar under de första sex behandlingscyklerna. I vilket fall som helst bör antalet behandlingsförsök inte överstiga nio cykler. När man bedömer hur länge IUI-behandlingen skall fortgå måste kvinnans ålder beaktas för att tillförsäkra att man i tid övergår till mer komplexa behandlingar om detta är befogat.

In vitro-fertilisering (IVF)

Bilateral avsaknad av tubarpassage utgör en absolut indikation för IVF. Andra indikationer är tveksam tubarpassage, endometriosis, måttligt nedsatt spermakvalitet, oförklarad infertilitet eller utebliven graviditet efter flera cykler av ovulationsinduktion eller IUI. IVF måste erbjudas som förstahandsval vid behandling av äldre kvinnor, oavsett infertilitetsorsaken. Konventionell IVF bör ej erbjudas om det finns grava avvikelser i spermaanalysresultaten eller efter upprepad utebliven befruktning i tidigare IVF-försök.

Intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI)

ICSI bör övervägas när det finns grava avvikelser i spermaanalysresultaten eller om det finns en anamnes av utebliven befruktning vid konventionell IVF-behandling. Det måste betonas att ICSI inte är den mest lämpliga behandlingen för kvinnliga infertilitetsorsaker, såsom dålig ovariellt svar eller tidigare utebliven implantation.

Frysförvaring

Eftersom ett överskott av embryon vanligen erhålls vid IVF/ICSI-behandling bör frysförvaring av embryon finnas rutinmässigt tillgänglig som en del av infertilitetsbehandlingen. Införandet av ett framgångsrikt frysförvaringsprogram kommer att öka den kumulativa förlossningsfrekvensen av levande barn, samt även göra ett-embryoåterföringar till ett mer effektivt alternativ. Med en högre andel cykler med elektiv återföring av ett embryo så ökar antalet embryon av god kvalitet som är tillgängliga för frysning. Frysförvaring gör inte bara dessa embryon tillgängliga för paret för framtida användning, utan kan också vara av värde för att minska riskerna med ovariell hyperstimulering.

Flerbörd

Den vanligaste komplikationen vid IVF är flerbörd. Maternell morbiditet och mortalitet vid flerbörd är signifikant ökad jämfört med enkelbörd. Tvillingar är förknippade med en högre frekvens av perinatale komplikationer. Risken för neurologiska problem hos nyfödda, inklusive cerebral pares, är högre än vid enkelbörd. Tvillinggraviditeter betraktas i ökande utsträckning som en allvarlig komplikation till assisterad befruktning, för paret, de nyfödda och samhället.

Minskningen av flerbörd kan regleras endast genom en minskning av antalet embryon som återförs. Denna restriktiva policy för embryoåterföring kan accepteras som det enda sättet att eliminera flerbörd av högre ordning. Även om återföringen av två embryon har förhindrat trillinggraviditeter, så svarar tvillinggraviditeterna fortfarande för $\approx 25\%$ av förlossningarna efter återförandet av två embryon i tidigt stadium eller mer än $\approx 35\%$ när två blastocyster återförs.

Policy för återföring av endast ett embryo

Ett-embryoåterföring (SET) i utvalda patientgrupper framhålls som det enda effektiva sättet att sänka frekvensen tvillinggraviditeter. Återföringen av ett embryo av god kvalitet när två är tillgängliga kan signifikant reducera risken för tvillinggraviditet. Införandet av elektiv SET är möjlig endast i kombination med en god kvalitet hos laboratoriet och ett bra frysförvaringsprogram.

Riktlinjerna för vilka patienter som lämpar sig för elektiv SET bör inkludera kvinnans ålder, antalet tidigare IVF/ICSI-behandlingar och embryokvaliteten.

Nyligen utförda observationsstudier indikerar relativt dåliga resultat när endast ett embryo finns tillgängligt och bra resultat när endast ett valdes även om fler fanns tillgängliga.

En systematisk Cochrane-översikt av randomiserade studier visar på en minskad sannolikhet för födelse av levande barn i IVF/ICSI-cykler med elektiv SET jämfört med återföring av två embryon (DET). Emellertid kan kombinationen av SET med ett

frysförvaringsprogram av hög kvalitet och åtföljande återföring av ett enda fryst/tinat embryo uppnå en frekvens levande födda barn som är jämförbar med DET.

Återföring av tre eller fyra embryon avråds.

En rekommendation att återföra två embryon är nu vanlig i de flesta europeiska länder. Elektiv SET ingår idag i rekommendationerna (lagar/riktlinjer/frivilliga överenskommelser) för embryoåterföring i fem EU-länder.

Tillsyn

För att tillförsäkra fullständig tillsyn över både kvalitet och kvantitet i assisterad befruktning är det viktigt att man offentliggör årliga rapporter sammanställda i enlighet med de principer som angivits av ESHRE med avseende på typ, effektivitet, säkerhet och risker. Tillsynen över assisterad befruktning bör utföras både på klinisknivå och som ett självständigt myndighetsbaserat nationellt register.

Referenser

Detta dokument är baserat på riktlinjer från ESHRE och NICE, ESHRE-monografier samt EIM-rapporter.