

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V05210465

Nye metoder i assisteret reproduktionsteknologi giver færre komplikationer

Birgit Alsbjerg^{1, 2} & Peter Humaidan^{1, 2}

1) Fertilitetsklinikken, Skive Regionshospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V05210465

HOVEDBUDSKABER

- Brugen af gonadotropin releasing hormone agonist som ovulationsinduktion reducerer risikoen for ovarielt hyperstimulationssyndrom.
- Nedfrysning af alle embryoner og senere ægtilbagelægning nedsætter ikke graviditetschancen.
- Individualisering af assisteret reproduktionsteknologi nedsætter bivirkninger for patienterne.

Gennem de seneste 20 år har der været en signifikant øgning i antallet af fertilitetsbehandlinger i Danmark og i takt hermed et øget fokus på udvikling af en mere patientvenlig behandling med færre bivirkninger og lavere risiko for komplikationer. Overordnet set er dagens infertile kvinde hovedsageligt en rask kvinde, som gennemgår en behandling for en ikke-dødelig tilstand (barnløshed), og risikoen for bivirkninger og komplikationer skal derfor være minimal. Til trods herfor dør der på verdensplan fortsat hvert år kvinder som følge af komplikationer i forbindelse med fertilitetsbehandling [1]. Fra 1999 til 2011 blev der således registreret i alt 20 dødsfald i Europa [2]. Selvom alvorlige komplikationer er sjældne, oplever de fleste kvinder bivirkninger af varierende karakter og styrke i forbindelse med fertilitetsbehandling, og da antallet af behandlinger i Danmark kun ser ud til at stige i fremtiden, er det vigtigt at holde bivirkningsfrekvensen på et minimum.

KOMPLIKATIONER VED ASSISTETERET REPRODUKTIONSTEKNOLOGI OG PRÆVENTIVE TILTAG

Ovarielt hyperstimulationssyndrom

I assisteret reproduktionsteknologi (ART) er det essentielt at balancere mellem succes og sikkerhed. Ud over kvindens alder er antallet af udhentede æg klart udslagsgivende for succesraten. Til gengæld øges risikoen for udvikling af ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) i takt med antallet af follikler ved sidste skanning før ægudtagningen og med antallet af æg ved ægudtagningen. Således overstiger OHSS incidensen på 1% ved mere end 18 follikler observeret ved sidste skanning og mere end 15 udhentede æg [3, 4], hvorimod den kumulerede fødselsrate stiger op til 20 udhentede æg [5].

Hvad angår OHSS udvikling under fertilitetsbehandling er humant choriongonadotropin (hCG) obligat for denne komplikations opståen. HCG anvendes til ovulationsinduktion (eksogent) før ægudtagningen, men produceres også senere af et eventuelt implanterende embryo (endogent). OHSS opstår som følge af frigivelse af flere

vasoaktive substanser fra ovarierne, hvoraf specielt vaskulær endotelvækstfaktor, der er produceret af granulosa-celler, er årsag til en øget karpermeabilitet, hvilket medfører, at plasmaproteiner og væske bevæger sig fra det intravaskulære rum til det ekstravaskulære rum med risiko for udvikling af ascites, pleuræekssudat og perikardieekssudat. Dette fører typisk til hypovolæmi, hæmokoncentration og i de sværeste tilfælde nedsat organgennemblødning, respiratorisk distress-syndrom, dissemineret intravaskulær koagulation og tromboemboli [6].



Højre ovarie fem dage efter oocyttaspiration, der ses begyndende ascitesdannelse (ovariat måler 94 × 78 mm).

OHSS opdeles i flere grader efter tiden for symptomernes opståen [7] og sværhedsgraden [8]: 1) Tidlig: <10 dage efter ægudtagning. Tilstanden skyldes det eksogent givne hCG, oftest ses et mildt og selvlimiterende forløb. 2) Sen: ≥ 10 dage efter ægudtagning. Tilstanden ses oftest ved graviditet som følge af stigende endogent produceret hCG. Sværere og længerevarende forløb ses ved både normal singletongraviditet og flerfoldsgraviditet. 3) Mild: Tilstanden ses relativt ofte ved in vitro-fertilisering (IVF) i form af forstørrede ovarier (< 8 cm) og alment abdominalt ubehag. 4) Moderat: Der ses ascitesdannelse, kvalme, opkastning, abdominale smerter, diarré og vægtøgning (> 1 kg/dag). Ovariestørrelse 8-12 cm. 5) Svær: Hæmokoncentration > 45%, hypovolæmi, væskeophobning intraperitonealt, i pleura og perikardiet. Begyndende multiorganpåvirkning, ovarier > 12 cm i

diameter. 6) Kritisk: Hæmokoncentration > 55%, leukocytose > $25 \times 10^9/l$, multiorgansvigt (oligo/anuri, akut respiratorisk distress-syndrom, leverpåvirkning, blødning fra ovarierne, tromboemboli og dissemineret intravaskulær koagulation).

Hvad angår mild og moderat OHSS, er symptomerne oftest selvlimiterende, behandlingen er symptomatisk og kan i vid udstrækning foregå ambulant. I tilfælde af større mængder ascites kan patienten symptomlindres ved ascitesdrænage, men i svære og kritiske tilfælde kræver tilstanden indlæggelse og intensiv multidisciplinær behandling.

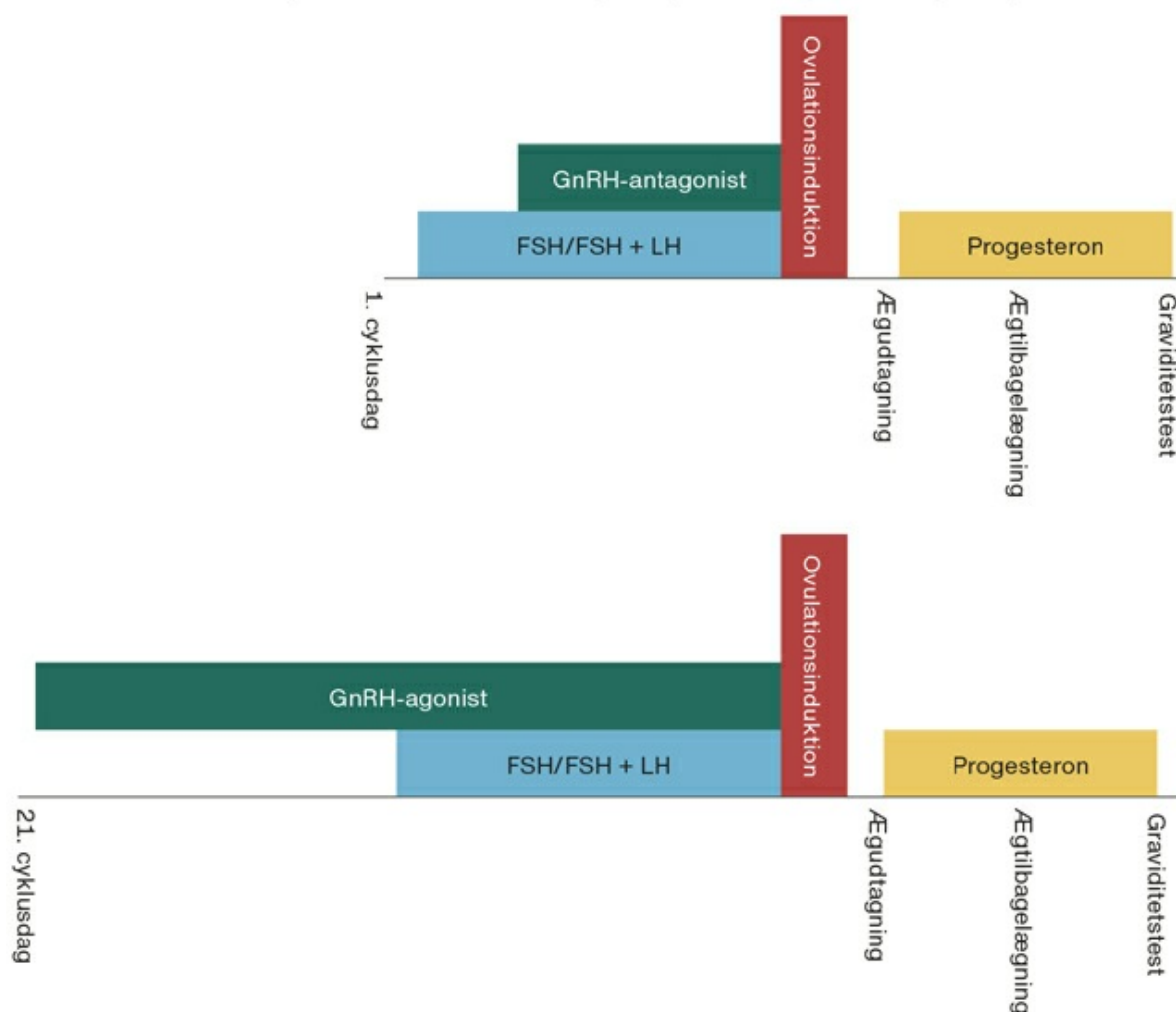
Protokolvalg

Protokolvalget er afgørende for risikoen for udvikling af OHSS. Den klassiske stimulationsprotokol er den lange gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa)-protokol, hvor kvinden først forbehandles med GnRHa i ca. 14 dage, inden gonadotropinstimuleringen (follikelstimulerende hormon, follikelstimulerende hormon/luteiniserende hormon) påbegyndes. De senere år har gonadotropin releasing hormone antagonist (GnRH-ant)-protokollen, også kaldet kort protokol, vundet indpas. Behandling med GnRH-ant indebærer både en kortere behandlingstid, et lavere forbrug af hormoner til stimulering og signifikant færre bivirkninger (Figur 1). Frem for alt er OHSS-risikoen ved brug af den korte protokol reduceret med ca. 50% (oddsratio: 0,61, 95% konfidens-interval (KI): 0,51-0,72) [7], mens fødselsraterne er de samme som ved brug af den lang GnRHa-protokol (oddsratio = 1,02, 95% KI: 0,85-1,23) [9].

Vigtigst af alt kan OHSS-risikoen reduceres hos patienter, som behandles i kort protokol ved brug af GnRHa som ovulationsinduktion i stedet for hCG, og samtidig kan risikoen for OHSS så godt som elimineres, hvis man afstår fra ægtilbagelægning og i stedet nedfryser alle befrugtede og normalt udviklede æg med henblik på senere tilbagelægning (freeze all) [10, 11].

Rent fysiologisk har hCG en signifikant længere halveringstid end GnRHa, og stimuleringen af corpora lutea vil derfor efter brug af hCG som ovulationsinduktion pågå i flere dage med tilsvarende øget frigivelse af vasoaktive stoffer. Til sammenligning vil GnRHa anvendt som ovulationsinduktion efter få dage medføre et fald i produktionen af vasoaktive stoffer pga. den kortere halveringstid, hvorved ascitesudvikling og øvrige komplikationer reduceres eller elimineres helt. GnRHa anvendt som ovulationsinduktion efterfulgt af freeze all bør derfor være førstevalg hos patienter med risiko for OHSS [12, 13].

FIGUR 1 Stimulationsprotokoller: GnRH-antagonistprotokol og GnRH-agonistprotokol.



FSH = follikelstimulerende hormon; GnRH = gonadotropin releasing hormone; LH = luteiniserende hormon.

Hos patienter, som ikke er i risiko for OHSS-udvikling, kan GnRH_a anvendes som ovulationsinduktion efterfulgt af tilbagelægning i den aktuelle behandlingscyklus, forudsat at man supplerer lutealfasen med 1-2 små hCG-doser eller daglig GnRH_a-administration [14-16]. Brugen af GnRH_a som ovulationsinduktion efterfulgt af ægtilbagelægning og brug af en individuel lutealfasestøtte hos patienter, som ikke anses for at være i risiko for OHSS-udvikling, har i nyere studier vist sig at resultere i samme graviditetschance, som når hCG anvendes som ovulationsinduktion [15, 17].

Undgå flerfoldsgraviditet

Flerfoldsgraviditet er forbundet med en øget risiko for komplikationer for såvel moderen som afkommet. Tidligere var fertilitetsbehandling forbundet med en høj flerfoldsrate, men efter gradvis indførelse af elective single embryo transfer (e-SET), dvs. at man kun oplægger ét æg ad gangen, er flerfoldsraten faldet betydeligt over de seneste år i Danmark. I 2008 var flerfoldsraten således 19,6% for kvinder, der var < 40 år og i IVF-behandling, hvorimod flerfoldsraten i 2018 blev opgjort til kun 3,7% [1]. Yderligere var andelen af e-SET i Danmark kun 22,2% i 2008, hvorimod andelen var steget til 84,9% i 2018 [18, 19].

Generelt er e-SET hurtigt slået igennem i Skandinavien, hvorimod det går væsentligt langsommere i det øvrige

Europa og USA [1]. En vigtig årsag til den hurtige implementering af e-SET i Skandinavien har været, at fryse-tø-teknikker er blevet forbedret ved overgang fra såkaldt slow-freeze til lynfrysemetoden vitrifikation, hvilket har resulteret i en høj embryonoverlevelseshastighed og en graviditetsrate, der er fuldt på højde med den, som opnås ved tilbagelægning i en »frisk« IVF-cyklus [20]. Den høje overlevelseshastighed efter nedfrysning har samtidig bidraget til en øget kumulativ graviditetsrate efter IVF-behandling.

Antitrombotisk behandling

Tromboembolierisikoen er generelt øget i IVF-graviditeter og anslås at være 5-10 gange højere end i spontant opståede graviditeter. I forbindelse med udvikling af svær OHSS estimeres tromboembolierisikoen dog til at være op til 100 gange højere (absolut risiko på 1,7%). Der bør derfor anvendes profylaktisk heparinbehandling gennem hele første trimester, hvis patienten udvikler svær OHSS [21].

Øvrige komplikationer

Blødning

Indlæggelses- eller behandlingskrævende blødning efter ægudtagning forekommer sjældent. I en opgørelse af 23.827 ægudtagninger registrerede man en blødningskomplikationsrate på 0,4% og en indlæggelsesfrekvens på 0,29%. Kirurgisk intervention var kun nødvendig i 0,1% af tilfældene. Risikoen for komplikationer øges proportionalt med antallet af æg, der udhentes, udhentningstiden og operatørens erfaring (< 250 indgreb). Samtidig er risikoen for blødning højere hos unge, tynde patienter og hos patienter med tidligere bækkenkirurgi eller infektion end hos de øvrige patienter [22].

Infektioner

Infektion er en sjælden komplikation i forbindelse med ægudtagning. I 2018 blev der i Danmark registreret otte indlæggelser med infektion efter ægudtagning (DN985) eller infektion efter IVF (DN980), og det samlede antal sengedage var 49. Dette skal ses i forhold til mere end 12.000 påbegyndte IVF-behandlinger samme år. På baggrund af den lave infektionsrisiko anbefaler man generelt ikke antibiotikaproylaksis i forbindelse med ægudtagning.

Torsion

Risikoen for ovarietorsion øges ved stimulering af ovarier pga. et øget ovarievolumen efter stimulering. *Berkkanoglu et al* fandt således i et kohortestudie, hvor der var inkluderet 15.577 IVF-behandlinger, at risikoen for torsion var 0,09%. Risikoen for torsion var signifikant lavere hvis GnRH α var brugt som ovulationsinduktion, end hvis der var brugt hCG (0,05% vs. 2,4%, $p < 0,001$) [23], hvilket efter alt at dømme beror på, at ovarievolumen reduceres hurtigere efter brug af GnRH α som ovulationsinduktion end efter brug af hCG [24].

NYERE DIAGNOSTISKE TEST

Endometriereceptivitetstest

For at et embryo skal have størst chance for at implanteres, er det vigtigt, at endometriet er receptivt – eller sagt på en anden måde, at det såkaldte implantationsvindue er åbent. Endometriereceptivitetstesten er en genanalyse af en endometriebiopsi, som tages på det tidspunkt i en prøvecyklus, hvor man ville forvente, at implantationen skulle finde sted. Ved hjælp af det genetiske mønster kan det så afgøres, i hvilken af de fire faser (proliferativ, præreceptiv, receptiv eller postreceptiv) endometriet er [25]. Ud fra resultatet af testen kan man efterfølgende planlægge, hvilken dag der er den optimale til oplægning af det optøede embryo. Testen er tilgængelig, men anvendes ikke rutinemæssigt i Danmark.

Vaginalt mikrobiom

Man har i flere studier påvist en sammenhæng mellem bakteriesammensætningen i skeden (mikrobiomet) og chancen for at opnå graviditet, såvel spontant som ved fertilitetsbehandling [26]. For nærværende undersøges det i et stort dansk multicenterstudie, om intervention i form af probioticum (lactobasiller) og antibiotika har en gavnlig effekt på mikrobiomet hos kvinder med et abnormt mikrobiom, og om behandling øger disse kvinders graviditetschancer [27].

Sædcelle-DNA-fragmentationsgrad

En sædprøve vurderes rutinemæssig ud fra sædcellernes antal, bevægelighed og udseende, hvilket i store træk er en kvantitativ undersøgelse. Til måling af sædcellens DNA-kvalitet findes nyere test, hvormed man kan analysere DNA-skade. En høj DNA-skadegrad har vist sig at reducere chancen for at opnå graviditet og øge risikoen for tidligt graviditetstab signifikant under fertilitetsbehandling [28, 29]. I den forbindelse har et nyt pilotstudie vist, at DNA-skade i mange tilfælde kan reduceres betydeligt ved livsstilsomlægning [30]. Testen er tilgængelig, men bruges endnu ikke rutinemæssigt i Danmark.

KONKLUSION

Fremtidens ART vil efter al sandsynlighed resultere i højere succesrater, færre bivirkninger – og færre tilfælde af OHSS. For at denne vision skal opnås, er det vigtigt at fokusere på individuelle behandlingsstrategier, herunder protokolvalg og valg af hormondosis til ovariestimulering. På trods af grundige overvejelser vil der fortsat være risiko for et ovarielet hypo- eller hyperrespons, eftersom det ovarielle respons kan variere fra cyklus til cyklus. Ved risiko for OHSS bør GnRH_a anvendes som ovulationsinduktion, og vurderes risikoen for OHSS at være stor, bør alle embryoner nedfryses og først oplægges på et senere tidspunkt, hvor risikoen for OHSS er elimineret.

Korrespondance *Birgit Alsbjerg*. E-mail: alsbjerg@dadlnet.dk

Antaget 2. november 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 29. november 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V05210465

SUMMARY

New individualised treatment strategies reduce the risk of complications in assisted reproduction

Birgit Alsbjerg & Peter Humaidan

Ugeskr Læger 2021;183:V05210465

Individualised treatment strategies, including personalised gonadotropin dosing according to ovarian reserve markers, and GnRH-antagonist co-treatment should be the “gold standard” in in vitro fertilisation therapy. For the patient at risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) GnRH-agonist trigger followed by a “freeze-all” embryos policy will virtually eliminate the risk of OHSS. In combination with vitrification of embryos and subsequent single embryo transfer this policy will secure high reproductive outcomes with very few complications and side effects as summarised in this review.

REFERENCER

1. De Geyter C, Wyns C, Calhaz-Jorge C et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? *Hum Reprod* 2020;35:2832-49.
2. Ferraretti AP, Nygren K, Andersen AN et al. Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles. *Hum Reprod Open* 2017;2017:hox012.
3. Griesinger G, Boostanfar R, Gordon K et al. Corifollitropin alfa versus recombinant follicle-stimulating hormone: an individual patient data meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2016;33:56-60.
4. Steward RG, Lan L, Shah AA et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2014;101:967-73.
5. Magnusson Å, Källen K, Thurin-Kjellberg A et al. The number of oocytes retrieved during IVF: a balance between efficacy and safety. *Hum Reprod* 2018;33:58-64.
6. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010;94:389-400.
7. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reproduction* 2005;20:636-41.
8. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992;58:249-61.
9. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD001750.
10. Stormlund S, Sopa N, Zedeler A et al. Freeze-all versus fresh blastocyst transfer strategy during in vitro fertilisation in women with regular menstrual cycles: multicentre randomised controlled trial *BMJ* 2020;370:m2519.
11. Wong KM, van Wely M, Mol F et al. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011184.
12. Takekida S, Deguchi J, Samoto T et al. Comparative analysis of the effects of gonadotropin-releasing hormone agonist on the proliferative activity, apoptosis, and steroidogenesis in cultured porcine granulosa cells at varying stages of follicular growth. *Endocrine* 2000;12:61-7.
13. Tannus S, Burke Y, McCartney CR et al. GnRH-agonist triggering for final oocyte maturation in GnRH-antagonist IVF cycles induces decreased LH pulse rate and amplitude in early luteal phase: a possible luteolysis mechanism. *Gynecol Endocrinol* 2017;33:741-5.
14. Humaidan P, Bredkjaer HE, Westergaard LG et al. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2010;93:847-54.
15. Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B et al. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Hum Reprod* 2013;28:2511-21.
16. Humaidan P, Alsbjerg B, Elbaek HO et al. The exogenous progesterone-free luteal phase: two pilot randomized controlled trials in IVF patients. *Reprod Biomed Online* 2021;42:1108-18.
17. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D et al. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2008;89:84-91.
18. Dansk Fertilitetselskabs årsrapport. https://fertilitetselskab.dk/wp-content/uploads/2020/01/dfs2018-til-hjemmesiden_revideret-jan-2020.pdf (4. nov 2021).
19. Dansk Fertilitetselskabs årsrapport. <https://fertilitetselskab.dk/wp-content/uploads/2018/10/dfs2008.pdf> (4. nov 2021).
20. Roque M, Haahr T, Geber S et al. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update* 2019;25:2-14.
21. Sennström M, Rova K, Hellgren M et al. Thromboembolism and in vitro fertilization – a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:1045-52.
22. Levi-Setti PE, Cirillo F, Scolaro V et al. Appraisal of clinical complications after 23,827 oocyte retrievals in a large assisted

- reproductive technology program. *Fertil Steril* 2018;109:1038-43.
23. Berkkanoğlu M, Coetzee K, Bulut H et al. Risk of ovarian torsion is reduced in GnRH agonist triggered freeze-all cycles: a retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol* 2019;39:212-7.
 24. Abbara A, Islam R, Clarke SA et al. Clinical parameters of ovarian hyperstimulation syndrome following different hormonal triggers of oocyte maturation in IVF treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88:920-7.
 25. Ruiz-Alonso M, Valbuena D, Gomez C et al. Endometrial receptivity analysis (ERA): data versus opinions. *Hum Reprod Open* 2021;2021:hoab011.
 26. Skafté-Holm A, Humaidan P, Bernabeu A et al. The association between vaginal dysbiosis and reproductive outcomes in sub-fertile women undergoing IVF-treatment: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *Pathogens* 2021;10:295.
 27. Haahr T, Freiesleben NLC, Pinborg A et al. Effect of clindamycin and a live biotherapeutic on the reproductive outcomes of IVF patients with abnormal vaginal microbiota: protocol for a double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *BMJ Open* 2020;10:e035866.
 28. Esteves SC, Zini A, Coward RM et al. Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia* 2021;53:e13874.
 29. Von&ina SM, Stenqvist A, Bungum M et al. Sperm DNA fragmentation index and cumulative live birth rate in a cohort of 2,713 couples undergoing assisted reproduction treatment. *Fertil Steril* 2021;S0015-0282(21)00562-8.
 30. Humaidan P, Haahr T, Povlsen BB et al. The combined effect of lifestyle intervention and antioxidant therapy on sperm DNA fragmentation and seminal oxidative stress in IVF patients: a pilot study. *Int Braz J Urol* 2021 (online 2. sep).