

Klinisk guideline: Kontrolleret ovariel stimulation hos IVF/ICSI-patienter

Forfattere:

Bettina Breitowicz, Mette Toftager, Marie Louise Wissing, Mette Petri Lauritsen, Vibeke Hartvig Boujida, Carita Thomine Nørgaard Skaugen, Leif Bungum

Tovholder og korrespondance:

Leif Bungum, leif.johan.bungum@regionh.dk

Status:

Første udkast: (dato)

Diskuteret på DFS: (dato)

Korrigeret udkast: (dato)

Endelig guideline: (dato)

Guideline skal revideres senest: (dato)

Forkortelser og definitioner

Abortrate per randomiseret kvinde: Defineret som ophør af graviditet før 22. gestationsuge.

ART	assisteret reproduktionsteknologi
COH	controlled ovarian hyperstimulation
CPR	clinical pregnancy rate. Klinisk graviditetsrate per randomiseret kvinde. Defineret som tilstedeværelse af en gestationssæk ± føtal hjerteaktion ved transvaginal ultralyd før 12. graviditetsuge.
GnRH	gonadotrophin-releasing hormone
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
hCG	humant chorion gonadotropin
HP-hMG	highly purified human menopausal gonadotrophin
ICSI	intra cytoplasmic sperm injection
IVF	in vitro fertilization
LBR	live birth rate: Live-birth rate per randomiseret kvinde. Defineret som fødsel af et levende barn med en gestationsalder over 22 uger.
OHSS	ovarielt hyperstimulationsyndrom
OPR	ongoing pregnancy rate: Ongoing pregnancy rate per randomiseret kvinde. Defineret som graviditet længere end 12 uger.

Indholdsfortegnelse

Forkortelser og definitioner	2
Indholdsfortegnelse	3
Indledning	4
Afgrænsning af emnet	6
Evidensens kvalitet og anbefalingens styrke	7
Litteratursøgning	8
Resumé af kliniske rekommandationer	8
Outcome measures/ fokuserede spørgsmål	9
1. Hvilken af de to protokoller, GnRH-agonist eller GnRH-antagonist, giver flest oocytter i gruppen af kvinder under 40 år?	9
<i>Beskrivelse af evidens</i>	9
2. Hvilken af de to protokoller, GnRH-agonist eller GnRH-antagonist, giver flest MII oocytter, zygoter og blastocyster i gruppen af kvinder under 40 år?	9
3. Hvilken af de to protokoller, GnRH-agonist eller GnRH-antagonist, giver højest CPR, OPR, LBR og abortrate i gruppen af kvinder under 40 år?	10
<i>Beskrivelse af evidens</i>	10
<i>Stratificering efter low-, normo- og highresponders</i>	11
<i>Studier omhandlende prædiktive faktorer for ovarieelt respons i en GnRH-antagonist- vs. GnRH-agonistprotokol hos high- og normoresponders</i>	11
<i>Studier omhandlende GnRH-antagonist- vs. GnRH-agonistprotokol hos high- og normoresponders</i>	12
<i>Studier omhandlende GnRH-agonist- vs GnRH-antagonistprotokol hos low responders</i>	12
<i>Fordele og ulemper ved hhv. GnRH-antagonist- og GnRH-agonistprotokol</i>	12
4. Hvilken protokol, GnRH-agonist eller GnRH-antagonist, giver størst quality of life i gruppen af kvinder under 40 år?	12
<i>Baggrund</i>	12
<i>Gennemgang af evidens</i>	13
<i>Anbefaling</i>	13
Referenceliste	14

Indledning

Baggrund

Kontrolleret ovariel stimulation eller COH mhp. multifollikulær modning forud for IVF er en udbredt og effektiv metode til behandling af barnløshed. Ved ovariel stimulation opnås et større antal oocytter som kompensation for den relativt høje andel af oocytter af lav kvalitet, som man finder hos infertilitetspatienter (Patrizio *et al.*, 2007).

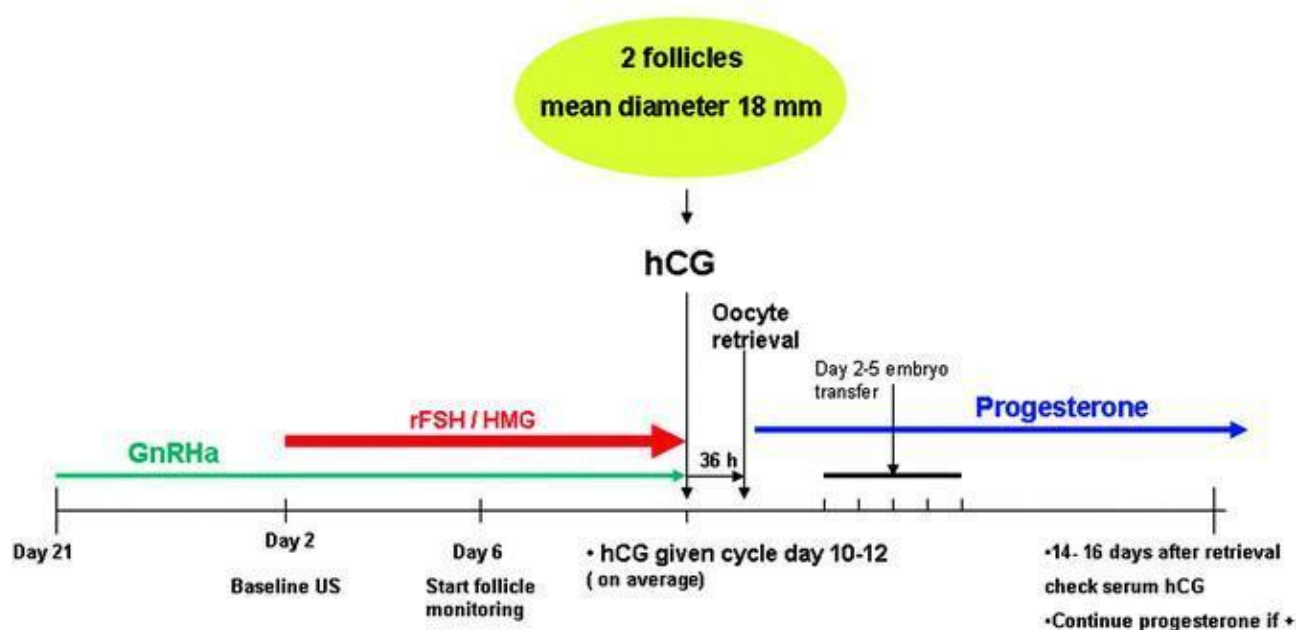
Der findes talrige stimulationsprotokoller. Denne guideline vil fokusere på lang GnRH-agonistprotokol versus kort GnRH-antagonistprotokol.

Hormonstimulation af ovarierne kræver samtidig behandling med en GnRH-analog for at undgå præmatur LH-stigning fra hypofysen, som er udløst af det hurtig stigende østradiolniveau ved multifollikulær udvikling.

GnRH-agonist

Behandling med GnRH-agonister medfører initialt en kortvarig "flare-up"-frigivelse af gonadotropiner, hvorefter antallet af GnRH-receptorer nedreguleres. I en klassisk lang GnRH-agonistprotokol opstartes GnRH-agonist på cyklusdag 21 i den cyklus, der ligger forud for den stimulerede cyklus. Der er på dette tidspunkt i cyklus mindst risiko for LH/FSH-"flare-up". Menstruationen vil sædvanligvis begynde 7 dage efter opstart af GnRH-agonist. Stimulationsbehandling med gonadotropiner opstartes vilkårligt efter minimum 14 dages nedregulering. GnRH-agonistbehandlingen fortsættes, indtil ovulationen trigges med hCG.

GnRH Agonist Ovarian Stimulation Protocol

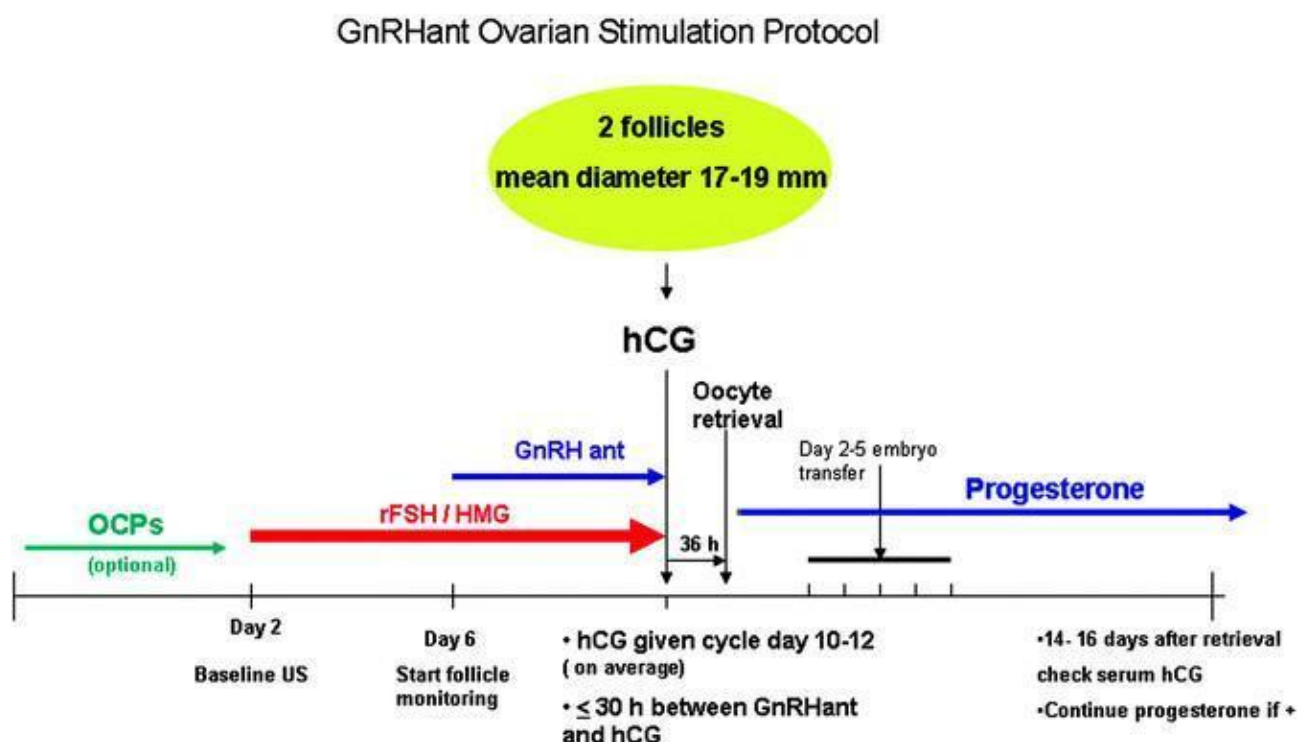


Eksempel på GnRH-agonistprotokol (Cheong *et al.*, 2012)

GnRH antagonist

GnRH-antagonister blev først tilgængelige i 1999 og protokollen har siden været under løbende udvikling. GnRH-antagonister giver en umiddelbar, reversibel og dosisafhængig hæmning af LH/FSH-frigivelse fra hypofysen ved kompetitivt at blokere GnRH-receptorerne. Derfor kan GnRH-antagonistbehandling indskrænkes til de cyklusdage, hvor der er størst risiko for præmatur LH-stigning.

I en klassisk GnRH-antagonistprotokol opstartes gonadotropinstimulation på cyklusdag 2, men man kan sagtens starte CD3 eller sågar CD4-5 hvis kvinden har anovulation/oligomenore og er primet med p-piller. GnRH-antagonist opstartes på stimulationsdag 6 og gives indtil ovulationen trigges med enten hCG eller GnRH-agonist. En stor fordel ved GnRH-antagonistprotokollen er muligheden for at trigge ovulationen med GnRH-agonist, da dette nærmest eliminerer risikoen for OHSS (Humaidan *et al.* Hum Reprod 2011).



Eksempel på GnRH-antagonistprotokol (Cheong *et al.*, 2012)

Perspektivering

I 2006 viste en metaanalyse på basis af 27 RCTs, at behandling med en kort GnRH-antagonistprotokol gav kortere stimulationstid, lavere gonadotropinforbrug samt en reduceret incidens af OHSS sammenlignet med lang GnRH-agonistprotokol (Al-Inany *et al.*, 2006). Brug af GnRH-antagonist var også forbundet med et lavere antal aspirerede oocytter og lavere klinisk graviditetsrate (Al-Inany *et al.*, 2006).

En metaanalyse fra 2016 finder ingen forskel på protokollerne hvad angår LBR, men bekræfter at den korte GnRH-antagonistprotokol giver en signifikant kortere

stimulationstid, lavere samlet gonadotropindosis, færre udtagne oocytter og lavere risiko for OHSS (Al-Inany *et al.*, 2016).

Aktuelle trends indenfor ART gør også vurderingen af stimulationsprotokoller vigtige specielt hvad angår dyrkning af embryoner til blastocyster med henblik på transferering af friske embryoner eller vitrificering og optøning/tilbagelægning i frysecyklus, hvilket bliver mere udbredt. Kun en del af de fertiliserede embryoner udvikles til blastocyster, hvilket potentielt øger betydningen af hvor mange oocytter, der opnås efter stimulation. På lang sigt kan også preimplantationsscreening af blastocyster efter trophoctodermbiopsier resultere i transferering af et lavere antal aneuploide blastocyster. I denne sammenhæng kan antallet af oocytter, metafase-II-oocytter, fertiliserede oocytter samt antallet af cleavage-stage-embryoner også have en betydning for antallet af blastocyster og dermed den kumulerede graviditetsrate.

Der er en betydelig mængde litteratur, som beskriver effekten og effektiviteten af GnRH-analoger, men temaet GnRH-agonist versus GnRH-antagonist diskuteres stadig.

Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler aspekter af effektivitet og sikkerhed ved valg af GnRH-analog (agonist eller antagonist) ved ovariel stimulation i forbindelse med IVF/ICSI-behandling og bygger på GRADE og PICO-metoden.

Bedømt ud fra de første sammenlignende studier (agonist vs. antagonist), som blev publiceret ved lanceringen af Ganirelix, er GnRH-antagonistbehandlingen blevet mere effektiv i de senere år. For bedst at vurdere GnRH-analogerne ud fra dagens situation har gruppen bag denne guideline besluttet primært at anvende studier publiceret i løbet af de sidste 10 år (2005-2016).

(P) Patient or population: Infertilitetspatienter behandlet med ART

(I) Intervention: GnRH-antagonist

(C) Comparison: GnRH-agonist

(O) Outcome: Fokuserede spørgsmål

Evidensens kvalitet og anbefalingens styrke

I afsnit med PICO-spørgsmål er graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseret på GRADE (the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

GRADE

Høj (⊕⊕⊕⊕) Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕⊖) Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕⊖⊖) Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav (⊕⊖⊖⊖) Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Stærk anbefaling for (↑↑) Der gives en stærk anbefaling for interventionen, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for (↑). Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Svag/betinget anbefaling imod (↓) Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Stærk anbefaling imod (↓↓). Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis. God praksis bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje, og anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen.

Oxford Centre for Evidence-based Medicine (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>)

I afsnit, hvor der ikke er brugt GRADE, er evidensen beskrevet med referencer til diverse metaanalyser, RCT og andre relevante studier og evidensstyrke er graderet i henhold til Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (<http://www.cebm.net/?o=1025>).

Litteratursøgning

Søgninger er foretaget i elektroniske databaser: PubMed og Cochrane Library.

Søgekriterier: GnRh-agonist, GnRh-antagonist, IVF, normal responders, normoresponders, GnRh antagonist versus agonist protocol and quality of life, quality of life in women undergoing IVF, quality of life IVF infertility

Resumé af kliniske rekommandationer

	Evidensgrad
Der er holdepunkter for, at brug af GnRH-antagonister ved kontrolleret ovariel stimulation hos IVF/ICSI-patienter giver 1-2 oocytter mindre sammenlignet med brug af GnRH-agonist.	Moderat ($\oplus\oplus\oplus\ominus$)
Der er ikke støtte i litteraturen for at brug af GnRH-antagonister giver oocytter/embryoner af en lavere kvalitet sammenlignet med GnRH-agonister.	Lav (\oplus)
GnRH-antagonist og GnRH-agonistprotokoller er ligeværdige med hensyn til CPR og LBR; moderat evidens.	Moderat evidens ($\oplus\oplus\oplus\ominus$).
GnRH-antagonistprotokol giver en lavere risiko for OHSS sammenlignet med GnRH-agonistprotokol	Moderat evidens ($\oplus\oplus\oplus\ominus$).
Vedr. quality of life: Det er ikke muligt at komme med rekommandationer til protokolvalg på baggrund af litteraturen.	

Outcome measures/ fokuserede spørgsmål

1. Hvilken af de to protokoller, GnRH-agonist eller GnRH-antagonist, giver flest oocytter i gruppen af kvinder under 40 år?

Rekruttering og udvikling af multiple follikler som respons på stimulation med gonadotropiner er afgørende for en succesfuld IVF/ICSI-behandling. Med de senere års udvikling af succesfulde fryseprogrammer kan det synes optimalt at aspirere så mange oocytter som muligt for derved at opnå et maksimalt antal cleavage state-embryoner/blastocyster samt øgning af den kumulative graviditetsrate. Begrænsningen ved denne tilgang er den øgede risiko for OHSS, som foreligger, når follikelantallet overstiger 15-20. Derudover kan de medfølgende ufysiologiske høje østradiolniveauer have en negativ indflydelse på endometriets receptivitet ved transferering af embryoner i frisk cyklus.

Beskrivelse af evidens

21 randomiserede studier har oocytantal som endpoint (Albano *et al.*, 2000; Olivennes *et al.*, 2000; Borm G *et al.*, 2000; European and Middle East Orgalutran Study Group, 2001; Fluker *et al.*, 2001; Loutradis *et al.*, 2004; Check *et al.*, 2004; Barmat *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2005; Rombauts, 2005; Xavier *et al.*, 2005; SERAFINI *et al.*, 2006; Friedler *et al.*, 2006; Moraloglu *et al.*, 2008; Hsieh *et al.*, 2008; Ye *et al.*, 2009; Depalo *et al.*, 2009; Firouzabadi *et al.*, 2010; Papanikolaou *et al.*, 2012; Qiao *et al.*, 2012; Toftager *et al.*, 2016).

En metaanalyse som vurderer disse studier, rapporterer at antallet oocytter er lavere i antagonist gruppen (-1,44 CI -2,02- -0,64) (Xiao *et al.*, 2014). I et nylig publiceret dansk studie (Toftager *et al.*, 2016) rapporteres differencen til -1,7, og denne studiepopulation repræsenterer 18 % af det samlede antal patienter i randomiserede studier med oocytantal oplyst. Evidensens styrke bedømmes som moderat ($\oplus\oplus\oplus\ominus$), den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes på grund af heterogenitet studierne imellem.

2. Hvilken af de to protokoller, GnRH-agonist eller GnRH-antagonist, giver flest MII oocytter, zygoter og blastocyster i gruppen af kvinder under 40 år?

Kun få studier af forskellig design har undersøgt dette endpoint (Olivennes *et al.*, 2000; Vlaisavljevic *et al.*, 2003; Takahashi *et al.*, 2004; Murber *et al.*, 2009; Arce *et al.*, 2014; Vengetesh, 2015). De få studier som foreligger, er en blanding af små randomiserede, case-control og retrospektive opgørelser. Der er ingen mulighed for at lave konklusioner af outcome spørgsmålene ud fra de foreliggende studier.

Det skal bemærkes, at et studie (6) hvor antal oocytter, fertilisering samt blastocystantal og kvalitet som endpoint blev relateret til øgende doser recombinant FSH, viste et ikke-linært dose-repons forhold da et øgende antal aspirerede oocytter ikke var linært med antal

blastocyster. I dette studie blev antagonist brugt til at blokere endogen LH-stigning, og der var ingen sammenligning med agonist. Dog kunne dette være en indikation på, at selv om et tidligere studie (se ovenfor) har vist at antagonist-protokollen giver lidt færre oocytter end agonist-protokollen, vil denne ikke nødvendigvis give færre blastocyster.

3. Hvilken af de to protokoller, GnRH-agonist eller GnRH-antagonist, giver højest CPR, OPR, LBR og abortrate i gruppen af kvinder under 40 år?

Beskrivelse af evidens

Det nyeste Cochrane-review om GnRH-antagonistprotokol vs. GnRH-agonistprotokol indeholder 73 RCTs med tilsammen 12.212 patienter (Al-Inany *et al.*, 2016). Man finder samme CPR, OPR og LBR ved GnRH-antagonist vs. GnRH-agonistprotokol. For studier som rapporterede OPR og LBR fordelte brugen af ovulationstrigger sig således: 29 studier med hCG-trigger, 1 studie med GnRH-agonisttrIGGER i antagonist-gruppen/ hCG i agonist-gruppen og 7 studier med ukendt trigger.

Aflysningsraten pga. nedsat ovarie respons på stimulation var marginalt øget i GnRH-antagonist-gruppen. Til gengæld var aflysningsraten pga. OHSS signifikant mindre ved GnRH-antagonist protokollen (OR 0.47, 95% CI 0.32 to 0.69; 19 RCTs, n = 4256) (Al-Inany *et al.*, 2016).

Der var ingen forskel i abortrate mellem GnRH-antagonist og GnRH-agonistprotokollen (Al-Inany *et al.*, 2016).

Evidensen graderes som moderat pga. mange studier med uklar afrapportering af randomiseringsprocessen. Desuden er der risiko for publication bias, idet flere små studier finder højere LBR efter GnRH-antagonistprotokollen end de større studier gør.

Det hidtil største randomiserede studie, som sammenligner GnRH-antagonistprotokol med GnRH-agonistprotokol omfatter 1050 kvinder < 40 år uden tidligere ART (Toftager *et al.*, 2016, 2017). Det primære endpoint var OHSS. Man fandt ingen forskel i OPR, LBR og kumulativ LBR mellem GnRH-antagonist- og GnRH-agonistprotokollen. Risikoen for moderat og alvorlig OHSS var signifikant lavere ved GnRH-antagonistprotokollen. Toftager *et al.*'s data omhandlende OHSS indgår i Al-Inanys metaanalyse fra 2016.

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

GnRH antagonist compared to long-course GnRH agonist for assisted reproductive technology (ART)						
Population: women undergoing assisted reproductive technology (ART)						
Settings: clinic for ART						
Intervention: GnRH antagonist						
Comparison: long-course GnRH agonist						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Long course GnRH agonist	GnRH antagonist				
Live birth rate per woman randomised	286 per 1000	290 per 1000 (254 to 330)	OR 1.02 (0.85 to 1.23)	2303 (12 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
OHSS per woman randomised (any grade)	114 per 1000	73 per 1000 (62 to 85)	OR 0.61 (0.51 to 0.72)	7944 (36 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²	
Ongoing pregnancy rate per woman randomised	293 per 1000	276 per 1000 (256 to 295)	OR 0.92 (0.83 to 1.01)	8311 (37 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²	
Clinical pregnancy rate per woman randomised	303 per 1000	283 per 1000 (267 to 303)	OR 0.91 (0.83 to 1)	9959 (54 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²	
Miscarriage rate per woman randomised	48 per 1000	49 per 1000 (40 to 61)	OR 1.03 (0.82 to 1.29)	7082 (34 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²	
Cycle cancellation due to poor ovarian response	64 per 1000	83 per 1000 (68 to 101)	OR 1.32 (1.06 to 1.65)	5230 (25 studies)	⊕○○○ moderate ^{3,4}	

Tabel fra (Al-Inany *et al.*, 2016)

Stratificering efter low-, normo- og highresponders

Der er ikke evidens for at komme med anbefalinger ud fra stratificering efter low-, normo- og highresponders. Der findes dog enkelte studier, som belyser emnet, og disse studier gennemgås kort nedenfor:

Studier omhandlende prædiktive faktorer for ovarie respons i en GnRH-antagonist- vs. GnRH-agonistprotokol hos high- og normoresponders

Alder, AFC, baseline FSH og LH kan bruges til at forudsige højt/ lavt ovarie respons i en GnRH-antagonistprotokol (Broekmans *et al.*, 2014). (Hamdine *et al.*, 2015) foreslår en AMH-baseret tilgang til stratificering af patienter som high-, normo- og low responders. (Oehninger *et al.*, 2015) finder, at alder, AMH, AFC, cykluslængde og FSH kan bruges til at forudsige ovarie respons i en GnRH-antagonistprotokol.

Studier omhandlende GnRH-antagonist- vs. GnRH-agonistprotokol hos high- og normoresponders

I et prospektivt, randomiseret studie finder man samme CPR og LBR samt samme forekomst af OHSS ved sammenligning af GnRH-antagonist (n=205) med GnRH-agonistprotokol (n=207) hos normoresponders. Der bruges signifikant mindre FSH i GnRH-antagonistprotokollen (Casano *et al.*, 2012).

Studier omhandlende GnRH-agonist-vs GnRH-antagonistprotokol hos low responders

47 kvinder, der alle opfyldte Bologna-kriterierne for low responders, blev behandlet i en GnRH-antagonistprotokol med corifollitropin fra dag 2 tillagt HP-hMG fra dag 9 og indtil ovulationstrigger med r-hCG. OPR var 28% i gruppen af kvinder under 40 år og 0% i gruppen af kvinder over 40 år. Studiet er et retrospektivt pilotstudie (Polyzos *et al.*, 2013b) og protokollen skal undersøges med et større antal patienter i COMPORT studiet (Polyzos *et al.*, 2013a).

Fordele og ulemper ved hhv. GnRH-antagonist- og GnRH-agonistprotokol

Stimulationsprotokol	Fordele	Ulemper
Lang GnRH-agonistprotokol	Lavere risiko for nedsat ovarie respons	Højere risiko for OHSS Bivirkninger under nedregulering
Kort GnRH-antagonistprotokol	Nedsat risiko for OHSS Lavere samlet gonadotropindosis Patientvenlig	Højere risiko for nedsat ovarie respons

4. Hvilken protokol, GnRH-agonist eller GnRH-antagonist, giver størst quality of life i gruppen af kvinder under 40 år?

Baggrund

Det er veldokumenteret at der er en sammenhæng mellem fertilitetsbehandling (Assisteret Reproduktions Teknologi, ART) og forekomst af følelsesmæssig stress (Verhaak *et al.*, 2006), depression (Bloch *et al.*, 2011), seksuel dysfunktion (Smith *et al.*, 2015) og negativ påvirkning af parforholdet (Verhaak *et al.*, 2006; Huppelschoten *et al.*, 2013).

ART påvirker således patienters livskvalitet (Schmidt, 2006; Verhaak *et al.*, 2006) og den psykosociale byrde kan være årsag til, at et par ikke fuldfører planlagt fertilitetsbehandling (Gameiro *et al.*, 2012). Mange kvinder i fertilitetsbehandling er af den overbevisning, at stress og bekymring kan forhindre naturlig befrugtning samt nedsætte succesraten ved fertilitetsbehandling. Ebbesen *et al.* (2009) fandt at negative livsbegivenheder indenfor 12 måneder før ART var associeret med nedsat graviditetsrate ved ART (Ebbesen *et al.*, 2009). I en metaanalyse fra 2011 af 14 studier med i alt 3583 kvinder var følelsesmæssig stress på baggrund af infertilitet ikke årsag til nedsat chance for graviditet (Boivin *et al.*, 2011a).

Der er udviklet flere generiske spørgeskemaer til at vurdere livskvalitet bla af WHOQOL gruppen i 1996 (WHOQOL-100 og den kortere version WHOQOL-BREF). Der er også udviklet validerede sygdomsspecifikke spørgeskemaer, bla. Fertility Quality of life (FertiQol) (Boivin et al., 2011b) og Quality of Life during IVF treatment (Toftager et al., 2016). Det første skema henvender sig til parret og er valideret i flere internationale studier, mens de sidste primært henvender sig til kvinden.

Der har været en kontinuerlig udvikling i behandlingsprotokoller med henblik på at optimere behandlingerne i forhold til bivirkninger som f.eks OHSS og forbedre graviditetsrater samt individualisere behandlingsprotokoller, men der har været mindre fokus på livskvalitet og følelsesmæssigt stress i de forskellige protokoller. GnRH-agonistbehandling er associeret med depressive symptomer pga. den midlertidige hypogonadisme, som behandlingen medfører (Patten and Barbui, 2004).

Der er lavet ét randomiseret forsøg, som sammenligner følelsesmæssig stress (mental distress) i hhv. GnRH-antagonist og GnRH-agonistbehandling (Stenbaek *et al.*, 2015). I dette studie blev 83 kvinder i deres første ART- cyklus randomiseret til enten kort (n=42) eller lang (n=41) protokol. Man undersøgte, om der var forskel på stress, humørsvingninger og depressionssymptomer mm. målt ved forskellige validerede spørgeskemaer i de to behandlingsgrupper. Forfatterne fandt ingen forskel i outcome mellem de to protokoller.

Gennemgang af evidens

Der er ikke evidens for at komme med anbefalinger ud fra stratificering efter low, normo og high responders. Ej heller er det muligt at komme med rekommandationer til protokolvalg på baggrund af litteraturen. Toftager et al. kommer med resultater fra et RCT på 1000 kvinder, der sammenligner quality of life og psykosocial velvære ved kort antagonist og lang agonist protokol i 2017.

Anbefaling

Der er forskellige tiltag, som kan afhjælpe psykosociale problemer i forbindelse med fertilitetsbehandling. Gameiro et al. konkluderer, at det altafgørende er, at der etableres en stabil kontakt mellem patienten/parret og en tillidsvækkende og kompetent læge (Gameiro *et al.*, 2012) I den seneste guideline fra ESHRE vedr. psykosocial støtte til patienter i fertilitetsbehandling anbefales personalet at anvende forskellige validerede spørgeskemaer, som er udviklet til at bedømme graden af depression, stress, sexuel dysfunktion etc. (Gameiro *et al.*, 2015). Disse kan anvendes i den daglige kliniske praksis af sygeplejersker og læger.

Referenceliste

- Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmüller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetorelix and the LHRH-agonist buserelin. *European Cetorelix Study Group. Hum Reprod* 2000;**15**:526–531.
- Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane database Syst Rev* 2016;**4**:CD001750.
- Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. In Al-Inany HG, editor. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK.
- Arce J-C, Nyboe Andersen A, Fernández-Sánchez M, Visnova H, Bosch E, García-Velasco JA, Barri P, Sutter P de, Klein BM, Fauser BCJM. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone–stratified, dose–response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014;**102**:1633–1640.e5.
- Barmat LI, Chantilis SJ, Hurst BS, Dickey RP. A randomized prospective trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist/recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) versus GnRH-agonist/rFSH in women pretreated with oral contraceptives before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;**83**:321–330.
- Bloch M, Azem F, Aharonov I, Avi I Ben, Yagil Y, Schreiber S, Amit A, Weizman A. GnRH-agonist induced depressive and anxiety symptoms during in vitro fertilization–embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2011;**95**:307–309.
- Boivin J, Griffiths E, Venetis CA. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. *BMJ* 2011a;**342**:d223–d223.
- Boivin J, Takefman J, Braverman A. The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. *Hum Reprod* 2011b;**26**:2084–2091.
- Borm G, Mannaerts B, The European Orgalutran Study Group. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. *Hum Reprod* 2000;**15**:1490–1498.
- Broekmans FJ, Verweij PJM, Eijkemans MJC, Mannaerts BMJL, Witjes H. Prognostic models for high and low ovarian responses in controlled ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod* 2014;**29**:1688–1697.
- Casano S, Guidetti D, Patriarca A, Pittatore G, Gennarelli G, Revelli A. MILD ovarian stimulation with GnRH-antagonist vs. long protocol with low dose FSH for non-PCO high responders undergoing IVF: a prospective, randomized study including thawing cycles. *J Assist Reprod Genet* 2012;**29**:1343–1351.
- Check ML, Check JH, Choel JK, Davies E, Kiefer D. Effect of antagonists vs agonists on in vitro fertilization outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;**31**:257–259.
- Depalo R, Lorusso F, Palmisano M, Bassi E, Totaro I, Vacca M, Trerotoli P, Masciandaro P,

- Selvaggi L. Follicular growth and oocyte maturation in GnRH agonist and antagonist protocols for in vitro fertilisation and embryo transfer. *Gynecol Endocrinol* 2009;**25**:328–334.
- Ebbesen SMS, Zachariae R, Mehlsen MY, Thomsen D, Højgaard A, Ottosen L, Petersen T, Ingerslev HJ. Stressful life events are associated with a poor in-vitro fertilization (IVF) outcome: a prospective study. *Hum Reprod* 2009;**24**:2173–2182.
- Empel IWH van, Aarts JWM, Cohlen BJ, Huppelschoten DA, Laven JSE, Nelen WLDM, Kremer JAM. Measuring patient-centredness, the neglected outcome in fertility care: a random multicentre validation study. *Hum Reprod* 2010;**25**:2516–2526.
- European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001;**16**:644–651.
- Firouzabadi RD, Ahmadi S, Oskouian H, Davar R. Comparing GnRH agonist long protocol and GnRH antagonist protocol in outcome the first cycle of ART. *Arch Gynecol Obstet* 2010;**281**:81–85.
- Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher SJ, Rinehart J, Rosenwaks Z, Scott RT, Schoolcraft W, *et al.* Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2001;**75**:38–45.
- Friedler S, Gilboa S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Ron El R. Luteal phase characteristics following GnRH antagonist or agonist treatment - a comparative study. *Reprod Biomed Online* 2006;**12**:27–32.
- Gameiro S, Boivin J, Dancet E, Klerk C de, Emery M, Lewis-Jones C, Thorn P, Broeck U Van den, Venetis C, Verhaak CM, *et al.* ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction-a guide for fertility staff. *Hum Reprod* 2015;**30**:2476–2485.
- Gameiro S, Boivin J, Peronace L, Verhaak CM. Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Hum Reprod Update* 2012;**18**:652–669.
- Hamdine O, Eijkemans MJC, Lentjes EWG, Torrance HL, Macklon NS, Fauser BCJM, Broekmans FJ. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod* 2015;**30**:170–178.
- Hsieh Y-Y, Chang C-C, Tsai H-D. Comparisons of Different Dosages of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist, Short-acting Form and Single, Half-dose, Long-acting Form of GnRH Agonist During Controlled Ovarian Hyperstimulation and in vitro Fertilization. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008;**47**:66–74.
- Huppelschoten AG, Dongen AJCM van, Verhaak CM, Smeenk JMJ, Kremer JAM, Nelen WLDM. Differences in quality of life and emotional status between infertile women and their partners. *Hum Reprod* 2013;**28**:2168–2176.
- Lee T-H, Wu M-Y, Chen H-F, Chen M-J, Ho H-N, Yang Y-S. Ovarian response and follicular development for single-dose and multiple-dose protocols for gonadotropin-releasing hormone antagonist administration. *Fertil Steril* 2005;**83**:1700–1707.
- Loutradis D, Stefanidis K, Drakakis P, Milingos S, Antsaklis A, Michalas S. A modified gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol failed to increase clinical

- pregnancy rates in comparison with the long GnRH protocol. *Fertil Steril* 2004;**82**:1446–1448.
- Moraloglu O, Kilic S, Karayalçin R, Yuksel B, Tasdemir N, Işık A, Ugur M. Comparison of GnRH agonists and antagonists in normoresponder IVF/ICSI in Turkish female patients. *Adv Ther* 2008;**25**:266–273.
- Murber Á, Fancsovits P, Ledó N, Gilán Z, Rigó J, Urbancsek J. Impact of GnRH analogues on oocyte/embryo quality and embryo development in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a case control study. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;**7**:103.
- Oehninger S, Nelson SM, Verweij P, Stegmann BJ. Predictive factors for ovarian response in a corifollitropin alfa/GnRH antagonist protocol for controlled ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;**13**:117.
- Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, Nicollet B, Zorn JR, Bouchard P, Frydman R. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril* 2000;**73**:314–320.
- Papanikolaou EG, Pados G, Grimbizis G, Bili E, Kyriazi L, Polyzos NP, Humaidan P, Tournaye H, Tarlatzis B. GnRH-agonist versus GnRH-antagonist IVF cycles: is the reproductive outcome affected by the incidence of progesterone elevation on the day of HCG triggering? A randomized prospective study. *Hum Reprod* 2012;**27**:1822–1828.
- Patrizio P, Bianchi V, Lalioti MD, Gerasimova T, Sakkas D. High rate of biological loss in assisted reproduction: it is in the seed, not in the soil. *Reprod Biomed Online* 2007;**14**:92–95.
- Patten SB, Barbui C. Drug-Induced Depression: A Systematic Review to Inform Clinical Practice. *Psychother Psychosom* 2004;**73**:207–215.
- Polyzos NP, Camus M, Llacer J, Pantos K, Tournaye H. Corifollitropin α followed by menotropin for poor ovarian responders' trial (COMPORT): a protocol of a multicentre randomised trial. *BMJ Open* 2013a;**3**:
- Polyzos NP, Vos M De, Corona R, Vloeberghs V, Ortega-Hrepich C, Stoop D, Tournaye H. Addition of highly purified HMG after corifollitropin alfa in antagonist-treated poor ovarian responders: a pilot study. *Hum Reprod* 2013b;**28**:1254–1260.
- Qiao J, Lu G, Zhang HW, Chen H, Ma C, Olofsson JI, Witjes H, Heijnen E, Mannaerts B. A randomized controlled trial of the GnRH antagonist ganirelix in Chinese normal responders: high efficacy and pregnancy rates. *Gynecol Endocrinol* 2012;**28**:800–804.
- Rombauts L. A comparative randomized trial to assess the impact of oral contraceptive pretreatment on follicular growth and hormone profiles in GnRH antagonist-treated patients. *Hum Reprod* 2005;**21**:95–103.
- Schmidt L. Psychosocial burden of infertility and assisted reproduction. *Lancet (London, England)* 2006;**367**:379–380.
- SERAFINI P, YADID I, MOTTA E, ALEGRETTI J, FIORAVANTI J, COSLOVSKY M. Ovarian stimulation with daily late follicular phase administration of low-dose human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril* 2006;**86**:830–838.
- Smith NK, Madeira J, Millard HR. Sexual function and fertility quality of life in women using

- in vitro fertilization. *J Sex Med* 2015;**12**:985–993.
- Stenbaek DS, Toftager M, Hjorrdt L V., Jensen PS, Holst KK, Bryndorf T, Holland T, Bogstad J, Pinborg A, Hornnes P, *et al.* Mental distress and personality in women undergoing GnRH agonist versus GnRH antagonist protocols for assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2015;**30**:103–110.
- Takahashi K, Mukaida T, Tomiyama T, Goto T, Oka C. GnRH antagonist improved blastocyst quality and pregnancy outcome after multiple failures of IVF/ICSI-ET with a GnRH agonist protocol. *J Assist Reprod Genet* 2004;**21**:317–322.
- Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, Løssl K, Roskær J, Holland T, Prætorius L, Zedeler A, Nilas L, Pinborg A. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2016;**31**:1253–1264.
- Toftager M, Bogstad J, Løssl K, Prætorius L, Zedeler A, Bryndorf T, Nilas L, Pinborg A. Cumulative live birth rates after one ART cycle including all subsequent frozen–thaw cycles in 1050 women: secondary outcome of an RCT comparing GnRH-antagonist and GnRH-agonist protocols. *Hum Reprod* 2017;
- Vengetesh PM. Choosing GnRH Antagonist Protocol Shows Improved Oocyte and Embryo Quality, Coherent with the Perifollicular Vascularity (PFV) in Assisted Reproductive Techniques. *J Clin DIAGNOSTIC Res* 2015;
- Verhaak CM, Smeenk MJ, Evers AWM, Kremer JAM, Kraaijmaat FW, Braat DDM. Women’s emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Hum Reprod Update* 2006;**13**:27–36.
- Vlaisavljevic V, Reljic M, Lovrec VG, Kovacic B. Comparable effectiveness using flexible single-dose GnRH antagonist (cetorelix) and single-dose long GnRH agonist (goserelin) protocol for IVF cycles--a prospective, randomized study. *Reprod Biomed Online* 2003;**7**:301–308.
- Xavier P, Gamboa C, Calejo L, Silva J, Stevenson D, Nunes A, Martinez-de-Oliveira J. A randomised study of GnRH antagonist (cetorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;**120**:185–189.
- Xiao J, Su C, Zeng X. Comparisons of GnRH Antagonist versus GnRH Agonist Protocol in Supposed Normal Ovarian Responders Undergoing IVF: A Systematic Review and Meta-Analysis. In Tian X, editor. *PLoS One* 2014;**9**:e106854.
- Ye H, Huang G, Zeng P, Pei L. IVF/ICSI outcomes between cycles with luteal estradiol (E2) pre-treatment before GnRH antagonist protocol and standard long GnRH agonist protocol: a prospective and randomized study. *J Assist Reprod Genet* 2009;**26**:105–111.