

Klinisk guideline:

Adjuvant behandling med glukocortikoid og acetylsalicylsyre ved IVF/ICSI

Forfattere:

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

Tovholder

Vibeke Hartvig Boujida, Carita Nørgaard Skaugen

Korrespondance:

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

Status:

Første udkast:

Diskuteret på DFS:

Korrigeret udkast:

Endelig guideline:

Guideline skal revideres senest:

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse	2
Indledning	3
Forkortelser	3
Afgrænsning af emnet	3
Evidensens kvalitet og anbefalingens styrke	3
Litteratursøgningsmetode	5
Resumé af kliniske rekommandationer	5
Baggrund	5
Fokuseret spørgsmål 1:	6
Giver glukocorticoider vs ingen additiv behandling højere pregnancy rate / live birth rate for uselektrede kvinder i IVF/ICSI behandling?	6
Fokuseret spørgsmål 2:	7
Giver acetylsalicylsyre vs ingen additiv behandling højere pregnancy rate / live birth rate for uselektrede kvinder i IVF/ICSI behandling?	7
Bilag 1	9
Bilag 2	10
Referencer	12

Indledning:

I Danmark er adjuverende behandling med glucokortikoider og/eller acetylsalicylsyre ikke en del af standardbehandlingen ved assisteret reproduktionsteknologi (ART), men anvendes i større eller mindre grad i udlandet. Supplement med glukokortikoider eller acetylsalicylsyre i periimplantationsfasen/1. trimester efterspørges løbende af patienterne, hvilket er baggrunden for denne guideline.

Forkortelser:

Assisteret reproduktionsteknologi (ART)

In Vitro Fertilization (IVF)

Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)

Ongoing Pregnancy Rate (OPR)

Live Birth Rate (LBR)

Acetylsalicylsyre (ASA)

Natural killer cells (NK-celler)

T-regulatorceller (Treg-celler)

Cyklooxygenase (COX)

Cyklooxygenase 1 (COX-1)

Cyklooxygenase 2 (COX-2)

Tromboxan A2 (TX A2)

Afgrænsning af emnet:

(P) Patient or population: Uselektede infertile kvinder behandlet med ART

(I) Intervention: Medicinering med glucocorticoider / acetylsalicylsyre

(C) Comparison: ingen adjuvant behandling

(O) Outcome: pregnancy rate / live birth rate

Evidensens kvalitet og anbefalingens styrke:

I afsnit med PICO-spørgsmål er graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseret på GRADE

(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.

Litteratursøgningsmetode:

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

Søgekriterier: IVF, ICSI, in vitro fertilisation, ART, glucocorticoid, glucocorticosteroid, ASA og acetylsalicylsyre.

Resumé af kliniske rekommandationer:

For uselekterede patienter kan det ikke anbefales at bruge glukokortikoid som adjuverende behandling i forbindelse med ART.	(↓)
For uselekterede patienter kan det ikke anbefales at bruge ASA som adjuverende behandling i forbindelse med ART.	(↓)

Baggrund:

Implantationen af et embryon kræver en tæt interaktion imellem blastocysten og det receptive endometrium i uterus, som findes i et begrænset tidsrum kaldet "implantationsvinduet". Det er stadig uklart, præcis hvordan blastocysten undviger et maternelt immunrespons og invaderer endometriet (Zhang *et al.*, 2013). Immunapparatet spiller en vigtig rolle via sin styring af den immunologiske tolerance overfor det implanterende embryon. NK-celler, dendrit-celler, makrofager og Treg-celler har alle betydning for modulering af det immunologiske respons overfor trofoblastens proliferation, differentiering og invasion (Nardo *et al.*, 2015).

Prostaglandiner og cyklooxygenase (COX) er vigtige mediatorer ved den vaskulære invasion af cytotrofoblasten. Prostaglandiner dannes ud fra arachidonsyre. De første steps i processen katalyseres af enzymet cyklooxygenase. Derved dannes en række primære prostaglandiner (prostacykliner) via COX-1 og tromboxan A2 (TX A2) via COX-2. Prostacykliner virker vasodilaterende og hæmmer aggregation af trombocytter. TX A2 virker vasokontraherende og øger trombocyttaggregationen (James *et al.*, 2008).

Manglende implantation af embryoner er en faktor, som begrænser succesraten efter IVF-behandling. Behandling med glukokortikoider og/eller acetylsalicylsyre gives til patienterne i håb om at forbedre succesraten ved at påvirke processen i endometriet under implantationen.

Kortikosteroider har en antiinflammatorisk og immunosuppressiv effekt ved bl.a. at reducere mængden

af de proinflammatoriske cytokiner produceret af makrofager og ved at reducere antallet af NK-celler i endometriet (Boomsma and Macklon, 2008). Rationalet ved brug af kortikosteroider er derfor, at en hæmmende effekt af det immunologiske respons vil facilitere implantationen. Samtidig er der også udtrykt betænkeligheder ved brug af anti-inflammatoriske medikamenter. Disse kan sænke kvindens forsvar mod infektioner, samt have en negativ indflydelse på udviklingen af fosteret med mulig livslang påvirkning af et eventuelt barn.

Behandling med lavdosis ASA giver en overvejende selektiv, irreversibel hæmning af COX-1 og supprimerer dannelsen af tromboxan A₂, hvilket reducerer vasokonstriktion, som dermed øger blodflowet igennem uterus. Desuden hæmmes trombocyttaggregationen, hvilket mindsker risikoen for mikrotromber under implantationen (Boomsma and Macklon, 2008). Rationalet ved behandling med lavdosis ASA er derfor, at en øget blodgennemstrømning i uterus og en mindsket risiko for mikrotromber vil facilitere implantationen. Samtidig giver behandling med ASA en øget risiko for både maternel blødning og føtal blødning, idet ASA passerer placenten. Det diskuteres fortsat, om behandling med ASA i 1. trimester kan have en teratogen effekt.

Fokuseret spørgsmål 1:

Giver glukocorticoide vs ingen additiv behandling en højere pregnancy rate/live birth rate for uselekerede kvinder i IVF/ICSI behandling?

Virksomheden af lavdosis glukokortikoidbehandling versus ingen adjuverende behandling ved ART er undersøgt i en række små randomiserede studier. Mange studier er af ældre dato, hvoraf de nyeste er fra 2003 (Ezzedin, 2003), 2006 (Duvan *et al.*, 2006) og 2009 (Edeen, 2009). Sidstnævnte findes kun som abstract publiceret i ESHRE-regi. Der findes et Cochrane Review af Boomsma *et al.* fra 2012 (Boomsma *et al.*, 2012) baseret på GRADE-princippet, som har inkluderet 14 RCT fra 1986 til 2009. For evidensens kvalitet og anbefalingens styrke, se bilag 1. Studierne var meget heterogene i forhold til inklusionskriterier, valg af præparat, dosis, start og varighed af behandling. Kun 3 studier havde live birth rate som primær outcome (OR 95% CI 1.21 (0.67-2.19)). 13 studier med i alt 1759 patienter rapporterede «pregnancy rate per couple» (OR 95% CI 1.15 (0.93-1.43)). Konklusionen er, at adjuverende behandling med glukokortikoider ikke øger graviditetsraten eller live birth rate hos uselekerede IVF/ICSI patienter. Der findes en tendens til højere graviditetsrate ved adjuverende behandling med glukokortikoider hos kvinder, som får IVF (OR 95% CI 1.50 (1.05-2.13)) i modsætning til ICSI (OR 95% CI 1.00 (0.74-1.36)). Resultatet er på grænsen til at være signifikant og kan ikke tillægges afgørende betydning, idet tallene er pooled data fra små heterogene studier. Der mangler større randomiserede studier, som kan vise en sikker forskel på IVF- og ICSI-patienter.

Kun 3 af studierne rapporterede forekomsten af bivirkninger efter glukokortikoidbehandling. Ingen af disse tilfælde var dokumenteret.

Der findes ingen randomiserede, prospektive studier, som har undersøgt påvirkningen af fosterudviklingen og sygeligheden hos ART-børn efter behandling med kortikosteroid givet i peri-implantationsfasen/1. trimester. Et nyt australsk litteraturstudie fra 2016 (Robertson *et al.*, 2016) diskuterer de mulige negative virkninger på den gravide og fostret efter behandling med glukokortikoider ved ART. Konklusionen er, at man bør udvise forsigtighed og kun behandle med kortikosteroid, hvis kvinden har en grundmorbus, som kræver behandling (f.eks. autoimmun sygdom eller astma).

Resume af evidens:

Evidensgrad for adjuverende glukokortikoid ved ART: Lav (⊕⊕⊕⊕)

Kliniske rekommandationer:

For uselekerede patienter kan det ikke anbefales at give glukokortikoid som adjuverende behandling i forbindelse med ART.

Fokuseret spørgsmål 2:

Giver acetylsalicylsyre vs ingen additiv behandling højere pregnancy rate/ live birth rate for uselekerede kvinder i IVF/ICSI behandling?

Der findes 4 forskellige reviews med metaanalyser fra perioden 2007-2012 (Gelbaya *et al.*, 2007; Khairy *et al.*, 2007; Groeneveld *et al.*, 2011; DENTALI *et al.*, 2012), som inkluderer mange af de samme RCT, hvor af det nyeste er fra 2010. Der foreligger desuden et nyt Cochrane review af Siristatidis *et al.*, som følger GRADE-princippet med i alt 13 RCT inkluderet (Siristatidis *et al.*, 2016). For evidensens kvalitet og anbefalingens styrke, se bilag 2. Studiernes inklusionskriterier var meget forskellige. Desuden varierede dosis, samt start og varighed af behandling. Alle studierne beskrev behandling med ASA vs placebo. 3 randomiserede studier (1053 patienter) havde live birth rate som primær outcome (RR 95% CI 0.91 (0.72-1.15)). 10 randomiserede studier (2142 patienter) havde graviditetsrate som primær outcome (RR 1,03 95% CI (0.91-1.17)).

Der var ingen signifikant effekt af adjuverende behandling med ASA sammenlignet med placebo. Der er brug for et større randomiseret studie med tilstrækkelig power (350 kvinder i hver arm) for at vise en 10 % effekt af ASA (Siristatidis *et al.*, 2012).

Der findes ingen prospektive, randomiserede studier, som har undersøgt påvirkningen af fosterudviklingen og sygelighed hos ART-børn efter behandling med ASA givet i peri-implantationsfasen/1. trimester.

Resume af evidens:

Evidensgrad for adjuverende ASA ved ART: Moderat (⊕⊕⊕⊖)

Kliniske rekomendationer:

For uselektrede patienter kan det ikke anbefales at give ASA som adjuverende behandling i forbindelse med ART.

Bilag 1: Summary of findings for the main comparison (Cochrane review, Boomsma et al 2012)

Glucocorticoids compared to no glucocorticoids or placebo for assisted reproductive technology cycles

Patient or population: patients with infertility undergoing assisted reproductive technology cycles

Intervention: peri-implantation glucocorticoids

Comparison: no glucocorticoids/placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	No glucocorticoids or placebo	Glucocorticoids				
Live birth rate per couple	115 per 1000	136 per 1000 (80 to 222)	OR 1.21 (0.67 to 2.19)	424 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}	
Ongoing pregnancy rate per couple	329 per 1000	361 per 1000 (271 to 462)	OR 1.15 (0.76 to 1.75)	429 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ low ^{2,3}	
Pregnancy rate per couple	290 per 1000	320 per 1000 (275 to 369)	OR 1.15 (0.93 to 1.43)	1759 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ³	
Multiple pregnancy rate per couple	38 per 1000	74 per 1000 (31 to 168)	OR 2.02 (0.8 to 5.11)	372 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ^{1,3}	
Miscarriage rate per couple	57 per 1000	80 per 1000 (47 to 132)	OR 1.44 (0.82 to 2.51)	832 (7 studies)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2,3}	
Ectopic pregnancy rate per couple	5 per 1000	11 per 1000 (2 to 73)	OR 2.28 (0.33 to 15.62)	407 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ low ^{3,4}	
Incidence of OHSS per couple (mild-severe)	194 per 1000	159 per 1000 (64 to 392)	OR 0.82 (0.33 to 2.02)	151 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,4}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Not enough information was given about methods of allocation concealment, randomisation and blinding.

² The pooled effect included both the line of no effect and appreciable benefit or harm.

³ Most of the included studies did not have adequate blinding.

⁴ Wide confidence interval included the line of no effect.

Bilag 2: Summary of findings for the main comparison (Cochrane review Siristatidis et al 2016)

Low-dose aspirin compared to placebo or no treatment for women undergoing ART

Population: Women with subfertility

Settings: Fertility clinics

Intervention: Low-dose aspirin

Comparison: Placebo or no treatment

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo or no treatment	Low-dose aspirin				
Live birth	225 per 1000	204 per 1000 (162 to 258)	RR 0.91 (0.72 to 1.15)	1053 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
Clinical pregnancy	337 per 1000	347 per 1000 (307 to 395)	RR 1.03 (0.91 to 1.17)	2142 (10 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ²	
Multiple pregnancy (on ultrasound)	84 per 1000	56 per 1000 (31 to 105)	RR 0.67 (0.37 to 1.25)	656 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ low ⁴	
Miscarriage rate per woman	43 per 1000	47 per 1000 (29 to 76)	RR 1.1 (0.68 to 1.77)	1497 (5 studies)	⊕⊕⊖⊖ low ³	
Ectopic pregnancy	12 per 1000	23 per 1000 (9 to 56)	RR 1.86 (0.75 to 4.63)	1135 (3 studies)	⊕⊖⊖⊖ very low ⁵	
Vaginal bleeding	8 per 1000	8 per 1000 (1 to 58)	RR 1.01 (0.14 to 7.13)	487 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ⁶	
Other adverse events	Other adverse events (such as preterm birth, antepartum haemorrhage, need for operative delivery) were not reported in the included studies					

*The basis for the **assumed risk** is the median control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Downgraded one level for serious imprecision with low event rate. Confidence interval compatible with no effect from the intervention or with clinically meaningful benefit in the control group.

² Downgraded one level for serious risk of bias: half of the studies failed to report sufficient detail about study methods.

³ Serious imprecision with low event rate: Confidence interval compatible with no effect from the intervention or with clinically meaningful benefit in either group. Failure to report sufficient detail about study methods.

⁴ Very serious imprecision with very low event rate. Confidence interval compatible with no effect from the intervention or with clinically meaningful benefit in the intervention group.

⁵ Very serious imprecision with very low event rate. Confidence interval compatible with no effect from the intervention or with clinically meaningful benefit in either group. Serious risk of bias: failure to describe study methods in sufficient detail.

⁶ Single study. Very serious imprecision with very low event rate. Confidence interval compatible with no effect from the intervention or with clinically meaningful benefit in either group.

Referencer

- Boomsma CM, Keay SD, Macklon NS. Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles. In Boomsma CM, editor. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK.
- Boomsma CM, Macklon NS. Does glucocorticoid therapy in the peri-implantation period have an impact on IVF outcomes? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;**20**:249–256.
- DENTALI F, AGENO W, REZOAGLI E, RANCAN E, SQUIZZATO A, MIDDELDORP S, MARGAGLIONE M, GRANDONE E. Low-dose aspirin for *in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2012;**10**:2075–2085.
- Duvan CI, Ozmen B, Satiroglu H, Atabekoglu CS, Berker B. Does addition of low-dose aspirin and/or steroid as a standard treatment in nonselected intracytoplasmic sperm injection cycles improve *in vitro* fertilization success? A randomized, prospective, placebo-controlled study. *J Assist Reprod Genet* 2006;**23**:15–21.
- Edeen. Can cabergoline prevent ovarian hyperstimulation syndrome in PCOS patients undergoing gonadotropin stimulation? Comparative study with prednisolone. *Hum Reprod Abstr 25th Annu Meet Eur Soc Hum Reproduktion Embryol ESHRE 2009* 2009;, p. i61.
- Ezzedin. Prednisolone administration in the luteal phase in ICSI. *Abstr ESHRE, Hum Reprod* 2003;**18**:116.
- Gelbaya TA, Kyrgiou M, Li TC, Stern C, Nardo LG. Low-dose aspirin for *in vitro* fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007;**13**:357–364.
- Groeneveld E, Broeze KA, Lambers MJ, Haapsamo M, Dirckx K, Schoot BC, Salle B, Duvan CI, Schats R, Mol BW, *et al*. Is aspirin effective in women undergoing *in vitro* fertilization (IVF)? Results from an individual patient data meta-analysis (IPD MA). *Hum Reprod Update* 2011;**17**:501–509.
- James AH, Brancazio LR, Price T. Aspirin and Reproductive Outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2008;**63**:49–57.
- Khairy M, Banerjee K, El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khalaf Y. Aspirin in women undergoing *in vitro* fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2007;**88**:822–831.
- Nardo LG, El-Toukhy T, Stewart J, Balen AH, Potdar N. British Fertility Society Policy and Practice Committee: Adjuvants in IVF: Evidence for good clinical practice. *Hum Fertil* 2015;**18**:2–15.
- Robertson SA, Jin M, Yu D, Moldenhauer LM, Davies MJ, Hull ML, Norman RJ. Corticosteroid therapy in

assisted reproduction – immune suppression is a faulty premise. *Hum Reprod* 2016;**31**:2164–2173.

Siristatidis CS, Basios G, Pergialiotis V, Vogiatzi P. Aspirin for in vitro fertilisation. In Siristatidis CS, editor. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**11**:, p. CD004832. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK.

Siristatidis CS, Dodd SR, Drakeley AJ. Aspirin is not recommended for women undergoing IVF. *Hum Reprod Update* 2012;**18**:233–233.

Zhang S, Lin H, Kong S, Wang S, Wang H, Wang H, Armant DR. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol Aspects Med* 2013;**34**:939–980.