

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Farmakologisk behandling af infertilitet

Af Peter J. Hornnes*

Infertilitet er udbredt i befolkningen i Danmark, ligesom det er tilfældet i resten af verden. Man regner med, at 12-15 % af den danske befolkning i løbet af livet oplever, at de ikke inden for et år opnår en ønsket graviditet og dermed oplever en periode med infertilitet.

Udredning af infertile heteroseksuelle par er ikke særligt kompliceret. Hos kvinden undersøges det, om der er regelmæssige ovulationer, og om der er passage gennem salpinges. Hos manden undersøges sædkvaliteten.

Herefter kan de infertile par opdeles i grupper med infertilitet på grund af nedsat sædkvalitet, infertilitet på grund af forringet passage gennem æggelederne eller på grund af manglende eller mindre hyppige ægløsninger. Hvis alle undersøgelser er normale, klassificeres parret som uforklaret barnløse.

Behovet for fertilitetsbehandling er yderligere øget, efter kvinder uden mandlig partner har fået adgang til fertilitetsbehandling.

Behandling af infertilitet består i dag næsten udelukkende af farmakologisk behandling ledsaget af forskel-

lige reproduktionsbiologiske teknikker. Fertilitetsfremmende kirurgi var tidligere udbredt, men blev opgivet efter udbredelsen af *in vitro* fertilisationsbehandling (IVF), fordi resultaterne af operationerne slet ikke kunne måle sig med resultaterne af IVF-behandlingerne.

Et af formålene med den farmakologiske behandling er at stimulere follikeludviklingen, således at der kan fremkaldes ovulation af et eller flere æg. Stimulationsbehandlingen kombineres oftest med:

- IUI, intrauterin insemination, enten homolog med partnerens sædceller (IUI-H) eller med donor-

sædceller (IUI-D). IUI-H anvendes ved infertilitet forårsaget af let til moderat nedsat sædkvalitet, infertilitet forårsaget af manglende eller sjældne ovulationer og ved uforklaret infertilitet. IUI-D anvendes hos kvinder uden mandlig partner og hos par med infertilitet forårsaget af manglende sædceller hos manden eller manglende befrugtning ved anvendelse af mandens sædceller.

- IVF, *in vitro* fertilisation eller reagensglasbehandling. Æggene udhentes vejledt af vaginal ultralydsskanning og befrugtes i laboratoriet ved tilsætning af

Box 1. Forkortelser.

IVF	<i>In Vitro</i> Fertilisationsbehandling
IUI-H	IntraUterin Insemination, Homolog, med partners sæd
IUI-D	IntraUterin Insemination, Donor, med donorsæd
ICSI	IntraCytoplasmatisk SædInjektion
FER	Frozen Embryo Replacement
TESA	TEsticular Sperm Aspiration
PGD	Præimplantations Genetisk Diagnostik
GNRH	GoNadotropin Releasing Hormon
LH	Luteiniserende Hormon
PCOS	PolyCystisk OvarieSyndrom
rFSH	FolikelStimulerende Hormon, biosyntetisk
hMG	Human Menopausal Gonadotropin, fra urin
HCG	Human ChorionGonadotropin

* Fertilitetsklinikken, Gynækologisk/Obstetrisk Afdeling, Hvidovre Hospital

50.000-100.000 sædceller til hvert æg. Æggene dyrkes nogle dage, hvorefter det eller de bedste embryoner lægges op i livmoderen. I den eller de første behandlinger hos yngre kvinder oplægges kun et enkelt embryo, i andre tilfælde kan man oplægge to embryoner i uterus.

Denne behandling anvendes ved infertilitet forårsaget af forringet passage gennem æggelederne, ved infertilitet forårsaget af moderat til svært nedsat sædkvalitet og ved manglende opnåelse af graviditet ved IUI.

- ICSI, intra-cytoplasmatiske sædinjektion. Æggene udhentes som ved IVF, men befrugtes ved injektion af en sædcelle i hvert æg. Embryoner oplægges som ved IVF. Denne behandling anvendes ved infertilitet forårsaget af svært nedsat sædkvalitet og ved manglende befrugtning ved IVF.

Udover disse reproduktionsteknikker anvendes FER (frozen embryo replacement, oplægning af optøede embryoner), TESA (testicular sperm aspiration, udhentning af sædceller fra testiklerne), oocyt donation, PGD (præimplantations genetisk diagnostik) samt særlige behandlinger for par smittet med hiv eller hepatitis.

I Danmark blev der i 2010 udført 21.000 inseminationsbehandlinger – nogenlunde ligeligt fordelt mellem IUI-H- og IUI-D-behandlinger – på offentlige og private fertilitetsklinikker, hos praktiserende gynækologer eller på klinikker ledet af jordemødre. Disse graviditeter vil resultere i 2.800 fødsler, og chancen for at føde efter en IUI-behandling er således 13 %.

På offentlige eller private fertilitetsklinikker blev der udført 6.600 IVF-behandlinger, 5.600 ICSI-behandlinger, 3.400 FER-behandlinger samt yderligere 450 andre behandlinger, som i alt vil resultere i 3.200 fødsler.

Chancen for at føde efter en IVF-behandling er 23,9 %. Efter en ICSI-behandling er chancen 24,8 % og ef-

ter en FER 17,0 %, i alle tilfælde opgives klinisk graviditet per påbegyndt behandling. Samlet resulterer fertilitetsbehandling således i 10 % af danske fødsler, men indførelsen af brugerbetaling på dette behandlingsområde og omlægning af medicintilskudsordningen for fertilitetsmedicin har tilsyneladende medført en reduktion af efterspørgslen af fertilitetsbehandlinger.

Den farmakologiske behandling af infertilitet anvender:

- Ovariel stimulationsbehandling med
 - o Antiøstrogener
 - Klomifen
 - Tamoxifen
 - Aromatasehæmmere
 - o FSH
 - o LH
- Ovulationshæmmende behandling
 - o GnRH-analoger
 - o GnRH-antagonister
- Ovulationsfremkaldende behandling
 - o HCG
- Lutealfase-understøttende behandling
 - o Progesteron

Ovariel stimulationsbehandling

Klomifen (Pergotime)

Klomifen har været anvendt siden 1960'erne. Klomifen er et antiøstrogen, som binder sig til receptorer i CNS og derved øger hypofysens FSH-produktion, hvilket medfører øget ovariel stimulation. Samtidigt har klomifen en direkte stimulerende effekt på ovariet. På den anden side kan klomifen også – i individuelt varierende grad – have antiøstrogenerne virkninger på for eksempel endometriet.

Klomifen anvendes som 50 mg tabletter, standarddosis er 50 mg × 2 per dag fra 3. til 7. cyklusdag, men behandlingen kan også lægges både tidligere og senere, uden at resultatet kompromitteres. Dosis kan reduceres til 50 mg eller øges til 150 eller 200 mg per dag afhængigt af de individuelle erfaringer hos den enkelte patient, men oftest vælges i Danmark

skift af behandling til FSH ved utilstrækkeligt respons på klomifen i standarddosis. Behandlingen er ikke kostbar.

Klomifen anvendes i kombination med IUI, selv om kontrollerede randomiserede undersøgelser ikke kan påvise, at stimulationsbehandlingen giver bedre behandlingsresultater end placebo, og selv om det er vist, at graviditetschancen er større ved anvendelse af FSH eller hMG. Omvendt er risikoen for overstimulation og flerdagsgraviditeter mindre ved anvendelse af klomifen.

Klomifen anvendes derimod almindeligvis ikke længere i forbindelse med IVF-behandlinger på grund af en forholdsvis ringe effektivitet og en høj risiko for spontan ovulation forud for ægudtagning.

De almindeligste bivirkninger ved anvendelse af klomifen er gastrointestinale bivirkninger som kvalme, opkastninger og mavesmerter, CNS-bivirkninger som nervøsitet, søvnløshed, hovedpine, svimmelhed og synsforstyrrelser samt hormonrelaterede bivirkninger som brystspænding.

Tamoxifen

Også anti-østroget tamoxifen er i udlandet blevet anvendt til ovariel stimulationsbehandling. I modsætning til klomifen har tamoxifen ikke virkning på den endogene FSH- og LH-produktion, og tamoxifen kunne derfor teoretisk være en bedre behandling specielt til kvinder med PCOS, hos hvem det høje LH-niveau kan være uhenigtsmæssigt.

I kontrollerede, randomiserede undersøgelser er der imidlertid ikke påvist bedre effekt af behandling med tamoxifen end med klomifen, og tamoxifen er ikke godkendt til ovariel stimulationsbehandling i Danmark.

Tværtimod fraråder Lægemiddelstyrelsen forsøg på opnåelse af graviditet i 2 måneder efter afslutning af tamoxifenbehandling.

Aromatasehæmmere.

Aromatasehæmmere virker kraftigt

hæmmende på østrogenproduktionen perifert og øger derved hypofysens produktion af FSH og LH. I kontrollerede randomiserede undersøgelser ses aromatasehæmmeren letrozol ikke at give bedre resultater end kломifen, og i Danmark er det angivet, at letrozol er kontraindiceret under graviditet og amning.

Follikelstimulerende hormon (FSH).

FSH er det vigtigste præparat i forbindelse med fertilitetsbehandling. FSH gives oftest som daglige indsprøjtninger enten i forbindelse med IUI, hvor målet er ovulation af 1-3 æg, eller som en kontrolleret hyperstimulation i forbindelse med IVF- eller ICSI-behandlinger, hvor målet er udvikling af 8-10 follikler. Den daglige dosis varierer mellem 75 IE/dag og 450 IE/dag.

FSH kan fremstilles biosyntetisk (r-FSH) eller ved oprensning af urin fra menopausale kvinder (hMG). Nogle af hMG-præparaterne indeholder tillige LH i samme mængde som FSH, andre er uden betydende LH-indhold. Der findes en række aktive FSH-molekyler, som er lidt forskelligt glykosylerede, og der er i årenes løb blevet spekuleret over, om forskellige FSH-molekyler skulle være specielt velegnede i særlige situationer. Der foreligger imidlertid ikke på nuværende tidspunkt kliniske data, der tyder herpå.

Et nyligt Cochrane Review har sammenlignet anvendelsen af r-FSH og hMG i 42 kliniske, kontrollerede, randomiserede undersøgelser af i alt 9.606 behandlinger. Her fandtes imidlertid ingen signifikant forskel mellem graviditetsrater (25% chance for fødsel af et levende barn per påbegyndt cyklus) og ingen forskel på ovariel overstimulation som bivirkning (2%). Man konkluderede i review-artiklen, at alle FSH-præparater på markedet er effektive og sikre, og at valget af præparat bør afhænge af tilgængelighed, brugervenlighed og de med det enkelte præparat forbundne omkostninger. Denne konklusion udelukker imidlertid ikke, at der hos specielle

patientgrupper kan være fordele forbundet med anvendelse af bestemte præparater – det kan blot ikke dokumenteres i de foreliggende kontrollerede, kliniske, randomiserede undersøgelser.

Corifollitropin er en særlig FSH-variant fremstillet af biosyntetisk FSH, hvor den c-terminale ende af beta-kæden er erstattet af den c-terminale ende af HCGs beta-kæde. Dette medfører en stærkt forlænget halveringstid af molekylet, således at en enkelt injektion af corifollitropin har biologisk effekt i en uge. Dosis af corifollitropin er 100 mikrogram/uge til kvinder med en kropsvægt under 60 kg og 150 mikrogram/uge til kvinder med en kropsvægt over 60 kg.

Bivirkningerne ved FSH-anvendelse er hovedpine, reaktioner og ubehag på indstiksstedet, kvalme, meteorisme, obstipation, brystspænding, udflåd og ovarie-hyperstimulationssyndrom.

Luteiniserende hormon (LH).

Hos en lille gruppe anovulatoriske kvinder med hypogonadotrop hypogonadisme kan det være nødvendigt at supplere stimulationsbehandling med biosyntetisk FSH med LH. LH fremstil-

les også biosyntetisk og gives som daglig injektion med 75 IE.

Bivirkningerne ved LH er de samme, som er anført under FSH.

Ovulationshæmmende præparater

GNRH-analoger

Ved tilrettelæggelsen af stimulationsbehandlingen med FSH er det nødvendigt at forhindre, at den normale ovulationsproces indledes, ved at de stigende hormonkoncentrationer fra ovarierne påvirker hypofysens *feed-back* mekanisme og vender hypofysen fra negativ *feed-back* til positiv *feed-back*. Den mest anvendte måde til at forhindre dette er anvendelse af GNRH-analoger, som bindes til hypofysens GNRH-receptorer og umiddelbart bevirker en tømning af hypofysens FSH- og LH-indhold (*flare-up* effekt) efterfulgt af en længere periode med nedregulering med ophørt endogen FSH- og LH-produktion.

I de fleste stimulationsprotokoller indledes GNRH-analog-behandlingen på 21. cyklusdag i cyklus forud for stimulationsbehandlingen, og behandlingen varer i første omgang 2 uger. Herefter fortsættes behandlingen samtidig med stimulation med FSH, indtil folliklerne er modne.

Box2. Brugerbetaling og medicintilskud.

Brugerbetaling for fertilitetsbehandling på offentlige fertilitetsklinikker.*

- Indført 1.1.2011.
- Par betaler til hospitalet kr. 1.185 ved gennemført inseminationsbehandling.
- Par betaler til hospitalet kr. 5.040 ved gennemført IVF- eller ICSI-behandling.
- Par betaler til hospitalet kr. 3.240 ved gennemført FER-behandling.
- Udgifter til donorsæd opkræves særskilt kr. 750.

Medicintilskud til fertilitetsbehandling

- Op til en udgift på kr. 15.000** per år regnet fra første indkøbsdato er der intet medicintilskud.
- Over en udgift på kr. 15.000 per år regnet fra første indkøbsdato er der 100% tilskud.

* Brugerbetalingen er foreslået afskaffet i Finansloven for 2012.

** Prisen på kr. 15.000 beregnes ud fra prisen på det billigste præparat. Hvis man vælger at anvende originalpræparater for at få medfølgende penne, kanyler og bokse til bortskaffelse heraf, kan egenbetalingen overstige kr. 15.000 med yderligere nogle tusinde kroner.



GNRH-analogen anvendes som injektion en gang dagligt, som næsespray 2-3 gange dagligt eller som depotinjektion eller implantat. Den kliniske effekt af de enkelte præparater i anbefalede doser er ligeværdig.

Bivirkningerne kan være klimakterielignende under nedreguleringsperioden med hovedpine, hedsure, øget svedtendens, hovedpine, nedsat libido, vaginal tørhed og dysuri. Ved injektionsbehandling ses lokale reaktioner på injektionsstedet, ved næsespray irritation af slimhinden.

GNRH-antagonister

GNRH-antagonister blokerer for effekten af GNRH på hypofysen, og de bevirker en øjeblikkelig reduktion af hypofysens FSH- og LH-produktion uden analogernes forbigående *flare-up*. De anvendes derfor undervejs i FSH-stimulationen, når man kan forudse, at vendingen af hypofysens *feed-back* mekanisme er forestående. Enten kan man indlede GNRH-antagonistbehandling på en fastsat dag i løbet af stimulationsbehandlingen, eller

man kan iværksætte behandlingen, når folliklerne når en bestemt størrelse.

GNRH-antagonister administreres som daglige injektioner. De 2 GNRH-antagonister på det danske marked er klinisk ligeværdige.

Bivirkningerne af GNRH-antagonister er lokale reaktioner på injektionsstedet.

Ovulationsfremkaldende præparater

HCG

HCG-molekylet ligner LH-molekylet og bindes til LH-receptorerne i ovariet, og HCG fremkalder modning og ovulation af en FSH-stimuleret follikel på samme måde, som endogen LH gør. Anvendelse af HCG indebærer imidlertid farmakokinetiske fordele frem for anvendelse af LH. HCG anvendes som en enkelt injektion givet 24-48 timer efter en eventuel sidste FSH-dosering, hvorefter ovulation vil indtræffe efter omkring 36 timer.

HCG fremstilles enten ved en biosyntetisk produktion eller udvundet af urin fra gravide kvinder. De foreliggende undersøgelser tyder på, at den kliniske effekt af de i Danmark markedsførte præparater er ligeværdig, måske har de biosyntetiske færre lokale reaktioner på injektionsstedet. Der kan også være forskel på præparaternes brugervenlighed.

Ovulation kan tillige fremkaldes ved anvendelse af LH- eller GNRH-

analoger, men disse præparater anvendes sjældent til dette formål.

Lutealfase-understøttende behandling

Efter anvendelse af GNRH-analoger eller -antagonister forlader man sig ikke på, at ovarierne selv kan varetage den progesteronproduktion, som er nødvendig, for at embryonerne kan sætte sig fast i endometriet, og man giver derfor altid et tilskud af progesteron. Varigheden af progesteronbehandling er omdiskuteret. På de fleste klinikker ophører man med behandlingen på tidspunktet for graviditetsprøven.

Progesteron kan gives som vaginal gel eller som vaginaltabletter.

Bivirkningerne til progesteronbehandling kan være træthed, hovedpine og lokale gener.

Hvis man ønsker at undgå progesteronbehandling, kan en lutealfase-understøttende virkning opnås ved HCG-injektioner 2-3 gange per uge, men denne behandling indebærer en øget risiko for udvikling af ovariealt hyperstimulationssyndrom.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Box 3. Pristabeller

Tabeller med priser på medicin til farmakologisk behandling af infertilitet kan ses på den udgave af artiklen, der ligger på IRF's hjemmeside.