

## De første kliniske fertilitets-guidelines ligger nu på hjemmesiden

<http://www.fertilitetsselskab.dk/>

Dansk Fertilitetsselskab (DFS) er et videnskabeligt selskab. Medlemmerne kommer fra alle personalegrupper, som beskæftiger sig med behandling af ufrivillig barnløshed. Det omfatter således såvel læger, biologer, bioanalytikere, sygeplejersker og sekretærer. Nærmere oplysninger om DFS og dets vedtægter kan findes på selskabets hjemmeside: [www.fertilitetsselskab.dk](http://www.fertilitetsselskab.dk).

Blandt selskabets formål er "at fremme forståelsen for og stimulere en bedre behandling af barnløse". Med det formål udarbejdedes i 1997 en række retningslinjer for undersøgelse og behandling af ufrivilligt barnløse par. Udviklingen inden for undersøgelse og behandling af ufrivilligt barnløse går hurtigt i disse år, og selskabet har derfor ment, at der er behov for en opdatering. Endvidere er kravene til udformning af guidelines steget betydeligt. National og internationalt kræves det, at anbefalinger er baseret på det bedst mulige videnskabelige grundlag (evidence based medicine).

Der blev derfor i efteråret 2004 udarbejdet en disposition for disse guidelines, og en række af selskabets medlemmer påtog sig at udarbejde udkast til de nye guidelines. Professorerne Anders Nyboe Andersen og Jørgen Falck Larsen, som begge har mere end 25 års erfaring inden for området, påtog sig at koordinere og redigere de omkring 30 guidelines.

### Procedure ved udarbejdelsen af guidelines

Efter en redaktionel behandling udsendes udkastet til en uafhængig "review'er", som kommenterer udkastets faglige indhold. Forfatteren/forfatterne får derefter mulighed for at korrigere/supplere udkastet, og efter en endelig redaktionel behandling lægges guideline på DFS "lukkede" hjemmeside, hvortil relevante grupper af selskabets medlemmer har adgang og i en høringsperiode på ca. fire-otte uger kan kommentere udkastet.

Herefter foretages en endelig redaktionelle bearbejdning, hvor man tager hensyn til de indkomne kommentarer efter at have hørt forfatteren af guidelinen. Guidelines lægges derefter på DFS "åbne" hjemmeside.

I juni 2006 udlagde man de første otte guidelines på den "åbne" hjemmeside, og i de nærmeste måneder udlægges yderligere et antal guidelines.

**Formålet** med retningslinierne er at opnå:

- a) Størst mulig effektivitet, dvs. fødsel af det størst mulige antal, sunde, levende børn med anvendelse af færrest mulig ressourcer
- b) Færrest mulige alvorlige bivirkninger og risici (herunder: hyperstimulation, infektion, cancer, flerfold graviditeter, graviditetskomplikationer, dødelighed og sygelighed hos børnene, misdannelser, langtidskonsekvenser også i næste generation).
- c) Bedst muligt psykologisk miljø og støtte til parret.

### Evidensbaserede fertilitets-guidelines

Det tilstræbes, at guidelines i videst muligt omfang er "evidensbaserede", dvs. at anbefalingerne - hvor det er muligt - hviler på resultaterne af gode videnskabelige undersøgelser. Dette princip har været anvendt i flere år ved udarbejdelse af guidelines under Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) i tilslutning til de såkaldte "Sandbjergmøder" og "Hindsgavlsmøder", se DSOG hjemmesiden [www.dsog.dk](http://www.dsog.dk), og det anbefales også af Sekretariatet for referenceprogrammer, se: [www.sfr.dk](http://www.sfr.dk). Endvidere er metoden anvendt i Storbritannien, hvor der i 2004 udsendtes en omfattende fertilitetsguideline, se <http://www.rcog.org.uk/guidelines.asp?PageID=108&GuidelineID=64>.

## Litteraturgennemgang

Fremgangsmåden består i, at en eller flere personer opsøger den relevante litteratur ved hjælp af forskellige søge-programmer, bl.a. PubMed (Medline). Derefter gennemgås de fundne artikler kritisk og klassificeres efter dette skema:

Niveau	Publikationstype
1a	Meta-analyse eller systematisk oversigt over af randomiserede, kontrollerede undersøgelser (RCT)
1b	Mindst én randomiseret kontrolleret undersøgelse
2a	Mindst én veltilrettelagt ikke-randomiseret undersøgelse, fx kohorte- eller case-control undersøgelse
2b	Mindst én anden form for veltilrettelagt eksperimentel undersøgelse.
3	Vel tilrettelagt deskriptivt studie som fx et sammenlignende studie eller kasuistikker.
4	Rapporter og vurderinger fra ekspertkomitéer og/eller kliniske erfaringer fra velestimerede autoriteter.

Generelt vil en artikels "evidens"-værdi være bedre jo højere den kan indplaceres i skemaet, men andre faktorer kan spille ind (fx materialestørrelse og forsøgsplan), og nogle videnskabelige publikationer kan ikke umiddelbart indpasses (fx epidemiologiske eller kvalitative undersøgelser).

De enkelte guidelines indledes med en række anbefalinger. Det er angivet hvilken "evidensstyrke" de enkelte anbefalinger har. Dette er angives med et bogstav, hvor A angiver højest grad af "evidens" se nedenstående tabel:

Styrke	Anbefalingerne er baseret på publikationer i et af følgende niveauer
A	1a- eller 1b-evidens
B	2a eller 2b-evidens eller ekstrapoleret fra 1 niveau evidens
C	3 evidens eller ekstrapoleret fra 1- eller 2 niveau evidens
D	4 evidens eller ekstrapoleret fra niveau 1, 2 eller 3 evidens
✓	Anbefalet klinisk praksis. Indstilling fra forfattergruppen.
MTV	Resultat fra en medicinsk teknologi-rapport

I nogle tilfælde er der ikke fundet publikationer, som opfylder kravet om tilstrækkelig videnskabelig dokumentation efter de nævnte principper. Klinikerer har i disse tilfælde imidlertid alligevel behov for at vide, hvad der må anses for den for tiden anerkendte metode. Der er derfor indført tegnet ✓, som så anvendes i stedet for bogstavklassifikationen.

Endelig findes der nogle metoder, som har gennemgået en anerkendt medicinsk teknologi-vurdering. Hvis anbefalingen er baseret herpå anføres **MTV**.

## Den praktiske anvendelse af de kliniske fertilitets-guidelines

De kliniske guidelines skal opfattes som en *hjælp til klinikere*, primært gynækologer, men de kan også have en informationsværdi for de praktiserende læger.

Guidelines er overvejende udarbejdet af en gruppe gynækologer med særlig viden inden for infertilitet, men læger fra andre specialer har også bidraget eller er blevet rådspurgt. Der er lagt et meget stort arbejde i at gennemgå litteraturen og i udarbejdelsen af velafbalancerede anbefalinger, og **guidelines skal fremstå som "det bedste bud" på udarbejdelsestidspunktet for principperne ved undersøgelse og behandling af infertile par.**

Men disse principper skal tilpasses den enkelt behandlingssituation. Ikke alle par er ens, og klinikerer må derfor tilpasse råd til og behandling af det aktuelle par i den aktuelle situation.

Hertil kommer, at der sker en stor og hurtig udvikling og forskning inden for området. Der kan derfor være fremkommet nye oplysninger efter udarbejdelsen af en guideline. DFS vil søge at få opdateret guidelines med passende tidsintervaller, men det må **anbefales, at klinikerne selv søger for at holde sig ajour med litteraturen**. Hver enkelt guideline er forsynet med en "udløbsdato", hvor der senest skal være foretaget en opdatering. Hvis en opdatering ikke er blevet foretaget til denne dato, kan guideline enten blive forsynet med en forlænget frist eller blive taget ud af hjemmesiden.

Praktiserende læger kan have nytte af guidelines, så lægen kan give en meningsfyldt information, når det infertile par henvises til videre undersøgelse og behandling.

### Legale forhold vedrørende forståelse og anvendelse af guidelines

Guidelines er udarbejdet efter internationalt gældende regler. Alle undersøgelser og behandlinger (operative eller medicinske), der indgår i guidelines må opfattes som forslag blandt flere mulige og således ikke som de eneste, der kan eller skal benyttes.

Formuleringen af guidelines tilhører DFS og må kun anvendes og kopieres til personligt brug, fx til intern information eller undervisning på en klinik.

DFS og forfatterne kan ikke garantere, at indholdet er korrekt, relevant eller komplet, og selskabet kan således ikke drages til ansvar for fejl, mangler eller konsekvenser af enhver art, som kunne opstå som følge af anvendelsen af disse guidelines. Behandling af infertilitet med assisteret befrugtning er et af de områder inden for medicinen, der er mest reguleret både af lovgivning og af Sundhedsstyrelsens cirkulærer. Disse er selvsagt gældende for hele området.

Guidelines kan på dansk oversættes til "vejledende retningslinjer". Der ligger heri, at de kun er *vejledende*, dvs. at den enkelte kliniker ikke er forpligtet til at følge disse i alle detaljer af flere grunde.

- a. Hver enkelt klinisk situation, herunder patientens tilstand og andre relevante aktuelle kliniske oplysninger, må individuelt vurderes af lægen, som derefter må handle efter sin erfaring, viden og skøn.
- b. Der foregår en stadig udvikling i lægevidenskaben. Der kan derfor fremkomme nye muligheder til undersøgelser og behandlinger, hvoraf nogle måske er internationalt anerkendt men endnu ikke vurderet i forhold til de eksisterende guidelines.

Fertilites-guidelines er udarbejdet helt uafhængigt af medicinal- og instrumentfirmaer, hvorfra der ikke er modtaget nogen direkte støtte.

Alle fertilitets-guidelines er forsynet med denne meddelelse:

DFS kliniske guidelines er en hjælp til de læger, som behandler barnløshed. De skal betragtes som "det bedste bud" på principper for undersøgelse og behandling af infertile par på udarbejdelsestidspunktet. De nævnte undersøgelser og behandlinger skal opfattes som forslag blandt flere mulige og således ikke som de eneste mulige, som kan anvendes.

Hver enkelt klinisk situation, herunder patientens tilstand og andre oplysninger, må individuelt vurderes af lægen, som derefter må handle efter sin erfaring, viden og skøn. Der foregår en stadig udvikling i lægevidenskaben. Der kan derfor fremkomme nye muligheder til undersøgelser og behandlinger, hvoraf nogle måske er internationalt anerkendt men endnu ikke vurderet i forhold til de eksisterende guidelines.

Formuleringen af guidelines tilhører DFS og må kun anvendes og kopieres til personligt brug fx til intern information eller undervisning på en klinik. Når en guideline kopieres fra hjemmesiden, skal angives på hvilken dato, kopieringen er foretaget, da der vil foregå en løbende opdatering. DFS guidelines er udarbejdet helt uafhængigt af medicinal- og instrumentfirmaer, hvorfra der ikke er modtaget nogen direkte støtte.

Se i øvrigt guideline nr. 1: Introduktion til kliniske guidelines.

## **Relationer til DSOG-guidelines**

Der vil være grænseområder, hvor lidelser ikke alene har betydning for fertiliteten men også giver problemer, som gynækologen vil behandle, selv om kvinden ikke har et graviditetsønske. Typiske eksempler herpå er PCOS, hyperprolaktinæmi og hirsutisme. Der findes således allerede en DSOG-guideline om PCOS, og der er ved at blive udarbejdet et forslag til en guideline om hyperprolaktinæmi.

Det ville være meget uhensigtsmæssigt, hvis DSOG's og DFS's guidelines overlapper for meget, men det er endnu værre hvis de modsiger hinanden. Redaktørerne for fertilitets-guidelines har derfor søgt at holde kontakt med de ansvarlige for DSOG-guidelines i grænseområderne, men dette samarbejde bør yderligere udbygges.

## **Praktiske erfaringer ved arbejdet med kliniske fertilitet-guidelines**

De fleste klinikere og biologer, som er blevet anmodet om at skrive guidelines, har villigt påtaget sig opgaven. Naturligvis har vi ønsket, at de fertilitetsmedarbejdere, som havde den største erfaring inden for de forskellige emneområder, skulle skrive de relevante afsnit. Men det betød samtidig, at det var de kollegaer, som i forvejen har en stor arbejdsbyrde både klinisk og forskningsmæssigt. Derfor har vi måttet acceptere, at der har taget længere tid end forudset at få udarbejdet udkast til guidelines. Proceduren med en "skrap" redaktionel bearbejdelse efterfulgt af kommentarer fra en uafhængig "review'er" tager også tid men sikrer høj kvalitet.

I guideline nr. 1 kan man se en liste over planlagte guidelines, og hvor langt de enkelte guideline er i proceduren.

Udkastet til nogle guidelines er udarbejdet af enkeltpersoner. Det var nok en forkert disposition, fordi det er vigtigt, at have nogle at diskutere med under processen. "Redaktørerne" er i disse tilfælde gået ind som "sparringspartnere".

Det er et omfattende arbejde for de mange, som har engageret sig i det, men vi mener bestemt, at det er umagen værdi og vil være med til at sikre en høj kvalitet af fertilitetsbehandlingen her i landet.

Anders Nyboe Andersen

Jørgen Falck Larsen