



SVENSK FÖRENING
FÖR OBSTETRIK OCH GYNEKOLOGI
ARBETS- OCH REFERENSGRUPP
FÖR

OFRIVILLIG BARNLÖSHET

Ofrivillig barnlöshet

Rapport nr 64
2010

Arbets- och Referensgruppen för Ofrivillig Barnlöshet

Nr 64
2010

Ofrivillig barnlöshet

Redaktionsgrupp:

Claes Gottlieb
Margareta Fridström

Fertilitetskliniken Sophiahemmet, Stockholm – ordförande
KK, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm – sekreterare

Övriga författare:

Arthur Aanesen
Christina Bergh
Elisabeth Blennow
Barbro Fridén
Maria Granberg

Fertilitetskliniken Sophiahemmet, Stockholm
KK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm
Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm
Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Avdelningen för Obstetrik och Gynekologi, Göteborgs Universitet, Göteborg
Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Avdelningen för Obstetrik och Gynekologi, Göteborgs Universitet, Göteborg

Charles Hansson

Fertilitetscentrum, Göteborg

Torbjörn Hillensjö

Jan Holte

Carl von Linné kliniken, Uppsala

Julius Hreinsson

RMC, Uppsala Akademiska Sjukhus, Uppsala

Barbara Jablonowska

KK, Universitetssjukhuset Linköping, Linköping

Per Olof Janson

Sahlgrenska Akademin, Avdelningen för Obstetrik och Gynekologi, Göteborgs Universitet, Göteborg

Anna-Karin Lind

Göteborgs Kvinnoklinik, Göteborg

Lars Marsk

Fertilitetskliniken Sophiahemmet, Stockholm

Jörgen Nathorst-Böös

Aleris Sabbatsbergs Närsjukhus, Stockholm

K-G Nygren

Fertilitetskliniken Sophiahemmet, Stockholm

Lars Nylund

Fertilitetskliniken Sophiahemmet, Stockholm

Kenny Rodriguez Wallberg

KK, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

Arne Rådestad

Aleris Sabbatsbergs Närsjukhus, Stockholm

Pia Saldén

Curakliniken, Malmö

Peter Sjöblom

NURTURE, Queen's Medical Centre, Nottingham, United Kingdom

Ann-Charlotte Skjöldebrand Sparre

KK, Danderyds sjukhus, Stockholm

Agneta Skoog Svanberg

Institutionen för kvinnor och barns hälsa, Uppsala Universitet, Uppsala

Annika Strandell

Sahlgrenska Akademin, Avdelningen för Obstetrik och Gynekologi, Göteborgs Universitet, Göteborg

Gunilla Sydsjö

KK, Universitetssjukhuset Linköping, Linköping

Ann Thurin Kjellberg

KK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Ulla-Britt Wennerholm

KK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Göran Westlander

Fertilitetscentrum, Göteborg

Anna Wistrand

KK, Universitetssjukhuset Örebro, Örebro

Redaktör:

ARGUS Ulf Högberg, Kvinnokliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Layout:

Monica Frisell

Tryck:

Elanders AB

Innehåll

| | |
|---|-----|
| Förord | 5 |
| Förkortningar | 6 |
| Faktaruta | 7 |
| Lagar, föreskrifter, ekonomi och tillgänglighet | 9 |
| Utredning..... | 15 |
| Livsstilsfaktorer..... | 25 |
| Att vilja men inte kunna få barn - samtalsrådgivning och psykologisk utredning .. | 31 |
| Adoption | 35 |
| Kirurgi..... | 39 |
| Upprepade missfall | 45 |
| Interkurrenta sjukdomar och assisterad befruktning..... | 51 |
| Infektionssjukdomar | 53 |
| Ovulationsstimulering | 59 |
| Kontrollerad ovariell hyperstimulering inför IVF/ICSI | 63 |
| In vitro maturation (IVM)..... | 67 |
| Komplikationer vid IVF | 71 |
| Insemination med makespermier | 77 |
| Manlig infertilitet | 81 |
| Gametdonation | 89 |
| Preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD) | 93 |
| IVF-laboratoriet..... | 97 |
| Uppföljning av barn födda efter IVF och deras mödrar..... | 105 |
| Framtida utveckling..... | 107 |

Förord

Oönskad barnlöshet förekommer i alla länder och anges ofta till 10-15% mätt som "current prevalence" (som svar på frågan: har du för närvarande inte lyckats bli gravid trots försök under 1 år eller mer). Undantag förekommer bl.a. i Afrika där några länder ligger väsentligt högre p.g.a. sekundär infertilitet orsakad av genitala infektioner i samband med första barnets födelse eller illegala aborter. Tendensen att söka medicinsk hjälp är också relativt likartad mellan länder, medan tillgången till medicinsk service skiftar i hög grad. Paren själva och de professioner som är involverade är oftast positiva till medicinsk intervention. Samhället intar nästan alltid en mer restriktiv attityd som kommer till uttryck genom lagar och regleringar samt genom graden av ekonomiskt stöd till verksamheten. WHO har uttalat att infertilitet utgör ett "public health problem" och ingår numera i FN's definition "Sexual and Reproductive Human Rights". I Norden är servicenivån hög internationellt sett, och i Sverige har man en i stort sett tillåtande lagstiftning och en relativt generös samhällelig finansiering.

Syftet med denna rapport är att ge en modern vägledning för arbetet med infertilitet, där målet är födsel av ett barn och optimalt omhändertagande av paren, även de som förblir barnlösa.

Rapporten är sammanställd av arbetsgruppen för Ofrivillig Barnlöshet (Fert-ARG) inom Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG), och vänder sig förutom till SFOGs medlemmar också till andra intresserade inom

medicinska och andra professioner i Sverige som är involverade i ofrivillig barnlöshet, dess prevention, diagnos, omhändertagande och behandling samt uppföljning av verksamhetens effektivitet, säkerhet och kvalitet.

Tidigare rapporter från Fert-ARG har haft karaktären av traditionella kunskapsöversikter och har i hög grad speglat konsensus inom professionen. I enlighet med SFOGs intentioner har vi strävat efter att denna rapport blir ett kunskapsunderlag med redovisning av styrkan av det vetenskapliga underlaget. De avsnitten som rör ställningstagande till olika former av åtgärder inom diagnostik och behandling innehåller så långt möjligt, en beskrivning av hur slutsatserna uppnåtts och hur starkt det vetenskapliga underlaget är. ARG-rapporten kan inte klassificeras som en systematisk översikt, då litteratursökningen inte är gjord på det rigorösa sätt som krävs för en systematisk översikt från SBU eller Cochrane Library. Vi har därför inte kunnat använda det internationella evidensgraderingssystemet GRADE, som flertalet internationella tidskrifter och organisationer däribland SBU anammat. Vi har i stället beskrivit det vetenskapliga underlaget och om det har bedömts starkt eller måttligt starkt, har vi i regel kunnat ge rekommendationer om klinisk handläggning. Om det vetenskapliga underlaget varit osäkert, har vi endast redovisat underlaget och avstått från förslag till riktlinjer. För bedömning av enskilda studiers kvalitet respektive det sammanlagda vetenskapliga underlaget har vi använt SBU:s tidigare mall, se faktaruta nedan.

Juli 2010

Claes Gottlieb och Margareta Fridström

Förkortningar

| | |
|------|--|
| HRT | hormone replacement therapy |
| GnRH | gonadotrophine realeasing hormone |
| LH | luteotropt hormon |
| FSH | follikel-stimulerande hormon |
| hMG | humant menopaus-gonadotropin |
| hCG | humant choriongonadotropin |
| AMH | antimüllerian hormone |
| PCOS | polycystiskt ovarial-syndrom |
| OHSS | ovarian hyperstimulation syndrome (överstimuleringsyndrom) |
| IVF | in vitro fertilisering |
| IVM | in vitro maturation |
| ICSI | intracytoplasmatisk spermieinjektion (mikroinjektion) |
| IUI | intrauterin insemination |
| AIH | autolog insemination husband |
| BMI | body mass index (kg/m ²) |

FAKTARUTA

Kvalitetsbedömning av enskild studie

Hög kvalitet

Tillräckligt stor studie, lämplig studietyp, väl genomförd och analyserad.

För behandlingseffekter: Stor randomiserad studie (RCT, randomised controlled trial).

För övriga områden: Uppfyller väl på förhand uppställda kriterier.

Medelhög kvalitet

För behandlingseffekter: Kan vara stora studier med kontroller från andra geografiska områden, matchade grupper eller liknande.

För övriga områden: Uppfyller delvis på förhand uppställda kriterier.

Låg kvalitet

Tillskrivs studier som inte ska ligga som enda grund för slutsatser.

För behandlingseffekter: T.ex. studier med selekterade kontroller (t.ex. retrospektiv jämförelse mellan patientgrupper som fått, respektive inte fått en viss behandling), studier med stora bortfall eller andra osäkerheter.

För övriga områden: Uppfyller dåligt på förhand uppställda kriterier

Bedömning av sammanlagt vetenskapligt underlag

Starkt vetenskapligt underlag

Minst två studier med hög kvalitet eller en systematisk översikt med hög kvalitet.

Följande undantag kan motivera starkt vetenskapligt underlag:

mycket stor RCT med smalt konfidensintervall utförd vid flera centra,

”allt-eller-intet effekt”, dramatisk och odiskutabel effekt där tidigare effektiv terapi saknats.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag

En studie med hög kvalitet + minst två med minst medelhög kvalitet.

Följande undantag kan motivera måttligt starkt vetenskapligt underlag:

väl upplagda- eller fall- kontrollstudier med entydiga resultat,

ett flertal RCT med medelhög kvalitet eller låg kvalitet med entydiga resultat.

Begränsat vetenskapligt underlag

Minst två studier med medelhög kvalitet.

Följande undantag kan motivera begränsat vetenskapligt underlag:

väl upplagda kohort- eller fall-kontrollstudier med divergerande resultat,

ett flertal RCT med medelhög eller låg kvalitet.

Otillräckligt vetenskapligt underlag

Enbart studier med låg kvalitet eller avsaknad av studier.

Experutlåtanden eller konsensusutlåtanden utan explicit systematisk genomgång.

Lagar, föreskrifter, ekonomi och tillgänglighet

Ann-Charlotte Skjöldebrand Sparre, Maria Granberg, Lars Marsk och K-G Nygren

Assisterad befruktning inkluderar all hantering av gameter utanför kroppen såsom vid ägg- eller spermadonation, insemination från make (AIH), in vitro fertilisering (IVF) och intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI).

I Sverige är make- och givarinsemination lagreglerad sedan 1985, och 1988 kom lagen om befruktning utanför kroppen. Sedan 2003 är äggdonation tillåten liksom spermadonation i samband med IVF. År 2005 blev det tillåtet med insemination och IVF i lesbiska par.

Under 1990-talet kritiserades från barnläkarhåll den ökade andelen flerbörder och prematuritet som följde av IVF-behandlingar. Studier av barnen som fötts efter IVF initierades och uppföljning av IVF-barnen visade överrisker (1). I förarbetena till de nya bestämmelserna rörande all assisterad befruktning har barnperspektivet starkt lyfts fram. Våra skyldigheter att tillse att barnen löper så liten risk som möjligt från hälsosynpunkt poängteras tydligt.

Nya lagar har tillkommit under senare år och Socialstyrelsens föreskrifter har upprepat reviderats. Det finns ingen samlad uppdaterad lagtext utan man hänvisar till tidigare lagar. Dessa är övergripande och Socialstyrelsens föreskrifter, som även inkluderar barnlöshetsutredning, innehåller tolkning av lagtexterna. Vi har här valt att citera vissa av lagtexterna och ge synpunkter utifrån föreskrifterna.

Utifrån ett internationellt perspektiv är tillgängligheten till assisterad befruktning god i Sverige. Över hälften av kostnaderna täcks med offentliga medel. Skiftande lokala, politiska

och ekonomiska beslut gör dock att tillgängligheten varierar mellan landstingen.

Lagar och föreskrifter reglerar

- Barnlöshetsutredning
- Tillåtna behandlingar
- Begränsande bestämmelser
- Kompetenskrav

a. Barnlöshetsutredning

SOSFS 2005:17

Allmänna råd

”Den barnlöshetsutredning som ligger till grund för en assisterad befruktning enligt lagen (1988:711) om befruktning utanför kroppen och lagen (1984:1140) om insemination bör göras utifrån en helhetssyn på paret och dess situation. Paret bör erbjudas möjlighet till samtal med en yrkesutövare med beteendevetenskaplig kompetens.

Den läkare som har ansvaret för utredningen bör se till att paret tidigt får information om andra lösningar än medicinska på ofrivillig barnlöshet. Paret bör upplysas om att de kan få information om adoption hos socialförvaltningen i sin kommun.”

b. Tillåtna behandlingar

Insemination är lagreglerat sedan 1985 och lagen ger barnet rätt att få identifierande information om spermagivaren. Lagen rörande IVF började tillämpas 1989.

Frysförvaring av embryon är sedan 1997 tillåtet i 5 år.

Äggdonation är tillåtet sedan 2003. Samtidigt blev det möjligt med IVF/ICSI med donerade spermier.

Insemination och IVF/ICSI är tillåtet i lesbiska relationer sedan 2005.

IVF

(Lag 2006:351) kap 7 3§ ”Ett befruktat ägg får införas endast om kvinnan är gift eller sambo och maken eller sambon samtyckt till detta. Om ägget inte är kvinnans eget skall ägget ha befruktats av makens eller sambons spermier.”

Vad som sägs om make/sambo gäller också partner enligt Lag 2009:262, 2005:445.

Samtycke sker på speciell blankett SoSB37231.

Vid användning av befruktat ägg som varit fryst skall nytt samtycke inhämtas varje gång.

Insemination

(Lag 2006:351) kap 6 5§ ”Den som avlats genom insemination med spermie från en man som kvinnan inte är gift eller sambo med har, om han eller hon uppnått tillräcklig mognad, rätt att ta del av de uppgifter om givaren som antecknats i sjukhusets särskilda journal.

Har någon anledning att anta att han eller hon avlats genom sådan insemination är socialnämnden skyldig att på begäran hjälpa denne att ta reda på om det finns några uppgifter antecknade i en särskild journal.”

Synpunkt:

De barn som nu har uppnått mogen ålder kan efterfråga sitt ursprung. Vid direkt förfrågan till en fertilitetsenhet ska ”barnet” erbjudas tid för att få hjälp. Det måste säkerställas att det är rätt person som efterfrågar uppgifterna. Endast barnet har enligt lagen rätt att få ta del av informationen i ”den särskilda journalen”.

Ej tillåtna åtgärder:

Embryodonation, surrogatmoderskap och behandling av ensamstående kvinnor.

Återföring av färska eller frysta gameter eller embryon om partnern eller donatorn avlidit.

c. Riskbegränsande bestämmelser

3 kap. Medicinsk bedömning av paret vid all assisterad befruktning (SOSFS 2005:17)

Föreskrifter

1 § ”Alla makar, registrerade partners eller samboende skall testas för hiv, HTLV I, HTLV II, hepatit B, hepatit C och syfilis.

En assisterad befruktning får endast utföras om det bedöms osannolikt att något av dessa smittämnen eller någon av sjukdomarna överförs till kvinnan eller barnet genom befruktningen (SOSFS 2005:17).”

2 § ”En assisterad befruktning får endast utföras om graviditeten eller någon annan sjukdom eller smitta än de som nämns i 1 § inte kan riskera kvinnans eller barnets liv eller hälsa”.

Synpunkt:

Kvinnans och mannens medicinska och psykosociala hälsa bör bedömas. Behandlande läkare kan här behöva samråda med annan expertis för att göra en helhetsbedömning

4 kap. Lämplighetsprövning av paret vid donation av ägg eller sperma (SOSFS 2005:17)

Allmänna råd

”Parets lämplighet bör prövas med hänsyn till deras ålder utifrån såväl ett medicinskt som psykologiskt och socialt perspektiv.

Den kvinnan som ska genomgå en assisterad befruktning bör när befruktningen genomförs inte ha kommit in i den ålder då kvinnors fertilitet normalt anses vara i starkt avtagande.

Maken, registrerade partnern eller sambon bör när en assisterad befruktning genomförs inte vara äldre än att han eller hon bedöms fullt ut kunna ta sitt föräldraansvar under ett barns hela uppväxt.”

Synpunkt:

Ovanstående allmänna råd har av professionen tolkats så att den kvinna som ska genomgå insemination eller IVF/ICSI inte bör vara äldre än 45 år.

9 kap. Antal ägg som får föras in i en kvinna (SOSFS 2005:17)

Föreskrifter

1 § ”Efter befruktning utanför kroppen får i regel bara ett ägg föras in i kvinnan”.

Allmänna råd

”Om risken för tvillinggraviditet, med beaktande av vetenskap och beprövad erfarenhet, bedöms som liten, kan dock två ägg föras in. Paret bör i sådana fall få information om de risker som en tvillinggraviditet kan medföra och erbjudas samtal med en barnläkare”.

Donation

Allmänna villkor för behandling (Lag 2006:351, kap 7)

2§ ”En givare av ägg eller spermie skall vara myndig. Givare skall lämna skriftligt samtycke till att ägget får befruktas eller att spermie får användas för befruktning.”

Samtycke lämnas på speciell blankett SoSB37270.

Särskild prövning (Lag 2006:351, kap 7)

5§ ”Om befruktning utanför kroppen skall utföras med ett annat ägg än kvinnans eget eller med spermie från en man som inte är kvinnans make eller sambo, skall en läkare pröva om det med hänsyn till makarnas eller de sambornas medicinska, psykologiska och sociala förhållanden är lämpligt att det äger rum en befruktning utanför kroppen. Befruktning utanför kroppen får utföras endast om det kan antas att det blivande barnet kommer att växa upp under goda förhållanden.”

Val av givare (Lag 2006:351, kap 7)

6§ ”För befruktning utanför kroppen skall en läkare välja ägg eller spermier från en givare som är lämplig.

Ägg eller spermier från en givare som har avlidit får inte användas för befruktning. Uppgifter om givare skall antecknas i särskild journal. Denna skall bevaras i minst 70 år.”

Allmänna råd (SOSFS 2006:10 kap 4)

1§ ”Om utredningen visar på något som bedöms kunna påverka barnets uppväxtvillkor i negativ bemärkelse, bör ett utlåtande även begäras från en annan läkare eller en annan yrkesutövare med en i sammanhanget lämplig kompetens. Utlåtandet bör innehålla en bedömning av sjukdomens respektive funktionshindrets inverkan på paret förmåga att fungera som föräldrar under barnets hela uppväxt.”

Synpunkt:

I de flesta fall av donation rör det sig för paret om anonym donation men donation av släkting/vän är tillåten. Donation är tillåtet även i samband med IVF/ICSI, men donation av både ägg och spermier är inte tillåtet.

Donatorer skall vara friska, inte bära på ärftliga sjukdomar och testas för hiv, HTLV I och II, hepatit B och C och syfilis vid två tillfällen med sex månaders mellanrum. Vid utredningen görs en bedömning av donators sjukdomshistoria, aktuellt hälsotillstånd inklusive smittskyddsaspekter, relevanta sociala förhållanden och motiv till donationen. Donatorn ska informeras om att barnet senare i livet kan komma att kontakta donatorn. Donatorn bör erbjudas kontakt med beteendevetare och detta speciellt i fall av närstående-donation. Behandlande läkare väljer donator och kan, om paret så önskar, välja donator efter ögon, hår- och hudfärg och kroppsbyggnad.

Barnet

Utifrån erfarenheter från bl. a. adoption om önskan att söka sina biologiska rötter, lagstiftades 1984 i Sverige som första land, rätten för barnet som tillkommit efter insemination, att vid mogen ålder få kännedom om sitt genetiska ursprung. Detta förutsätter att föräldrarna berättar för barnet hur det kommit till. Det ingår i utredningen att uppmana de blivande föräldrarna att berätta för barnet om sin tillkomst.

Uppföljning av barn efter alla former av assisterad befruktning är viktig, speciellt då

nya behandlingsmodeller införs. Uppföljning bör göras såväl av medicinska som psykosociala förhållanden.

Genetisk undersökning och information och genterapi

I lagen om genetisk integritet 2006:361 ingår bestämmelser om preimplantatorisk diagnostik (PGD). Denna får användas endast om kvinnan eller mannen bär på anlag för en allvarlig ärftlig sjukdom som medför en stor risk för barnets hälsa. Behandling får inte användas för val av egenskaper.

Preimplantatorisk genetisk diagnostik får inte utan tillstånd av Socialstyrelsen användas för att försöka få ett barn med en sådan genuppsättning att barnet skulle kunna bli donator av celler till ett svårt sjukt syskon. Tillstånd har givits i enstaka fall.

I lagen regleras också forskning på befruktade ägg och på ägg som varit föremål för somatisk kärnöverföring. Försök får göras längst till och med fjortonde dagen efter befruktning eller kärnöverföring.

d. Kompetenskrav och uppföljning av verksamheten.

Assisterad befruktning med parets egna eller med donerade gameter får ske på offentligt finansierade sjukhus och kan också efter särskilt tillstånd ske på annan enhet. Ansvarig läkare skall vara specialistkompetent i obstetrik och gynekologi och i vårdlaget skall finnas personal med:

- erfarenhet av utredning och behandling av ofrivillig barnlöshet
- erfarenhet av reproduktionsendokrinologi, operativ gynekologi och gynekologisk ultraljudsdiagnostik
- adekvat laboratoriekompetens och med erfarenhet av aktuell teknik för assisterad befruktning.

Dessutom bör personal med beteendevetenskaplig kompetens vara knuten till verksamheten.

Fram till och med behandlingsår 2006 krävdes att varje enhet som bedrev verksamhet med IVF/ICSI årligen rapporterade in resultaten till Socialstyrelsen. Från och med behandlingsår 2007 rapporteras i stället resultaten till och följs upp i ett kvalitetsregister, Q-IVF, vilket samtliga IVF-kliniker skriftligen förbundit sig att göra.

Ekonomi

Svenska studier har visat att assisterad befruktning är samhällsekonomiskt lönsam, d.v.s. att kostnaden för ett barn som tillkommit genom assisterad befruktning är lägre än nyttan för samhället (2).

Trots restriktioner och begränsade resurser har antalet kliniker och antalet utförda behandlingar ökat sedan början av 1980-talet, både offentligt och privat finansierade. De senare utgör cirka hälften av behandlingarna. Samhällets kostnader för IVF har också ökat. Från 1994 till 2001 ökade andelen med nästan femtio procent av den totala sjukvårdskostnaden som spenderades på IVF i Sverige. Orsaker till kostnadsökningen var förutom det ökande antalet behandlingar, nya möjligheter att behandla manlig infertilitet (ICSI) och nya, dyrare läkemedel. I och med införandet av ett-embryotransfer och sjunkande kostnader för flerbördsgraviteter, ses dock ett trendbrott i kostnadsökningen (3-4).

Vid beräkning av den hälsoekonomiska kostnaden för ett IVF-barn använder man som regel en beräkning av alternativkostnaden, dvs. den samlade kostnaden för de resurser som använts oberoende av var i samhället (eller inom sjukvården) de uppstått eller vem som bekostat dem. I alternativkostnaden ingår de samlade resurserna för alla åtgärder inklusive läkemedel och alla kostnader för graviditet och förlossning. Beroende på om beräkningen har ett samhälls- eller sjukvårdsperspektiv, ingår även resurser som använts utanför sjukvården såsom parets egna kostnader i samband med behandling och eventuell graviditet och förlossning och samhällets kostnader för sjukskrivning etc. Den samlade mängden resurser divideras med antalet barn (eller ”lyckade

förlossningar”) för att få ett mått på kostnads-effektiviteten. I ett internationellt perspektiv, har vi i Sverige en hög kostnadseffektivitet för IVF-behandling.

Sjukvårdskostnaden för ett barn tillkommet efter IVF är några år in på 2000-talet cirka 200 000 kronor. Av denna summa utgör endast drygt hälften av kostnaderna själva IVF-behandlingen. Resterande summa är alltså kostnader för läkemedel och för graviditet och förlossning, dvs. kostnader som betalas av landstingen oberoende av om behandlingen genomförts i offentlig eller privat regi. Landstingens restriktioner för behandling kan alltså endast påverka en mindre del av den totala sjukvårdskostnaden för IVF. Om ett par väljer att själva bekosta en behandling i privat regi och blir gravida, uppstår ändå kostnader för landstinget i form av läkemedel, mödrhälsovård, förlossning och BB-vård.

Till sjukvårdskostnaden för IVF-barnet tillkommer, om man ser alternativkostnaden ur ett samhällsperspektiv, också parets egna kostnader och andra samhällskostnader. I en utredning från 1999 beräknades familjens och samhällets kostnader fram till barnets 18-årsdag till c. 1,7 miljoner kronor (5). Investeringskostnaden i form av sjukvårdens kostnad för IVF behandlingen utgör alltså en mindre del av den totala samhällskostnaden, som sammanlagt blir cirka 2 miljoner kronor. Denna totala samhällskostnad skall sedan ställas i relation till nyttan för samhället av en ny individ för att avgöra om nyttan med IVF är större än kostnaden för samhället, d.v.s. om IVF är samhällsekonomiskt lönsamt. Att sätta en siffra på värdet av ett liv kan av många anses som oetiskt, men är ändå det som görs i många sammanhang när beslut skall fattas om aktiviteter och investeringar i samhället. Som exempel kan nämnas vägverkets byggande av planfria korsningar eller införandet av screeningmetoder för cancer. Det värde på ett liv som då ofta ligger till grund för beräkningarna är mellan 16 och 18 miljoner kronor. Tillämpas ett sådant resonemang är även IVF samhällsekonomiskt lönsamt.

Lagar, föreskrifter och referenser

Svensk författningssamling:

Lagen om insemination 1984:1140

Lagen om befruktning utanför kroppen 1988:711

Lagen om registrerat partnerskap 1994:1117 och 2005:445

Biobankslagen 2002:297

Lagen om genetisk integritet 2006: 351

SOSFS 2005:17 Assisterad befruktning

SOSFS 2006:10 Assisterad befruktning

FN:s barnkonvention finns på www.bo.se

1. Nygren KG, Finnström O, Källen B et al. Populationbased Swedish studies of outcomes after In Vitro Fertilisation. AOGS. 2007;86:774-82.
2. Granberg M. Economic aspects of infertility treatment (2004). Thesis Göteborg University.
3. Thurin Kjellberg A, Carlsson P, Bergh C. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis. Hum Reprod. 2006;21:210-216.
4. Fiddlers AAA, Severens JL, Dirksen CD et al. Economic evaluations of single- versus double-embryo transfer in IVF. Hum Rep Update. 2007; 13:5-13.
5. Dalman C, Bremberg S. Hur satsar vi på barnen? Välfärdsinsatser för barn i Stockholms län mätt i kronor, 1999:1 (1999) Centrum för Barn- och Ungdomshälsa, Huddinge, Sweden.

Utredning

Anna Wistrand, Jan Holte, Annika Strandell och Gunilla Sydsjö

Kapitlet är – där inte annat framgår – baserat på RCOGs evidensbaserade Clinical Guidelines från 2004 (1). Generellt kan sägas att det finns ett begränsat antal studier rörande infertilitetsutredning och att rekommendationerna utgår från måttligt starkt eller begränsat vetenskapligt underlag.

Med infertilitet brukar avses utebliven graviditet efter ett års regelbundet oskyddat sexliv. Graviditetschansen för kvinnor är högst i 20-25-årsåldern och anges vid aktiv barnönskan till 30 – 35% per cykel under de tre första månaderna. Den kumulativa graviditetschansen under ett år är cirka 90%. Den

sjunker sedan gradvis, och i 45-årsåldern är det bara en liten andel kvinnor som fortfarande blir gravida (2), se bild 1.

Missfallsrisken ökar med kvinnans ålder vilket ytterligare minskar möjligheten att få barn (3), se bild 2.

Många par har orealistiska förväntningar på behandlingsresultat och tror att även äldre kvinnor brukar få barn bara de får hjälp. Också männens ålder har betydelse, om än inte lika uttalad (4). Graviditetschansen påverkas dessutom av hur lång tid paret har försökt att få barn. Under första året med oskyddade samlag blir – genomsnittligt för alla åldrar – 84%

Bild 1.

Fekunditet vid olika åldrar hos kvinnan

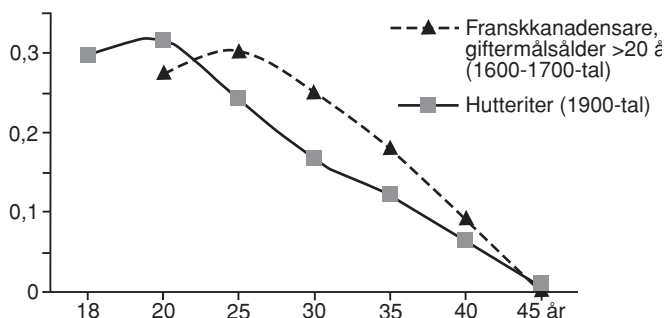


Bild 2.

Missfall. Risk i % för olika åldrar hos kvinnan

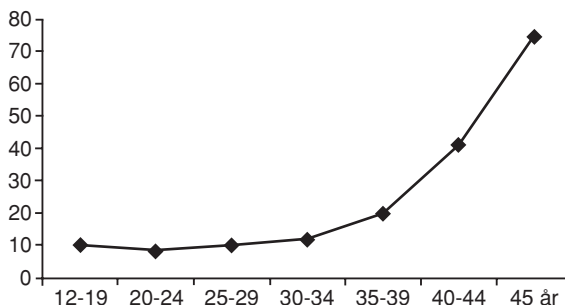
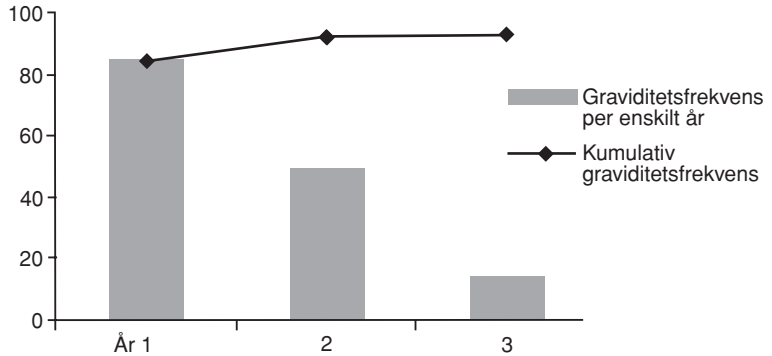


Bild 3.

Graviditetsfrekvens under de tre första årens försök



av kvinnorna gravida. Under andra året blir hälften av de kvarvarande gravida. Fortsättningsvis tillkommer några men allt färre graviditeter per år (5), se bild 3.

Nästan alla konceptioner inträffar vid samlag under den sexdagarsperiod som slutar med ovulationsdagen. Förutsättningarna är bäst vid samlag en till två dagar före ovulation (6). Vad gäller samlagsfrekvens medför glesare samliv än två gånger i veckan lägre sannolikhet för graviditet, medan tätare samliv medför betydligt högre sannolikhet (4).

Vad är syftet med utredning?

De yttersta målen för utredningen är att ställa diagnos och ge prognos för graviditetschans med och utan behandling. Det ger i sin tur underlag för en handlingsplan som kan innebära behandling direkt, en viss tids exspektans eller att helt avstå från behandling.

Vad krävs för utredning?

Enligt svensk lag får assisterad befruktning utföras endast om kvinnan är gift, registrerad partner eller sambo, men lagen reglerar inte vilka som får utredas. Flera kliniker har som praxis att endast utreda par med stabil relation och aktuell barnönskan. En förutsättning för utredning och behandling av barnlöshet, är att paret förstår information och instruktioner.

Heterosexuella par bör ha haft regelbundet sexliv med graviditetsförsök under minst ett år före utredning. Det finns dock skäl att utreda tidigare om paret har kända eller sannolika

fertilitetsnedsättande faktorer. Lesbiska par kan också utredas och enligt lag från 2005 genomgå behandling med donerade spermier.

När ska man inte göra utredning?

Infertilitetsutredning bör i allmänhet inte påbörjas om man från början vet att den inte kommer att leda till behandling. Det gäller om graviditet är kontraindicerad, eller om någon eller båda i paret är för gamla för behandling. Vägledning för åldern ges i Socialstyrelsens allmänna råd vid assisterad befruktning med donerade gameter: Kvinnan bör ”inte ha kommit in i den ålder då kvinnors fertilitet normalt anses vara i starkt avtagande”, och mannen eller partnern bör ”inte vara äldre än att han eller hon bedöms fullt ut kunna ta sitt föräldraansvar under ett barns hela uppväxt.”

Personer med missbruk, begåvningshandikapp eller tung psykiatrisk sjukdom bör inte erbjudas fertilitetsbehandling. Data från epidemiologiska studier visar en överrepresentation av störningar hos barn till föräldrar med psykiska sjukdomar och aktivt missbruk. På samma sätt har studier visat samvariation mellan socialt underprivilegierad situation för familjen och ökad risk för ohälsa och psykiska störningar hos barnet (7). Finns kännedom eller misstanke om psykosociala problem måste dessa utredas först, ofta tillsammans med beteendevetare, innan man tar ställning till utredning av infertiliteten.

Även vid allvarlig somatisk sjukdom hos någon i paret bör man börja med en bedöm-

ning av sjukdomens prognos och betydelse för föräldraskap, gärna i samråd med berörd organspecialist.

Beslut att inte genomföra utredning/ behandling behöver inte innebära att paret aldrig kommer att erbjudas behandling. Vid exempelvis missbruk eller psykisk sjukdom kan fertilitetsbehandling bli möjlig efter att personen ifråga kommit i bättre psykisk balans eller kommit över sitt missbruk.

Många par utreds på en klinik och remitteras eller söker själva till en annan klinik för IVF-behandling. Den som remitterar paret ska försäkra sig om att det inte finns riskfaktorer som kontraindicerar behandling. Den behandlande IVF-kliniken ska dock göra en självständig bedömning då förhållandena kan ha ändrats sedan remissen skrevs.

Ibland söker en ensamstående kvinna eller man med önskemål om undersökning av sin framtida fertilitet. Eftersom det ofta är dålig korrelation mellan enstaka undersökningsfynd och senare fertilitet bör sådana undersökningar undvikas.

Hur genomförs utredningen?

Utredning av barnlöshet omfattar båda i paret och anpassas individuellt. Standardutredning inkluderar för kvinnans del bedömning av ovarialreserv, uterus- och tubarundersökning och eventuellt ovulation, samt för mannens del spermprov. Redan från början bör en planering göras så att utredningen blir tidseffektiv. Den bör i flertalet fall bli klar på någon månad. En onödigt utdragen utredning kan i värsta fall försämra parets prognos.

I utredningen ingår bedömning av kvinnans allmänna hälsa, och eventuell medicinering bör anpassas till graviditet. Kontroll av blodtryck och TSH rekommenderas, då avvikande värden kan vara av betydelse utan att ge symtom. En thyreoidearubbning kan minska chansen till graviditet såväl som öka komplikationsrisken under graviditet.

Infektionsscreening för hiv, hepatit B och C, HTLV I och II samt syfilis krävs inför assisterad befruktning enligt Socialstyrelsens före-

skrifter och tas lämpligen tidigt under utredningen, se kapitlet om Infektionssjukdomar. Immunitet mot rubella bör kontrolleras hos kvinnan, och om immunitet saknas bör vaccination diskuteras.

Förslag till utredningsgång

- 1 **Båda:** Anamnes, infektionsscreening
Kvinnan: BMI, menscykelanamnes, gynekologisk undersökning inklusive vaginalt ultraljud
Bedömning av ovarialreserv
TSH
Ev. Prolaktin, Progesteron i lutealfas
Ev. tubarundersökning
Mannen: Spermprov
Ev undersökning av genitalia
- 2 Fortsatt utredning är beroende av anamnes, infertilitetsduration, kvinnans ålder och resultat av utredning enligt punkt 1.

Det är viktigt att utredande läkare har kunskap om värdet av de olika undersökningarna och kännedom om tillgängliga behandlingsmöjligheter eftersom detta påverkar utredningen. Det kan t.ex. finnas skäl att föreslå IVF-behandling tidigt när kvinnan är 38-39 år och/eller har nedsatt ovarialreserv och då endast utreda det som behövs inför IVF.

Betydelsen av livsstilsfaktorer bör belysas, så att paret får tillfälle att vid behov korrigera dessa redan under utredningens gång. Många IVF-kliniker har viktgränser för IVF-behandling.

Utredningen ska göras utifrån en helhetsyn på paret och dess situation, så att båda känner sig väl omhändertagna. Information bör ges till båda, och beslut om behandling ska fattas i samråd med paret. Infertilitet är stressande och påverkar ofta samlivet. Paret bör erbjudas möjlighet till samtal med yrkesutövare med beteendevetenskaplig kompetens. Alla kommer inte att få biologiska barn och realistiska förväntningar ska förmedlas. Paret bör också tidigt informeras om andra lösningar än medicinska och upplysas om att de kan få information om adoption hos socialnämnden i sin kommun.

Kvinnan

Ovarialreserv

Kvinnans fruktsamhet sjunker naturligt med ökande ålder. Erfarenheterna från äggdonationsverksamheten visar att detta nästan uteslutande beror på äggfaktorer och inte på endometrieförändringar. Antalet kvarvarande oocyter minskar och parallellt med detta ses en allt sparsammare förekomst av normala euploida ägg. Försämringen sker troligen med likartad hastighet oavsett utgångsnivå och termen ovarialreserv används ofta för att beskriva denna viktiga fertilitetsfaktor (9).

Studier med vissa faktorer konstanta, såsom vid givarinsemination till friska kvinnor, visar att nära 90% av kvinnorna under 30 år blir gravida inom ett års försök, medan motsvarande siffra är 50% i åldrarna 35-40 år. En kvinna med låg ovarialreserv kan visserligen få vänta längre på att bli gravid än en kvinna med normal ovarialreserv, men detta får ingen klinisk betydelse så länge kvinnan är ung – hon blir i allmänhet ändå gravid inom ett år (10). Först efter 33-34 års ålder börjar fekunditeten sjunka, mätt i stora populationer, för att närma sig noll vid 43-44 års ålder. Det är alltså under denna 10-12-årsperiod som bedömning av ovarialreserven har störst klinisk nytta. Ovarialreservens individuella spridning har sannolikt främst genetiska orsaker. Dock kan den försämrats av mångårig rökning. Ovarialkirurgi, även med atraumatisk teknik, minskar ovarialreserven. Risk för försämring kan också finnas vid adnexoperationer, sannolikt genom kärlpåverkan. Cytostatika, strålbehandling och tuboovarial-abscesser kan dramatiskt försämma ovarialreserven (11-14).

Vid IVF avspeglar sig variationen i ovarialreserv genom svaret på gonadotropinstimulering. Nedsatt svar ses vid minskad ovarialreserv och kraftigt svar med risk för överstimulering vid god ovarialreserv. Statistiska samband finns också till andra mått på framgång vid IVF som fertiliseringsgrad, embryoscore etc. De flesta studier har fokuserat på sådana s.k. "surrogat end points" och negativ predik-

tion (15). Således finns evidens för ökad risk för dålig respons och bruten stimulering vid tecken till dålig ovarialreserv. Betydligt färre studier redovisar en koppling mellan god ovarialreserv och positiv prediktion av graviditet och födda barn (15).

Ovarialreserven kan skattas med hjälp av följande mätmetoder

Menscykellängd

Från tonåren till 40-årsåldern uppvisar menscykellängden en genomsnittlig förkortning med 2-3 dagar. Detta sammanhänger med den åldersbetingade minskningen av antalet antralfolliklar, vilket medför att follikelfasen förkortas (16). Inom varje ålderskohort finns också en association mellan cykellängd och ovarialreserv. Således visades i en stor studie, att graviditetschans vid IVF korrelerade linjärt till genomsnittlig cykellängd i intervallen 24 till 34 dagar (ovulatoriska cykler). Chansen att föda ett levande barn efter behandling var dubbelt så stor för kvinnor tillhörande gruppen med den längsta jämfört med den kortaste medelcykellängden. Skillnaderna kvarstod efter korrektion för den naturliga åldersrelaterade förkortningen av cykellängden (17).

Ovariemorfologi

Morfologisk bedömning av ovarierna inbegriper dels mätning av totala ovarialvolymen eller ovariernas största yta (enklare och mindre metodfel), dels räkning av det totala antalet antral- och växande folliklar. Bägge mätningarna kan göras när som helst under cykeln, men volymkrävande folliklar eller gulkroppar ska inte räknas in i mätningen av ovarialstorleken. Det är viktigt att scanna igenom hela ovariet och inte missa de 2-3 mm små antralfolliklarna. Antralfollikelräkning (AFC) ger ett bättre estimat av ovarialreserven än mätning av äggstocksstorleken, men kräver en mer tränad undersökare (15). En stor studie har visat att graviditetschans och chans till fött barn efter IVF korrelerar till mängden antralfolliklar i ett loglinjärt samband. Det innebär att skillnaden i prognos är större vid en differens

på exempelvis 10 antralfolliklar i det lägre omfånget (5-15 antralfolliklar) än i det högre omfånget (40-50 antralfolliklar). Bäst ovarialreserv har kvinnor med polycystiska ovarier (18-20).

Gonadotropiner

Basala (cykeldag 3) nivåer av FSH ger viss prediktion, och denna förbättras om LH analyseras samtidigt. En kombination av höga LH (>4,4 E/L) och låga FSH (<6,7 E/L) talar för en god ovarialreserv, motsatsen för en dålig, och en intermediär ovarialreserv verkar föreligga om båda gonadotropinerna är låga eller höga (21). Det s.k. klomifentestet (FSH och ev. LH analyseras också efter fem dagars behandling med 100 mg klomifencitrat) verkar tillföra relativt lite information utöver den som erhålls av basalnivåerna (22). Gonadotropinernas prediktiva värde begränsas av deras ganska stora cykel-till-cykel variation (23).

AMH

Antimüllerian hormone, AMH, framstår som en lovande markör för ovarialreserv. AMH produceras av granulosa-cellerna i antralfolliklarna. Mängden cirkulerande hormon korrelerar starkt till antralfollikelmängden. En klar fördel med AMH-analys jämfört med den visuella bedömningen av ovarierna, är att den är oberoende av undersökarens skicklighet. AMH-nivåerna visar inte gonadotropinnivåernas cykelvariation och har troligen en mer direkt association till ovarialreserven (24). Ännu finns inga tillräckligt stora studier för att klarlägga AMH:s roll i förhållande till andra markörer för ovarialreserv (15).

Klinisk betydelse av ovarialreservsbedömning

Ovan beskrivna metoder synes spegla den kvarvarande mängden oocyter vilket medför ett begränsat värde att förutsäga graviditet, då även äggkvaliteten har betydelse för fertiliteten. Kombination av olika mätmetoder ger ökat prediktivt värde och den prognostiska säkerheten kan nå 60-70% för graviditet och fött barn efter IVF (sensitivitet), och högre för förmågan att förutsäga ovarialrespons på

FSH/hMG-stimulering (15,25). Det är viktigt att vara medveten om att enstaka patienter kan uppnå graviditet och få barn trots en uppenbart nedsatt ovarialreserv enligt dessa mätmetoder. Det har alltså visat sig svårt att etablera ett kliniskt användbart gränsvärde för negativ prediktion (specificitet).

Prediktionsmodeller för ovarialreserv och graviditet ska främst ses som rådgivande för paret och läkaren (15). Tester som talar för en låg ovarialreserv kan styra den fortsatta handläggningen mot skyndsamt IVF-försök alternativt äggdonation. Ett sådant fynd kan innebära att man avstår från tubarutredning och inte heller förlorar tid på metoder med låg graviditetschans. Om testerna talar för god ovarialreserv kan det stödja en mer expektativ hållning hos yngre par, alternativt ge incitament till fler IVF-behandlingar om de första inte resulterar i graviditet. Vidare kan nivån på ovarialreserven vara vägledande för FSH/hMG-dosen vid IVF-stimulering. Ovarialreserven bör dessutom alltid beaktas vid bedömningen av om en kvinna ska genomgå adnexkirurgi för benigna förändringar, inklusive endometriom.

Ovulation

Utgångspunkten för bedömning av ovulation är blödningsmönstret. Regelbundna normallånga menstruationscykler talar för ägglossning. Enstaka gånger kan dock till synes normala menstruationer vara anovulatoriska, varför det ibland kan vara motiverat med någon form av undersökning för att bekräfta ovulation t.ex. kontroll av s-progesteron i lutealfas. Ett högt värde talar för ovulation. Provet ska tas cirka en vecka före förväntad mensstart. Låga progesteronvärden kan vara orsakade av felaktig provtagningstid och ska alltid relateras till datum för följande mensstart. LH-stickor reagerar på den topp i LH-insöndringen som föregår ovulation och används ibland för tidsbestämning av cykelberoende behandlingar.

Vid ultraljudsundersökning bör utseendet av ovarier och uterus relateras till menscykel-

fasen. Utvecklingen av den preovulatoriska follikeln kan följas liksom dess omvandling till corpus luteum. Samtidigt kan endometriets karakteristiska förändringar från hypoekogent utseende under follikelfas till hyperekogent i lutealfas ses.

Menscykelrubbningsar bör utredas med prolaktin och thyreoideaprover. Det kan också vara skäl att utreda med FSH, LH och östradiol, som i så fall bör tas cykeldag 2-4 pga gonadotropinernas menscykelvariation. Vid amenorré kan proverna tas när som helst. Mätning av androgener kan göras men är inte väsentlig för bedömning av fertiliteten.

Uterus

För bedömning av uterus räcker oftast vanlig gynekologisk undersökning med inspektion, palpation och ultraljud. Uterus storlek och läge, endometriets utseende och form samt eventuella myom noteras. Vid misstanke om missbildning, submukösa myom, polyper eller intrauterina adherenser bör hydrosonografi göras frikostigt, eftersom det är en enkel och billig metod för att förbättra bedömningen av uterus-kaviteten. Vid behov kan komplettering göras med hysteroskopi.

Tubor

Tubarskada som orsak till kvinnlig infertilitet förekommer i varierande frekvens i olika delar av världen. I västvärlden anges den till 14-35 % i olika rapporter (1). Traditionellt har utredning av tubarfaktorn drivits extensivt, men med förbättrade IVF-resultat har behovet av kirurgisk behandling minskat och därmed även behovet av långt driven diagnostik. På många håll i Sverige har ultraljud med genomspolning av uterus och tubor ersatt röntgen som standardmetod för bedömning av tubarpassage, medan laparoskopi inte ingår i rutinutredningen utan görs på misstanke om patologi.

Nedan följer en presentation av tillgängliga diagnostiska metoder

Klamydiaantikroppar

I internationell litteratur benämns testet Chlamydia Antibody Testing (CAT). Klamydia trakomatis kan orsaka "tyst" salpingit med nedsatt tubarfunktion. Om man hos en patient utan anamnes på tidigare genital infektion påvisar en förhöjd serumtiter av immunoglobulin (IgG) mot klamydia visar det att patienten haft en tidigare asymtomatisk infektion och det stämmer väl överens med förekomst av tubarpatologi. Klamydia-antikroppar är lika effektivt som HSG att detektera tubarpatologi (26). Titernivå är av stor betydelse när man värderar klamydia-antikroppar, kliniskt är en nivå på 32 lämplig.

Hysterosalpingografi (HSG)

HSG är den äldsta metoden för bedömning av uterus-kaviteten och tubarpassage. Många studier har jämfört HSG med laparoskopi som referensstandard beträffande tubarpassage. Metoden är pålitlig för att påvisa passage, moderat pålitlig för att påvisa proximal obstruktion och hydrosalpinx, men är ett opålitligt test för att påvisa adherenser (27). Den vanligaste beskrivna komplikationen efter HSG är infektion, som rapporterats i 1-3%.

Selektiv salpingografi

Metoden är bättre än laparoskopi med blåfärgslösning för att påvisa proximal ocklusion (28). Metoden används framförallt terapeutiskt, se kirurgikapitlet.

Hystero-salpingo Contrast Sonography (HyCoSy)

Andra svenska förkortningar för kontrastultraljud är HSS och HSSG.

Undersökningen inkluderar, liksom HSG, både evaluering av uterus-kavitet och tubarpassage. Kaviteten evalueras efter instillation av koksaltlösning (negativ kontrast) medan tuborna avbildas vita av en positiv kontrastlösning. Metoden har visat god överensstämmelse.

melse med både HSG och laparoskopi i flera studier (27). Den enda kommersiellt tillgängliga ultraljudskontrasten för undersökning av tubor (Echovist) togs bort från den europeiska marknaden 2009. Luft har använts som positiv kontrast och jämförts både med laparoskopi och med Echovist i några små studier (28-29). Idag är man hänvisad till antingen luft eller kontrastmedel som primärt inte är avsedda för tuborna (30). De vanligaste komplikationerna är buksmärta och skuldersmärta som följd av peritoneal retning. Kroppsvarm kontrastlösning, jämfört med rumsvarm, minskade obehag och smärta vid undersökningen enligt en randomiserad studie (31). Alla patienter ska undersökas avseende lokal infektion och i förekommande fall behandlas. Vid hydrosalpinx är antibiotikabehandling obligat och behovet av vätskeinstillation bör noggrant vägas mot risken för en infektion.

Den potentiellt terapeutiska effekten av passageprövning har diskuterats över flera decennier. I en Cochraneöversikt demonstrerades en signifikant högre graviditets- och födelsefrekvens när oljelöslig kontrast jämfördes med ingen genomspolning (32). Den enda randomiserade studie som jämfört vattenlöslig kontrast vid HyCoSy med ingen genomspolning visade inte någon skillnad i vare sig graviditets- eller födelsefrekvens (33).

Laparoskopi

Enklare metoder som HyCoSy/HSG och/eller klamydiaserologi kan användas för att selektera patienter till diagnostisk/terapeutisk laparoskopi. Laparoskopi som anses vara referensstandard vid evaluering av tubarpatologi, är den bästa metoden för att påvisa tubo-peritoneal patologi men har begränsningar avseende värdering av proximal tubarocklusion och tubara intraluminala adherenser. NICE guidelines rekommenderar laparoskopi vid misstanke om komorbiditet som endometrios och tidigare bäckeninfektion (1). Det är emellertid en invasiv teknik med risk för visserligen sällsynta, men mycket svåra komplikationer. Endast få och små studier har undersökt kom-

plikationsfrekvensen vid laparoskopi med genomspolning, men data från stora observationsstudier med diagnostiska laparoskopier visar en komplikationsfrekvens mellan 0.06 % och 0.20 %, de viktigaste utgörs av komplikationer på kärl, tarm och urinvägar (27). Laparoskopisk fertilitetskirurgi kräver hög kompetens, dels för bedömningen av prognos och ställningstagande till kirurgi, dels för själva operationen.

Övriga visualiseringsmetoder

Nedanstående beskrivna metoder har praktiserats i Sverige under en utvecklingsfas men har inte införlivats i rutinutredningen, vilket är fallet i flera andra länder.

Salpingoskopi kan användas i samband med laparoskopi genom att införa ett 5 mm skop genom en sidotroakar in i den ampullära delen av tuban för inspektion av tubarmukosan.

Fallopioskopi är en transvaginal mikroendoskopisk teknik som använder en linjär, everterande kateter för att visualisera hela tuban.

Mikrolaparoskopi (diagnostisk och operativ) har utvecklats som ett resultat av tekniska framsteg som har tillåtit en minskning av troakarernas diameter. Metoden är likartad som vid vanlig abdominell laparoskopi men med mindre instrument och lägre insufflationstryck.

Transvaginal hydrolaparoskopi (TVHL) kan utföras polikliniskt i lokalanestesi av bakre fornix. Ett specialdesignat dilateringstroakarsystem med en Verres nål används för incision i bakre fornix (kuldoskopi). Efter instillation av koksaltlösning kan bäckenorganen och adnexen liksom peritoneala ytor i fossa Douglasi visualiseras. Blåspertoneum och uterus framsida kan inte ses.

Fertiloskopi är ett system som inkluderar transvaginal hydrolaparoskopi, blåfärgstest, salpingoskopi vid behov, samt hysteroskopi.

SAMMANFATTNING

Tubarfaktorn

Rutinutredning för alla:

Anamnes, transvaginalt ultraljud och eventuellt klamydiaserologi

Kvinnor utan misstanke om tidigare infektion eller endometriosis, samt negativ klamydiaserologi:

Överväg att testa tubarpassage med HyCoSy eller HSG

Kvinnor med misstanke om tidigare infektion eller endometriosis och/eller positiv klamydiaserologi:

Överväg laparoskopi med blåfärgslösning, med beredskap att kirurgiskt åtgärda diagnostiserad patologi.

Mannen

Spermaprov ingår i ett tidigt skede av fertilitetsutredning. Provet bör lämnas efter en abstinensperiod på 2 - 5 dagar och vara laboratoriet tillhanda inom en timme.

Referensvärden för spermaanalys enligt WHO 2009 (34)

| | |
|----------------------|---|
| Volym | 1,5 ml eller mer |
| Spermiekoncentration | ≥ 15 miljoner spermier/ml |
| Totalantal spermier | ≥ 40 miljoner per ejakulat |
| Motilitet | ≥ 32 % progressivt rörliga spermier ≥ 40 % totalt (progressiva + icke progressiva) |
| Morfologi | ≥ 4% normala spermier |

Är det första provet normalt rekommenderas inget mer prov. Vid avvikelse bör ett nytt spermaprov analyseras. Det görs lämpligen efter 10 - 12 veckor då en ny generation spermier har utvecklats. Vid azospermi eller gravt avvikande prov är det av psykologiska skäl motiverat med kontroll tidigare.

Resultaten av spermaanalyser kan variera för samma man över tid liksom mellan olika

män och mellan olika laboratorier (35). Bedömningskriterierna för morfologi varierar och man bör känna till det egna laboratoriets kriterier. Avvikelse i spermieantal, rörlighet och morfologi benämns oligo-, asteno- eller teratozoospermi eller kombination därav (OAT). Det är generellt svårt att värdera betydelsen av avvikelser i spermaprover med undantag för azospermi. I allmänhet är chansen för spontan konception lägre ju större avvikelserna är, men man måste utvärdera spermaprovet i relation till anamnesticke uppgifter och övriga utredningsfynd. Ett flertal spermiefunktionstester finns, men de har hittills inte visat säkert praktiskt värde.

Orsaker till avvikande spermaprov

| Nivå | Exempel på diagnoser och orsaker |
|-----------------------|---|
| <i>Pretestikulär</i> | hypogonadotrop hypogonadism |
| <i>Testikulär</i> | <i>kongenital</i> retentio testis, Sertoli cell only-syndrom Klinefelter, translokationer, mikrodeletion i Y-kromosom mm |
| | <i>förvärad</i> orkit, tumör, trauma medicinering, strålbehandling, anabola steroider mm |
| <i>Posttestikulär</i> | <i>kongenital</i> kongenital bilateral avsaknad av vas deferens (CBAVD) |
| | <i>förvärad</i> kirurgi, infektion, trauma |
| <i>Idiopatisk</i> | |

För utredning av azospermi eller gravt nedsatt antal spermier (< 10 miljoner totalt eller < c. 5 miljoner spermier/ml), se kapitlet Manlig infertilitet och kirurgi. Manlig infertilitet kan även ha andra orsaker än nedsatt spermaprov, t.ex. hypospadi eller ejakulationsstörning.

Vad leder utredningen till?

Under utredningen framkommer ofta en eller flera faktorer som medför nedsatt graviditetschans, dvs. subfertilitet. Hos cirka 15% av paren ger utredningen ingen förklaring. Efter utredningen bedöms om behandling är möjlig. Finns det olika tänkbara åtgärder och vilka är graviditetschanserna med dessa? De medi-

cinska fynden och parets önskemål väger tyngst vid bedömningen, men beslutet påverkas också av tillgänglighet/väntetider, kostnader och landstingens fördelning av resurser.

Infertilitetsdurationen har betydelse för graviditetschansen liksom kvinnans ålder och ovarialreserv. Långvarig infertilitet motiverar behandling direkt. Vid hög ålder och/eller låg ovarialreserv är behandling brådskande om den alls ska göras. Unga par med kort tids oförklarad infertilitet har däremot ofta bra graviditetschans och det finns skäl för exspektans. En överenskommelse bör göras med paret om hur länge de ska fortsätta med egna försök innan de återkommer för eventuell behandling.

De vanligaste behandlingarna i Sverige numera är ovulationsstimulering, insemination och provrörsbefruktning. Kirurgi har blivit mer ovanlig. Behandling med donerade gameter eller adoption kan också vara alternativ. Om prognosen vid behandling är alltför dålig bör behandling inte genomföras. Det kan låta självklart men är inte alltid enkelt i praktiken. Många par har svårt att släppa det hopp som de tycker att behandling ger. Alla par kan dock inte få hjälp till biologiskt barn. Det är viktigt att stödja och hjälpa paret till ett bra avslut oavsett vad detta blir.

(Be)handlingsplan

Om parets prognos för graviditet utan behandling är god, avvakta med behandling. Paret får fortsätta med egna graviditetsförsök under en överenskommen tid.

Ex: kort infertilitetsduration och oförklarad infertilitet där kvinnan är ung.

Om chansen för graviditet utan behandling är liten och behandling bedöms öka chansen, behandla direkt.

Ex: ovulationsrubbnig, klar spermaavvikelse, lång infertilitetsduration eller begynnande ovarialsvikt.

Om prognosen även vid behandling är alltför dålig eller om kontraindikationer framkommit, behandla inte.

SAMMANFATTNING

Med infertilitet brukar avses utebliven graviditet efter ett års regelbundet oskyddat sexliv.

Omkring 15% av alla par beräknas någon gång vara infertila.

Syfte med fertilitetsutredning:

- Diagnos
- Prognos utan och med behandling
- (Be)handlingsplan grundad på diagnos och prognos

Tänk på

- Psykosociala aspekter
- Livsstilsfaktorer

Medicinsk standardutredning innehåller:

- Bedömning av ovarialreserv och eventuellt ovulation
- Bedömning av uterus och eventuellt tubor
- Spermaprov

Utredningen ska vara effektiv.

Om en undersökning eller ett prov inte leder till behandling med bättre graviditetsutfall än icke behandling – eller än den behandling man ändå skulle välja – bör den undersökningen inte utföras.

Referenser

1. National Institute for Clinical Excellence, NHS. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. RCOG press 2004. Ed Moody J. www.rcog.org.uk.
2. Larsen U, Yan S. The age pattern of fecundability: An analysis of French Canadian and Hutterite Birth Histories. *Social Biol.* 2000;47:34-50.
3. Nyboe Andersen AM, Wohlfart J, Christens P et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000;320:1708-12.
4. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased Infertility With Age in Men and Women. *Obstet & Gynecol.* 2004;103:51-6.
5. te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HDF. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet.* 2000;355:1928-9.

6. Dunson DB, Baird DD, Wilcox AJ et al. Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. *Hum Reprod.* 1999;14:1835-9.
7. Sydsjö G, Wadsby M, Svedin CG. Children of psychosocial risk mothers: Early mother-child interaction and behavioural disturbances in the children at the age of 8 years. *J Reprod Infant Psychol.* 2001; 19:135-45.
8. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect the outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet.* 1995;348:1402-06.
9. Macklon NS, Fauser BC. Ovarian reserve. *Semin Reprod Med.* 2005;23:248-56.
10. Virro, MR, Shewchuk, AB. Pregnancy outcome in 242 conceptions after artificial insemination with donor sperm and effects of maternal age on the prognosis for successful pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:518-24.
11. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update.* 2002;8: 141-54.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril.* 2004;81:1181-6.
13. Maltaris T, Seufert R, Fischl F, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;130:148-55.
14. Tarlatzis BC and Zepiridis L. Perimenopausal conception. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;997:93-104.
15. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006;12:685-718.
16. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG et al. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil.* 1967;12:77-126.
17. Brodin T, Bergh T, Berglund L et al. Menstrual cycle length is an age-independent marker of female fertility: results from 6271 treatment cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2008;90:1656-61.
18. Brodin T, Bergh T, Berglund L et al. Pregnancy and delivery rates after IVF are log-linearly associated with antral follicle counts. Submitted 2010.
19. Brodin T, Bergh T, Berglund L et al. High basal LH levels in combination with low basal FSH levels are associated with high success rates at assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2009;24:2755-9.
20. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF et al. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril.* 2006;86:807-18.
21. Kwee J, Schats R, McDonnell J et al. Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2004;19:590-5.
22. Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Comparing anti-Mullerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril.* 2009;91:1553-5.
23. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev.* 2009;30:465-93.
24. Hudecova M, Holte J, Olovsson M et al. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: reproductive outcome and ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2009;24:1176-83.
25. Holte J. Polycystiskt ovariesyndrom och hirsutism, i "Gynekologi", Red PO Jansson & BM Landgren, Studentlitteratur, 2010.
26. Mol BW, Dijkman B, Wertheim P et al. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1997;67:1031-7.
27. Papaioannou S, Bourdrez P, Varma R et al. Tubal evaluation in the investigation of subfertility: A structured comparison of tests. *BJOG.* 2004;111:1313-21.
28. Heikkinen H, Tekay A, Volpi E et al. Transvaginal salpingosonography for the assessment of tubal patency in infertile women: methodological and clinical experiences. *Fertil Steril.* 1995;64:293-8.
29. Spalding H, Martikainen H, Tekay A et al. A randomized study comparing air to Echovist as a contrast medium in the assessment of tubal patency in infertile women using transvaginal salpingosonography. *Hum Reprod.* 1997;12:2461-4.
30. Lanzani C, Savasi V, Leone FPG et al. Two-dimensional HyCoSy with contrast tuned imaging technology and a second-generation contrast media for the assessment of tubal patency in an infertility program. *Fertil Steril.* 2009;92:1158-61.
31. Nirmal D, Griffiths AN, Jose G et al. Warming Echovist contrast medium for hysterocontrastsonography and the effect on the incidence of pelvic pain. A randomized controlled study. *Hum Reprod.* 2006;21:1052-4.
32. Luttjeboer F, Harada T, Hughes E et al. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (3): CD003718.
33. Lindborg L, Strandell A, Thorburn J et al. The influence of HyCoSy on spontaneous pregnancy – a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2009;24: 1075-9.
34. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2010;16:231-45.
35. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.

Livsstilsfaktorer

Anna-Karin Lind och Anna Wistrand

Vikt

Förekomsten av övervikt ökar i hela världen. Konsekvenserna av övervikt och fetma för hälsan är välkända avseende livshotande kroniska sjukdomar såsom hjärt/kärlsjukdom, diabetes och vissa former av cancer. Många studier har också på senare tid visat att övervikt, och framför allt fetma, har betydande konsekvenser för fertiliteten hos både kvinnor och män. I USA har övervikt och fetma hos kvinnor före graviditet ökat med 40% under det senaste decenniet (1). Enligt Statens folkhälsoinstitut 2009 hade 27% av svenska kvinnor BMI 25-30 och 12% BMI >30 medan endast 3% hade BMI <18,5 kg/m². För männen var motsvarande siffror 41%, 13% och 1%.

Viktens påverkan på fertiliteten

Flera studier har visat att det tar längre tid både för överviktiga och underviktiga kvinnor jämfört med normalviktiga, att uppnå graviditet oavsett menscykelkaraktär (2-5). Flera faktorer såsom insulinresistens, hyperandrogenism, höga leptinnivåer och leptinresistens har föreslagits vara orsak till nedsatt fertilitet hos överviktiga. Dessa faktorer kan möjligen negativt påverka ägglossning, fertilisering och implanteration. Övervikt har en negativ inverkan på samlagsfrekvens och sexuell lust hos både män och kvinnor samt ökar risken för impotens hos mannen vilket kan bidra till lägre fekunditet hos feta (6).

Man har också kunnat påvisa en ökad missfallsrisk hos kvinnor med övervikt. I en meta-analys från 2008 påvisades ökad risk för missfall oavsett konceptionsmetod redan vid BMI

>25 (7). Något ökad missfallsrisk har även påvisats hos underviktiga kvinnor.

Övervikt och fetma påverkar sannolikt spermaprovet med minskad spermimotoilitet och ökad DNA fragmentering med stigande BMI, möjligen resulterande i minskad fertilitet (8). Hos feta män konverteras mer androgen till östrogen via aromatisering i perifer fettvävnad med lägre testosteronnivåer som följd. Även gonadotropinnivåerna minskar genom östrogenets negativa feedback. Det återstår att klarlägga hur dessa och andra mekanismer i detalj påverkar mannens reproduktiva förmåga samt vid vilka BMI-nivåer detta har betydelse. Det finns studier som visar att viktreduktion förbättrar endokrina parametrar och erektil förmåga (9).

Viktens påverkan vid assisterad befruktning

Förutom påverkan på chansen för spontan konception har under- och överviktiga kvinnor troligen sämre förutsättningar vid assisterad befruktning. Man har i flera undersökningar visat att överviktiga kvinnor kräver högre doser vid ovulationsstimulering inför IVF, längre stimuleringstid och har större risk för att behandlingen måste avbrytas. I en stor retrospektiv studie visades att graviditetschansen vid IVF var halverad för kvinnor med BMI >35 (10). En annan studie av 6500 IVF/ICSI-cykler rapporterade att chansen för graviditet och födsel av levande barn minskade successivt med varje BMI-enhet över 25 utan att embryokvaliten var påverkad (11). Liknande observationer har även påvisats i

ägdonationsstudier och efter naturlig befruktning varför det troligen inte är IVF-proceduren som sådan som förorsakar den minskade graviditetschansen (12-13). Det finns dock studier som inte har kunnat påvisa försämrade resultat beroende på övervikt (14).

Obstetriska risker och övervikt

Övervikt hos den blivande modern medför ökade risker både under graviditeten, såsom preeklampsi och gestationsdiabetes, och vid förlossningen med ökad risk för induktion, instrumentell förlossning, akut sectio, för tidig födsel, skulderdystoci, stort barn samt risker vid anestesi. Dessutom ökar fetma risken för neuralrörsdefekter, hjärtmissbildningar, bukväggsdefekter och läpp-gomspalt hos barnet. Möjliga missbildningsmekanismer är metaboliska förändringar, latent diabetes typ II, näringsfattig kost, större behov av t.ex. folsyra samt kronisk hypoxi och hyperkapné. Dessutom är det svårt att med ultraljud diagnosticera missbildningar p.g.a. tekniska begränsningar vid ultraljudsundersökningar av feta (15). Feta föräldrar har större risk att få feta barn som i sin tur har ökade, både fysiska och psykiska hälsorisker (16).

Behandling

Trots det allt tydligare sambandet mellan övervikt och reproduktiv förmåga finns det få studier som beskriver viktreduktionens inverkan på fertiliteten. Dessa studier, som framförallt gjorts på överviktiga kvinnor med PCOS, visar dock tämligen samstämmigt att viktreduktion i kombination med fysisk aktivitet förbättrar insulinkänsligheten, minskar androgennivåerna och ökar ovulationsfrekvensen redan vid 5% viktnedgång (17). Man har även sett att underviktiga förbättrar sin reproduktiva förmåga genom att normalisera sin vikt.

De stora utmaningarna vid viktreduktionsbehandling av övervikt är hög drop out-frekvens och svårighet att bibehålla den reducerade vikten. Det är viktigt med realistiska mål för viktreduktionen (18). Vid fetma är över-

viktsskirurgi den metod som är mest effektiv på sikt. Mindre fallstudier har påvisat en reduktion av överviktens reproduktiva risker efter genomgången kirurgi. Hur lång tid som bör förflyta mellan viktminskning och graviditetsförsök är ännu okänt. Innan graviditet planeras bör kvinnan ha vikt- och nutritionsstabiliserats. Det finns möjligen en ökad risk för intrauterin tillväxthämning och graviditeten får ses som en högriskgraviditet (19).

WHO's definition av övervikt och fetma baserat på förhållandet mellan längd och vikt i kg/m²

| | |
|-----------------|-----------------|
| BMI < 18,5 | Undervikt |
| BMI 18,5 — 24,9 | Normalvikt |
| BMI 25,0 — 29,9 | Övervikt |
| BMI 30,0 — 34,9 | Fetma, grad I |
| BMI 35,0 — 39,9 | Fetma, grad II |
| BMI > 40,0 | Fetma, grad III |

Tobak

Det finns ett flertal studier av rökning och kvinnlig fertilitet. Majoriteten av dessa visar dosrelaterad förlängd väntetid till graviditet och ökad risk för infertilitet. Samstämmigheten i studierna och små konfidensintervall talar för en reell effekt. En populationsbaserad studie av nästan 15 000 gravida kvinnor visade för de rökande kvinnorna en signifikant förlängd tid till graviditet som var oberoende av andra faktorer. OR för försenad konception > 12 månader var 1,54 vid aktiv rökning och 1,14 vid passiv rökning (20). En metaanalys av 12 studier gav OR 1,6 för infertilitet hos rökande jämfört med icke rökande kvinnor (21). Risken för missfall är också ökad (22).

Tobak påverkar follikelmiljön och hormonnivåerna hos kvinnor. Man har påvisat toxiska ämnen som kotinin och kadmium i follikelväska både hos aktiva och passiva rökare. Risken för genskador är ökad (23). Zona pellucida är signifikant tjockare hos rökare (24). Ovarialreserven minskar, vilket blir mest märkbart hos äldre kvinnor, som ju dessutom har

en åldersrelaterad försämring av fertiliteten. Menopaus inträffar tidigare hos rökare (25).

Studier av män visar ett samband mellan rökning och nedsatt spermieproduktion, motilitet och morfologi samt ökad risk för DNA-skador, men betydelsen för fertiliteten är inte säkerställd. Söner till mödrar som rökt under graviditeten, har lägre antal spermier än män som inte exponerats för tobak in utero (26-27).

Effekten av rökning vid assisterad befruktning har också undersökts i flera studier och även här visar majoriteten en negativ påverkan. Man finner sämre stimuleringsvar med färre oocyter, ökad risk för missfall och lägre chans till levande födda barn. Metaanalyser har visat att rökare behöver nästan dubbelt så många IVF-cykler som icke rökare för att uppnå graviditet, har högre missfallsfrekvens och ökad risk för utomkvedshavandeskap (28-29). Passiv rökning försämrar implantation och graviditetschans på likartat sätt som aktiv (30).

Alkohol

Alkohol är teratogent, men hur alkohol påverkar kvinnlig fertilitet är oklart. Det finns studier som visar att tiden till konception är förlängd redan vid intag av små alkoholmängder och att effekten är dosrelaterad (31). Andra studier visar ingen påverkan alls eller t.o.m. något kortare väntetid till graviditet vid måttlig konsumtion av vin men inte av annan alkohol (32). Antalet kvinnliga högkonsumenter i studierna har dock varit få (otillräckligt vetenskapligt underlag).

För män kan alkoholism leda till testikelatrofi och impotens genom direktpåverkan på testiklarna och hormonella effekter. Det finns inga belägg för att spermakvaliteten påverkas av måttligt alkoholbruk (33).

Koffein

En kopp kaffe innehåller 100 – 130 mg koffein beroende på koppstorlek men även på kaffesort och tillagningssätt. Te, coladrycker och choklad innehåller koffein i mindre

mängder. Många felkällor gör det svårt att bedöma expositionen. Koffein påverkar katekolaminer och cykliskt AMP och passerar placenta men verkningsmekanismen är oklar.

Koffein har kopplats till förlängd tid till graviditet (34) och till ökad risk för missfall (35-36). I en svensk fall-kontrollstudie var missfallsrisken fördubblad för icke-rökare vid intag av ≥ 500 mg koffein dagligen (35). En prospektiv kohortstudie visade liknande riskökning för ≥ 200 mg koffein dagligt intag (36) medan en annan inte kunde påvisa någon ökad missfallsrisk (37). Trots att det finns fler studier som stöder än motsäger samband mellan koffein och fertilitetsutfall och att flera av dem visar en dosrelation, kan man ändå inte dra säkra slutsatser då studierna är behäftade med metodproblem.

Om alkohol och koffein påverkar resultatet vid IVF-behandling är hittills otillräckligt undersökt.

Psykologisk stress

Infertilitet är stressande och många par oroar sig för att stress ska försämra deras graviditetschans. Forskningen har svårt att definiera och att mäta psykologisk stress. Vanligen används olika typer av validerade frågeformulär men undersökning av biologiska stressmarkörer används också. Stress kan störa den naturliga menscykeln och ovulationen, men om fertiliteten påverkas vid normal menscykel, är inte känt. En dansk prospektiv undersökning av 430 par som planerade sin första graviditet visade lägre konception under cyklerna med högst stress score enligt frågeformulär. Sambandet var signifikant enbart för kvinnor med långa menscykler (>35 dagar) (38).

Effekten av stress vid infertilitetsbehandling har varit föremål för flera studier med varierande resultat. I en svensk respektive en nederländsk studie kunde någon skillnad i utfallet vid IVF inte påvisas (39-40), medan en dansk undersökning visade sämre behandlingsresultat vid hög stress framförallt hos kvinnorna och när stressen var kopplad till relationen med partnern (41).

Fysisk aktivitet

Träning på elitidrottsnivå kan öka risken för hypotalamisk störning och ovulationsrubbing, särskilt vid samtidig kaloribrust och låg kroppsvikt (42). Träning på motionsnivå anses allmänt hälsofrämjande och motverkar övervikt. Det är dock ännu okänt vad fysisk aktivitet egentligen har för effekt på reproduktionen. Studierna är ganska få och resultaten varierande. En undersökning visade att intensiv motion, motsvarande jogging fem timmar i veckan eller mer minskade risken för anovulatorisk infertilitet inte bara för överviktiga utan även normalviktiga kvinnor (43). En annan studie fann sämre IVF-resultat hos kvinnor som tränat mycket under 1-9 år före behandlingen (44). En dansk studie av missfall och fysisk aktivitet under graviditeten visade ökad risk för tidiga missfall vid intensiv träning (45). Ytterligare studier behövs dock för säkrare slutsatser.

Kumulativ effekt av flera livsstilsfaktorer

I en engelsk enkätstudie av 2112 gravida kvinnor befanns tiden till graviditet vara signifikant förlängd när kvinnan rökte >15 cigaretter dagligen, hade BMI >25, när mannen drack >20 enheter alkohol/vecka eller när paret hade låg social standard. Väntetiden var också förlängd när mannen rökte >15 cigaretter dagligen eller kvinnan hade högt koffeinintag eller BMI <19. En kumulativ effekt påvisades med allt lägre fekunditet ju fler negativa livsstilsfaktorer paret hade. Par med fler än fyra negativa faktorer (inkl ålder >35 år för kvinnan och >45 år för mannen), hade sju gånger så lång väntetid till graviditet som par utan riskfaktorer (5).

Referenser

1. LaCoursiere DY, Bloebaum L, Duncan JD et al. Population-based trends and correlates of maternal overweight and obesity, Utah 1991-2001. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:832-9.
2. Jensen TK, Scheike T, Keiding N et al. Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology.* 1999;10:422-8.
3. Bolúmar F, Olsen J, Rebagliato M et al. Body mass index and delayed conception: a European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol.* 2000;151:1072-9.
4. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008; 23:324-8.
5. Hassan MA and Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril.* 2004;81:384-92.
6. Larsen SH, Wagner G, Heitman BL. Sexual function and obesity. *Int J Obes.* 2007;31:1189-98.
7. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL et al. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril.* 2008;90:714-26.
8. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL et al. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril.* 2010;93:2222-2231.
9. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM et al. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertil Steril.* 2008; 90:897-904.
10. Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ.* 2000;321: 1320-1.
11. Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M et al. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril.* 2010;93:447-54.
12. Bellver J, Melo MA, Bosch E et al. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril.* 2007;88:446-51.
13. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod.* 2004;19:1644-6.
14. Dechaud H, Anahory T, Reyftmann L et al. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;127:88-93.

15. Hendler I, Blackwell SC, Bujold E et al. The impact of maternal obesity on midtrimester sonographic visualization of fetal cardiac and craniospinal structures. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:1607-11.
16. Jacobson P, Torgerson JS, Sjöström L et al. Spouse resemblance in body mass index: effects on adult obesity prevalence in the offspring generation. *Am J Epidemiol.* 2007;165:101-8.
17. Norman RJ, Noakes M, Wu R et al. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update.* 2004;10:267-80.
18. Hainer V, Toplak H, Mitrakou A. Treatment modalities of obesity: what fits whom? *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S269-77.
19. Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update.* 2009;15:189-201.
20. Hull MG, North K, Taylor H et al. Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril* 2000;74:725-33.
21. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 1998;13:1532-9.
22. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med.* 1999;340:333-9.
23. Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update.* 2000;6:122-31.
24. Shiloh H, Lahav-Baratz S, Koifman M et al. The impact of cigarette smoking on zona pellucida thickness of oocytes and embryos prior to transfer into the uterine cavity. *Hum Reprod.* 2004;19:157-9.
25. Saraç F, Oztekin K, Celebi G. Early menopause association with employment, smoking, divorced marital status and low leptin levels. *Gynecol Endocrinol.* 2010 Jun 8. [Epub ahead of print]
26. Storgaard L, Bonde JP, Ernst E et al. Does smoking during pregnancy affect sons' sperm counts? *Epidemiology.* 2003;14:278-86
27. Jensen TK, Jørgensen N, Punab M et al. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol.* 2004;159:49-58.
28. Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M et al. Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 1997;14:596-9.
29. Waylen AL, Metwally M, Jones GL et al. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009;15:31-44.
30. Neal MS, Hughes EG, Holloway AC et al. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod.* 2000;20:2531-5.
31. Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB et al. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. *BMJ.* 1998;317:505-10.
32. Juhl M, Olsen J, Andersen AM et al. Intake of wine, beer and spirits and waiting time to pregnancy. *Hum Reprod.* 2003;18:1967-71.
33. Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril.* 2005;84:919-24.
34. Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Caffeinated beverages and decreased fertility. *Lancet* 1988;2:1453-6.
35. Cnattingius S, Signorello LB, Annerén G et al. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *NEJM.* 2000;343:1839-45.
36. Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:279.e1-8.
37. Savitz DA, Chan RL, Herring AH et al. Caffeine and miscarriage risk. *Epidemiology.* 2008;19:55-62.
38. Hjollund NH, Jensen TK, Bonde JP et al. Distress and reduced fertility: a follow-up study of first-pregnancy planners. *Fertil Steril.* 1999;72:47-53.
39. Anderheim L, Holter H, Bergh C et al. Does psychological stress affect the outcome of in vitro fertilization? *Hum Reprod.* 2005;20:2969-75.
40. Lintsen AM, Verhaak CM, Eijkemans et al. Anxiety and depression have no influence on the cancellation and pregnancy rates of a first IVF or ICSI treatment. *Hum Reprod.* 2009;24:1092-8.
41. Boivin J and Schmidt L. Infertility related stress in men and women predicts treatment outcome one year later. *Fertil Steril.* 2005;83:1745-52.
42. Torstveit MK and Sungot-Borgen J. Participation in leanness sports but not training volume is associated with menstrual dysfunction: a national survey of 1276 elite athletes and controls. *Br J Sports Med.* 2005;39:141-147.
43. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology.* 2002;13:184-90.
44. Morris SN, Missmer SA, Cramer DW et al. Effects of lifetime exercise on the outcome of in vitro fertilization. *Obstet Gynecol.* 2006;108:938-45.
45. Madsen M, Jørgensen T, Jensen ML et al. Leisure time physical exercise during pregnancy and the risk of miscarriage: a study within the Danish National Birth Cohort. *BJOG.* 2007;114:1419-26.

Att vilja men inte kunna få barn – samtalsrådgivning och psykologisk utredning

Agneta Skoog Svanberg och Gunilla Sydsjö

Sökandet efter vetenskaplig evidens inom området har skett i Cochrane Library, SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) och PubMed.

Det vetenskapliga underlaget för psykologiskt stöd till infertila par baseras på endast en tillgänglig översiktsartikel i Cochrane från 2003 av J. Boivin, innehållande 25 relevanta oberoende studier som utvärderade stödåtgärder för infertila par.

SBU har inte givit ut någon rapport inom detta ämnesområde.

Sökningen i PubMed (begränsningar: review och metaanalysis) resulterade i 12 översiktsartiklar.

Detta kapitel baseras också på ESHREs Guidelines och ASRM Guidelines samt Covington SN & Hammer Burns L: Infertility Counselling.

Samtalsrådgivning vid infertilitet

Det centrala problemet i samband med rådgivning och stöd för par som är ofrivilligt barnlösa, är parets ouppnådda mål om ett barn. Längtan efter barn är mångfacetterad och styrs av biologiska, sociala, psykologiska och kulturella faktorer. OFrivillig barnlöshet är parets gemensamma problem men också ett individuellt problem som kan upplevas olika av kvinnan och hennes partner. Vid samtalsrådgivning ska man försäkra sig om att båda i paret får adekvat information om behandlingsalter-

nativ samt får den grad av individuellt och emotionellt stöd som individen upplever sig behöva för att i nästa steg kunna hantera konsekvenserna av sin behandling. Syftet är att individen/paret ska kunna ta ställning till val av medicinsk behandling och också kunna komma till avslut. Det är viktigt att ge realistiska förväntningar om vilka behandlingsmöjligheter som finns och vilka resultat som kan uppnås.

I Sverige får 10 % sitt första barn efter 35-års ålder (1). Allt fler önskar bli gravida vid högre åldrar då fertiliteten börjar avta, vilket medför en ökad efterfrågan på olika former av assisterad befruktning. Vid utredning och behandling ska man också ta hänsyn till barnet som kan bli resultatet av behandlingen. Parets intresse att få barn kan komma i konflikt med barnets berättigande krav att födas i en god psykosocial miljö. Man kan därför inte nöja sig med enbart medicinsk utredning utan måste också undersöka om det finns psykosociala riskfaktorer hos paret som gör behandling olämplig (2-3).

Behandlingen av ofrivillig barnlöshet kan innebära återkommande behandlingsförsök som kan vara lyckosamma men rent statistiskt ofta misslyckas. Denna process skapar påfrestning för individen och för paret vilket leder till allt ifrån besvikelser till mer uttalad form av desperation och kris hos den enskilde. Utredning och behandling av infertilitet kan påverka parets relation, samliv och framtids-

tro. Parets och individens förmåga att hantera barnlösheten är avgörande för deras framtida hälsa och välmående (4).

Vad är det normala sorgearbetet och vad är det patologiska?

Ofrivillig barnlöshet kan leda till en existentiell livskris (5). Studier har visat att ca 15-20% av alla par eller kvinnor och män under utredning och behandling, reagerar på att livsföringen blir inskränkt och påverkar deras dagliga liv. Dessa individer eller par har ofta ett behov av psykologisk uppföljning och stödsamtal både före, under och efter behandling (6). Syftet med samtalen är att hjälpa dem att uttrycka känslor, identifiera orsaken till påfrestningarna, ge strategier för att minska stress, och för parets del skapa förutsättningar för god kommunikation samt att ta ställning till nya behandlingar alternativt andra livsval. Utvidgat stöd kan dessutom behövas för par som kan komma att få behandling genom ägg- eller spermiedonation, för par som planerar för adoption, samt för par som är i behov av genetisk rådgivning (2-3,7-8).

Följande områden kan vara aktuella att diskutera vid stödsamtal

- kvinnan och partners kunskap och erfarenhet av utredning och behandling
- effekten av infertiliteten på samliv och relation, som individer och som par
- individuella stressreaktioner/reaktionsmönster/symtom
- hur paret hanterar förväntningar och sin infertilitet gentemot omvärlden
- socialt stöd från omgivningen
- alternativ till att genomgå behandling, t.ex. adoption, leva utan barn
- "normalisera" situationen
- parets autonomi
- kulturella faktorer
- informationsbehov

Vilka personer bör ge stödsamtal?

Att ge psykologiskt stöd ska ingå för alla i personalgruppen. Stödsamtal i samband med assisterad befruktning bör ges av personer med stor kännedom om behandlingsrutiner, resultat, behandlingsalternativ, psykologiska reaktionsmönster och relationsproblematik. I samband med donationsverksamhet, som vid bedömning av donatorer och par som tar emot gameter, bör även en socionom, psykoterapeut, psykolog eller psykiater delta (2-3).

Konsensus på kliniken i vilka råd man ger

För att paret/individen ska känna sig trygg är det angeläget att i behandlingsteamet se över informationsbroschyrer, behandlingsstatistik och rutiner så att alla medarbetare följer klinikens intentioner. Det är viktigt att paret får samma budskap av all personal.

När behövs stödinsatserna mest?

Personalen ska vara lätt att nå för frågor och stöd under behandlingstiden. En del par behöver extra mycket stöd men det är fåtal som behöver sjukskrivas av medicinska eller psykologiska skäl. Vid IVF-behandlingar är parets behov av stöd och information störst vid tiden runt äggaspirationen och embryoåterföringen samt före och efter graviditetstesten (9).

För de par som skall genomgå donationsbehandling kan rådgivning och stöd vara viktigt innan paret beslutar sig för en eventuell behandling (7-8)

Avslut på behandling, nyorientering och framtiden

För många par finns ett behov att få en uppföljning med behandlande läkare efter behandlingen för att få värdera de medicinska frågor som uppkommit samt diskutera förutsättningar för eventuell ny behandling eller avslutning (7-8).

Fortfarande barnlös

I det fortlöpande samtalet finns angelägna frågeställningar att belysa.

Hur utvärderar man sin behandlingsperiod?

När man inte fått barn, hur ser man på sig själv och sitt liv?

Finns det skillnader i synen på framtiden inom paret?

Hur ser livet ut om 5 år?

Vikten av att ha/återfå sexualiteten som inspirationskälla kan belysas.

När patienter inte blir gravida efter en IVF-behandling är det vanligt att man vill påskynda starten av en ny behandling. Men, ett bra omhändertagande innebär också att det finns tid att utvärdera varje behandling. Då risken för upprepat misslyckande kan vara stor, är stödsamtal viktigt i detta skede. Personalteamets uppgift är att försöka hjälpa individen/paret att gå vidare i livet oavsett slutresultat av behandlingarna (7-8).

Graviditet och föräldraskap

Paret kan behöva hjälp med övergången från infertil till gravid. I detta ingår att normalisera känslor av ambivalens och oro inför graviditeten. Vissa par som blivit gravida med doneerade ägg eller spermier kan på nytt behöva diskutera tankar om barnets ursprung (8).

De studier som i dag är gjorda på par som fått barn efter assisterad befruktning visar inte några negativa psykosociala konsekvenser. Par som fått barn efter assisterad befruktning rapporteras få en bättre äktenskaplig och jämlik relation samt ser positivt på sitt föräldraskap. De anser att barnen har god hälsa och utvecklas enligt förväntan (10-12).

När behöver par utvidgat stöd

En del kvinnor och män kommer att reagera med ångest och depressionssymtom, vilket även kan förekomma innan de påbörjat utredning och behandling. Dessa par bör erbjudas utvidgat stöd i form av kontakt med psykiatriker/psykolog/psykoterapeut (7-8,13-15).

Psykosocial kontraindikation för infertilitetsbehandling

För vissa par där en av parterna eller båda har psykiatrisk sjukdom, missbruk eller personlighetstörning kan en graviditet vara skadlig både för individen och för ett eventuellt barn. Dessa par bör erbjudas psykologisk bedömning innan utredning eller behandling påbörjas.

I Lagen om assisterad befruktning i samband med donation betonas att paret ska vara friskt och ha psykologiska och sociala möjligheter att ta hand om ett barn. För infertilitetsbehandling generellt är lagen inte lika tydlig. ESHRE och ASRM skriver i sina etiska guidelines att behandling inte bör ges till par eller individer som inte kan tillgodose ett barns behov och omhändertagande (7,16).

Följande bör betraktas som kontraindicerat för behandling:

- då behandling eller graviditet kan förvärra ett psykiatriskt tillstånd.
- vid pågående drogmissbruk.
- då en av parterna påtvingar den andra behandling.
- när en av parterna inte förstår innebörden eller konsekvensen av behandling alternativt inte kan ge sitt samtycke till behandling.
- när paret eller en av parterna har barn som är föremål för samhällets omhändertagande.
- då par har pågående svåra relationsproblem.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Graviditet, förlossningar och nyfödda barn. Medicinska födelseregistret 1973-2005. Artikel 2007-42-10.
2. Socialdepartementet. Prop 2001/02:89
3. SOSFS 2006:10 (F). Socialstyrelsens författningssamling.
4. Verhaak CM, Smeenk JM, Evers AW et al. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Hum Reprod Update*. 2007;13:27-36.
5. Eugster A, Vingerhoets AJ. Psychological aspects of in vitro fertilization: a review. *Soc Sci Med*. 1999;48:575-89.
6. Campagne DM. Should fertilization treatment start with reducing stress? *Hum Reprod*. 2006;21:1651-8. Review.
7. Guidelines for Counselling in infertility ESHRE. Ed Boivin & Kantenich H. Monographs Oxford University press, 2002.
8. Infertility Counselling. A comprehensive Handbook for clinicians 2:ed. Red: Covington SH& Hammer Burns L. Cambridge University Press New York. 2006.
9. Boivin J, Andersson L, Skoog Svanberg A et al. Psychological reactions during in vitro fertilization: similar response pattern in husbands and wives. *Hum Reprod*. 1998;13:3262-3267.
10. Golombok S, Brewaeys A, Giavazzi MT et al. The European study of assisted reproduction families: the transition to adolescence. *Hum Reprod*. 2002; 17:830-40.
11. Sydsjö G, Wadsby M, Kjellberg S et al. Relationships and parenthood in couples after assisted reproduction and in spontaneous primiparous couples: a prospective long-term follow-up study. *Hum Reprod*. 2002;17:3242-50.
12. Sydsjö G, Wadsby M, Sydsjö A et al. Relationship and parenthood in IVF couples with twin and singleton pregnancies compared with spontaneous singleton primiparous couples - a prospective 5-year follow-up study. *Fertil Steril* 2008;89:578-85.
13. Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L et al. Prevalence of psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Hum Reprod*. 2008;23:2056-63.
14. Williams KE, Marsh WK, Rasgon NL. Mood disorders and fertility in women: a critical review of the literature and implications for future research. *Hum Reprod Update*. 2007;13:607-16.
15. Boivin J.A. Review of psychosocial interventions in infertility. *Soc Sci Med*. 2003;57:2325-41. Review.
16. Ethics committee of the American Society for Reproductive Medicine. Informing offspring of their conception by gamete donation. *Fert Steril*. 2004; 81:527-31.

Adoption

Gunilla Sydsjö och Agneta Skoog Svanberg

För många ofrivilligt barnlösa män och kvinnor dyker förr eller senare frågan om adoption upp. För de flesta är tiden ganska lång från tanke till handling och paret har behov av att diskutera igenom sina funderingar. Många par har värjt sig för tanken på adoption – det ses som ett misslyckande, inget annat fungerar, alla kommer att veta att man är infertil - nu kommer de att tycka synd om oss - är exempel på tankar som dyker upp hos paren.

Under 2007 adopterades 800 barn i Sverige (c. 3000 barn tillkom efter IVF). Medelåldern hos de par som adopterade var för kvinnan 39 år och för mannen 40 år. Cirka 8% av adoptionerna genomfördes av ensamstående (1).

Adoptioner regleras dels av ett svenskt regelverk och dels av de olika givarländernas regler. Socialstyrelsen har sedan 1 januari 2005 ansvaret för vägledning till socialtjänsten i dess handläggning av adoptionsfrågor (SOSFS 2008:8). Ansvaret för vägledning kring de internationella adoptionerna låg tidigare på dåvarande Statens Nämnd för Internationella adoptionsfrågor, (NIA). Deras handbok om Internationella adoptioner har varit utgångspunkt för arbetet med Socialstyrelsens handbok och allmänna råd. För att få aktuella fakta avseende adoptionsköer, kostnader och de olika givarländernas krav måste paren själva informera sig t.ex. via de auktoriserade adoptionsorganisationerna (1).

Adoptionsutredning

”Haagkonventionen fördelar ansvaret för internationella adoptioner mellan mottagarlandet och barnets ursprungsland. Mottagarlandet ska pröva om sökanden är behörig och lämpad att adoptera (artikel 5 och 15). I barnets ursprungsland ska det utredas om barnet är tillgängligt för adoption och fastställas om den tänkta placeringen är till barnets bästa, framför allt på grundval av rapporterna om barnet och de tilltänkta adoptivföräldrarna (artikel 4 och 16). Målet är gemensamt – att finna goda föräldrar till ett barn.

Som nämnts får ett barn med hemvist utomlands inte tas emot utan socialnämndens medgivande i syfte att adopteras av någon som inte är barnets förälder eller har vårdnaden om barnet (6 kap. 12 § SoL).

Det primära syftet med medgivandeutredningen är att ta fram ett underlag för socialnämndens beslut om sökandens behörighet och lämplighet som adoptivförälder. Om sökanden inte bedöms lämplig får sökanden inget medgivande, och ytterligare syften faller då automatiskt bort.

Om sökanden får ett medgivande ska utredningsrapporten också vara ett fullgott underlag för den utländska förmedlingskontakten, som har att välja föräldrar till ett visst barn. SOSFS 2008: (2).

I samband med adoptionsutredning bör paret uppmärksammas på att de bör undvika en graviditet tills adoptivbarnet hunnit anpassa sig i familjen. Av samma skäl bör inte heller ett medgivande lämnas till makar så länge de försöker få biologiska barn genom behandling (2).

Vilka krav ställs på blivande adoptivföräldrar

Sedan 1 januari 2005 krävs att den som vill adoptera ska ha deltagit i av kommunen anvisad föräldrautbildning för blivande adoptivföräldrar.

- Sökande ska vara gifta.
- Får inte förekomma i kriminal- eller socialregister.
- Restriktion finns vid vissa kroniska sjukdomar som t. ex. diabetes, cancer. Här tas hänsyn till prognos och läkarintyg av specialist erfordras.
- Makar med betydande funktionshinder har ofta stora svårigheter att få ett medgivande.
- Sökande ska vara psykisk frisk.
- Man ska ha ett medgivande från socialnämnden i sin hemkommun.
- Ekonomiska möjligheter att försörja sin familj.
- Socialnämnden har bedömt att de blivande adoptivföräldrarna kan ge barnet en god vård och fostran i hemmet.
- Ålder – olika länder har olika krav. Generellt gäller en nedre gräns på 25 år för en adoptant och enligt SoS rekommendationer bör en riktpunkt vara att den eller de som vill adoptera får vara högst 42 år då ansökan hos socialnämnden görs.

Utredningen

Varje kommun har skyldighet att på begäran från blivande adoptivföräldrar göra en utredning om lämpligheten av dem som sökande och deras förmåga att ta emot ett barn. Den svenska hemutredningen görs enligt internationella normer. Utredningen ska presentera de sökandes uppväxt, utbildning och förvärvsarbete. Relationer till föräldrar och syskon och annan släkt ska också beskrivas. De sökandes hälsotillstånd, egenskaper och intressen och umgänge ska också bedömas, liksom inställningen till livsåskådningsfrågor. De blivande adoptionsföräldrarna får även motivera varför de väljer adoption och varför de önskar ett barn från ett särskilt land.

Utredningen ska vidare ge en bild av de sökandes äktenskap, relationerna mellan familjemedlemmarna liksom släkt och vänners inställning till den planerade adoptionen. Erfarenheten av barn, inställning till barn och ungdom och förväntningar inför föräldrarollen tas också upp. Hemmet och bostadsmiljön ska presenteras, liksom arbete och ekonomi. Referenser från ett par personer som känner de sökande väl ska ingå i utredningen.

Medgivandet

När utredningen är klar skriver socialsekreteraren en rapport och ett förslag till beslut. Det är sedan den förtroendevalda socialnämnden som beslutar om familjen ska få ett medgivande att ta emot ett barn. Socialnämnden begränsar ofta medgivande till att gälla barn i viss ålder i relation till parets ålder. Ett medgivande gäller i ett år.

Varför ska samhället lägga sig i?

Samhället har ansvar vid adoption enligt följande skäl:

Tillvarata barnets rätt

Då en ny familjegemenskap ska bildas genom adoption ska samhället tillvarata barnets rätt. Det är samhället som genom sina beslut, i enlighet med gällande lagar, konstituerar den nya familjen.

I varje enskilt fall är samhället skyldigt att redan från början göra en bedömning utifrån barnets bästa. Ärendena bedöms som om det är barnet som söker lämpliga föräldrar och inte föräldrarna som söker ett barn. Detta gäller när socialnämnden ska besluta om medgivande för att ta emot barnet i hemmet och det gäller när domstolen ska pröva adoptionsansökan.

Ansvar mot barnets hemland

Från svensk sida finns ett ansvar gentemot barnens hemländer. Genom att lämna barn till oss visar dessa länder oss ett stort förtroende. Varje barn som är aktuellt för adoption har flera möjligheter att få en familj, om inte i sitt eget land så i Sverige och andra västländer.

Krav på de blivande föräldrarna

Barnens hemländer ställer skilda krav på de blivande föräldrarna. Vi måste från svensk sida se till att dessa krav blir tillgodosedda. Det kan vara krav på en viss ålder, på att de sökande varit gifta ett visst antal år, på en viss religiös tillhörighet. Den blivande adoptivfamiljen måste redan från början - innan barnet kommer hit - vara beredd på att gå in i den livslånga relation som en adoption innebär. Ett barn kan aldrig tas hit "på prov".

Svensk forskning kring adoptivbarns anpassning

Det finns flera internationella studier om adoptivbarns hälsa och välbefinnande. Både internationell och nationell forskning talar för att adoptivbarn uppvisar en positiv kognitiv och emotionell anpassning. Adoption betraktas av många forskare som en skyddande faktor för barnet som ofta flyttas från en torftig institution eller från undermåliga förhållanden i en biologisk familj (3).

Uppföljningsstudier i Sverige på 211 adoptivbarn och deras adoptivföräldrar visade att barnen generellt är väl integrerade och har en god identitetsutveckling (4-6). Den psykiska hälsan var god enligt såväl den standardiserade föräldraintervjun som ungdomarnas självsvartest. Resultaten jämfördes med jämnåriga icke-adopterade ungdomar från en epidemiologisk studie utförd med samma undersökningsinstrument. Adoptivbarnen hade en relativt liten kunskap om, och ett tämligen svagt intresse för sitt ursprung, såväl det biologiska som det etniska. Majoriteten av de adopterade ungdomarna upplevde sig själva som svenska och deras umgänge var nästan uteslutande med andra ungdomar tillhörande den svenska majoritetsgruppen. Av människor ute i samhället är det vanligt att de adopterade ungdomarna blir uppfattade som invandrare eller utlänningar. Det finns således en dissonans mellan deras sätt att se på sig själva och det sätt varpå de uppfattas av omgivningen (4-6).

I en senare epidemiologisk studie baserad på nationella register undersöktes adoptivbarn, invandrabarn och svenska barn födda 1970-79 avseende psykisk hälsa. Man fann att adoptivbarnen var överrepresenterade vad gällde suicidförsök och död samt inläggning på sjukhus för psykiatrisk sjukdom. De adopterade ungdomarna var även överrepresenterade i register över fallande domar. Man konkluderade att adoptivbarn har en hög risk för svår psykisk sjukdom och att man därför bör vara extra observant på dessa ungdomar då de söker vård (7).

Referenser

1. www.mia.eu
2. Socialstyrelsens allmänna råd om socialnämndens handläggning av ärenden om adoption. SOSFS 2008:8
3. Internationellt adopterade i Sverige. Vad säger forskningen? En sammanfattning av forskning om internationella adoptioner. Red Carlberg M & Nordin Jareno K. IMS Gothia Förlag 2007 Stockholm.
4. Cederblad M, Irhammar M, Mercke AM et al. Identitet och anpassning hos utlandsfödda adopterade ungdomar. 1994 Inst för barn- och ungdomspsykiatri Lunds Universitet.
5. Cederblad M, Hook B, Irhammar M et al. Mental health in international adoptees as teenagers and young adults. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40:1239-48.
6. Cederblad M. Sammanställning av forskning avseende adoptivbarn och deras liv efter adoptionen. *SOU Adoption - till vilket pris?* 2003;49:11-75.
7. Hjern A, Lindblad F, Vinnerljung B. Suicide, psychiatric illness, and social maladjustment in intercountry adoptees in Sweden: a cohort study. *Lancet*. 2002;360:443-48.

Kirurgi

Annika Strandell, Arne Rådestad och Jörgen Nathorst-Böös

Kirurgisk behandling av tubarskador har successivt minskat i takt med framstegen inom IVF. Idag är endast en minoritet av patienterna aktuella för kirurgi. Mikrokirurgiska ingrepp via laparotomi har idag i de flesta fall ersatts med laparoskopisk kirurgi, liksom all slags adnexkirurgi och till stor del även enukleation av myom. Andra indikationer som avhandlas i detta kapitel är endometriosis, intrauterina förändringar samt missbildningar.

Utvecklingen av den endoskopiska kirurgin har inneburit att en diagnostisk laparoskopi i samma seans bör kunna konverteras till ett terapeutiskt ingrepp, där man åtgärdar patologiska tillstånd direkt. Det gäller även hysteroskopier som görs i diagnostiskt syfte.

Indikationen för kirurgi bör värderas med hänsyn till prognos för spontan konception, och tillräcklig uppföljningstid är då angeläget. Om IVF är ett alternativ till kirurgisk behandling, bör kvinnor i högre åldrar remitteras direkt till IVF. Viss patologi såsom hydrosalpinx och intrakavitära förändringar, samt i vissa fall myom och endometriosis behöver åtgärdas både inför spontan och assisterad befruktning.

Tubarskador

Mikrokirurgisk salpingostomi via laparoskopi eller laparotomi utförs i ytterst liten omfattning vid svenska kliniker idag. Endast vid lätta till måttliga aderenstillstånd samt vid distal oklusion med bevarad mukosa kan kirurgisk behandling övervägas, annars är den efterföljande graviditetschansen alltför låg. Ett år

post-operativt utan konception, bör patienten förslås IVF.

Patienter med hydrosalpinx bör få riktad rådgivning avseende salpingektomi innan IVF (1-2). Prognosen vid IVF hos patienter med hydrosalpinx är dålig (graviditetsfrekvensen halverad jämfört med patienter med annan typ av tubarskada), speciellt hos patienter med stora vätskefyllda tubor. Efter salpingektomi återställs graviditetschansen och resultaten är likvärdiga med andra grupper. Om hydrosalpinx är synlig på ultraljud bör patienten informeras om möjlighet till salpingektomi. Det bör dock poängteras att tubans tillstånd (mukosa och vägg tjocklek) och chansen till spontan konception bör värderas innan tuban extirperas, förutsatt att det finns kirurgisk kompetens. Vid remittering till IVF bör det framgå av remissen om denna diskussion har förts, om laparoskopi är gjord och resultatet av den.

Alternativ till salpingektomi, såsom proximal ligering av tuban, är undersökt i en randomiserad studie, vars storlek är för liten för säkra slutsatser, men pekar på en gynnsam effekt på IVF-resultaten (3). Ingreppet rekommenderas när salpingektomi är tekniskt svårt eller om man befärrar att ovariets kärlförsörjning kan skadas. Proximal oklusion via hysteroskopi har beskrivits i fallserier. Transvaginal aspiration av hydrosalpinxvätska görs ibland i samband med äggtag. En randomiserad studie, som tyvärr avslutades i förtid, talar för en positiv effekt på graviditetsfrekvens, men konklusiva data saknas (4). Det ingreppet kombineras alltid med antibiotikabehand-

ling. Patienter med unilateral hydrosalpinx bör opereras i ett tidigt skede eftersom chansen till spontan konception ökar och IVF då inte behöver utnyttjas.

Patienter med proximala tubarhinder utan distal patologi kan genomgå selektiv salpingografi med retrograd katetrering under röntgenkontroll. Randomiserade studier som beskriver effekt på graviditet saknas, men effekten att etablera passage varierar mellan 40-90%. Metoden lämpar sig inte när det föreligger strukturella förändringar i själva tubarväggen. IVF är då förstahandsalternativ.

Patienter som är steriliserade och söker hjälp att få barn kan behandlas med IVF eller referertilisering via laparotomi eller laparoskopi. Resultaten efter referertilisering i internationella material är i regel mycket goda, men med en förhöjd risk för tubargraviditet. Dessa ingrepp görs inte längre i Sverige, utan patienterna hänvisas till IVF.

Endometriosis

Minimal och mild endometriosis

En systematisk översikt och meta-analys av två randomiserade studier har visat att laparoskopisk ablation av endometrioshärdar och samtidig adherenslösning ökade chansen till spontan graviditet och födsel jämfört med enbart diagnostisk laparoskopi (5).

I gruppen med oförklarad infertilitet har man uppskattat frekvensen av bäckenpatologi (endometriosis och peritubara adherenser) till 50%. Eftersom laparoskopi ofta inte ingår som en rutinundersökning längre, kommer frågan om laparoskopi upp efter flera misslyckade behandlingar med IUI eller IVF, men studier och riktlinjer saknas.

Endometriom

Det saknas randomiserade studier som undersöker den efterföljande fertiliteten efter operation av endometrioscystor. Däremot har flera randomiserade studier visat att cystektomi jämfört med dränage och koagulation av cyst-

väggen förbättrar fertiliteten och reducerar risk för återfall (6). Patienter med större symptomatiska endometriom (>4cm) kan rekommenderas operation. Ingreppet kan vara förenat med risk för blödning och att intilliggande normal ovarialvävnad förstörs och därmed risk för minskad ovarialreserv. Enligt en retrospektiv fall-kontroll studie förbättrade operation inte fertilitetsutfallet efter IVF (7). Små (<3cm) asymptomatiska endometriom rekommenderas inte operation innan IVF.

Måttlig till svår endometriosis

Det är allmänt accepterat att måttlig till svår endometriosis bör opereras. Kohortstudier har visat att laparoskopi jämfört med laparotomi ger samma eller bättre graviditetsfrekvens. Det finns stöd från randomiserade studier att postoperativ medicinsk behandling inte ökar chansen till graviditet.

Enligt ESHRE guidelines är IVF lämplig behandling för endometriospatienter, särskilt om tubarfunktionen är påverkad, vid samtid manlig faktor och/eller om tidigare behandlingar misslyckats (8). Efter flera misslyckade IVF-behandlingar uppstår frågan om det är värt att göra laparoskopisk kirurgi. Enda stödet för det är en fallserie med graviditeter (spontana och efter IVF) hos 22 av 29 patienter, som opererades av en mycket erfaren kirurg.

Polycystiskt ovarie syndrom

Kvinnor med anovulation behandlas i första hand med clomifencitrat (CC) och majoriteten är känsliga och svarar med ovulation, men alla blir inte gravida, delvis beroende på samtidigt förekommande endometriosis eller adherenser.

Omkring 20% av kvinnor med PCOS och infertilitet är CC-resistenta. Behandlingsalternativ är då gonadotropinstimulering eller ovarian drilling. Den kirurgiska behandlingen innebär att båda ovarier punkteras med diaterminål och är avsedd att åstadkomma flera lesioner på ovariets yta, vilket bidrar till att korrigera den endokrina balansen och trigga

ovulation. I den senaste uppdateringen av Cochrane översikten inkluderades sex studier som jämförde ovarian drilling med tillägg av ovulationsinduktion vid behov mot enbart gonadotropinstimulering (8). Cirka 50% av alla får barn och 16% missfall efter endera behandlingen. De sammanlagda resultaten visade ingen skillnad i graviditetsfrekvens eller missfallsfrekvens, men lägre frekvens multipelbörd efter kirurgi (9). Långtidseffekter på ovariet är okända. NICE Clinical guidelines ger en mycket tydlig rekommendation att kvinnor med PCOS och CC-resistens bör erbjudas ovarian drilling eftersom det är lika effektivt som gonadotropinstimulering och inte är förknippat med ökad risk för multipelbörd (10).

Uteruskirurgi

Myom

Myomincidensen hos kvinnor med infertilitet utan uppenbar orsak är låg. Det är dock svårt att avgöra myoms betydelse för infertiliteten.

Submukösa myom

En systematisk översikt av 11 kohort-studier tyder på att kvinnor med submukösa myom har lägre graviditetsfrekvens jämfört med kvinnor med andra infertilitetsorsaker (10). Myomektomi var associerat med en högre graviditetsfrekvens men inte födelsefrekvens.

Vid resektion görs histopatologisk undersökning då 0.1% kan vara sarkom. Myom som är större än 3 cm och med mer än 50% av myomet intramuralt kan kräva upprepad resektion innan hela myomet är borta. Eftersom östrogen är en viktig tillväxtfaktor för myom kan förbehandling med GnRH-analoger av myom större än 4 cm under två mån krympa myomet och underlätta resektionen med mindre blödning och vätskeresorption som följd. Såret lämnar ett blodigt avslag några veckor innan det täcks av endometrium. Det finns en viss risk för adherensbildning efter resektionen. Det föreligger ingen ökad risk för uterusp perforation vid en efterföljande graviditet.

Intramurala och subserösa myom

Ett flertal observationsstudier har använt IVF som modell för att studera effekten av myom på graviditetsfrekvens. Flertalet av dessa visar att patienter med intramurala myom har en lägre graviditetsfrekvens än kontroller utan myom, medan förekomsten av subserösa myom inte påverkar graviditetsfrekvensen. Det finns nästan uteslutande fallserier som beskriver graviditetsutfall efter myomoperation. Riskerna med myomoperation är framförallt blödning, som i det värsta scenariot kan leda till hysterektomi. Adherensutveckling är vanligt, varför kirurgens atraumatiska operationsteknik är viktig.

Kongenitala missbildningar

Uterus arcuatus har sannolikt ingen betydelse för fertiliteten.

Septum

Skiljevägg i uterus är en kongenital missbildning, vars incidens är 2-3% oavsett infertilitet (10). Däremot är incidensen högre bland kvinnor med upprepade missfall eller prematur förlösning (5-10%).

Diagnosen bekräftas vid hysteroskopi samtidigt som en delning kan göras. En snabb överväxt av endometrium sker vilket gör att fertilitetsbehandling kan påbörjas redan efter första menstruationen. Hysteroskopisk metroplastik ökar inte graviditetsfrekvensen hos kvinnor med infertilitet, men risken för graviditetskomplikationer som missfall och prematuritet motiverar ingreppet. En liten ökad risk för placenta accreta bör uppmärksammas.

”Bicornuate” eller ”didelphic” uterus

Både kaviteten och uterus yttre kontur är delad. Operation av dessa mer ovanliga missbildningar rekommenderas ej eftersom det saknas data som stöder nyttan. Det gäller även ”unicornuate” uterus som har sämst prognos vad gäller fertiliteten.

Intrauterina adherenser

Asherman's syndrom är ett ovanligt tillstånd med intrauterina synekier som kan uppkomma efter aborter; spontana och inducerade, operationer på uterus såsom sectio, placentalösningar, myomenukleationer, resektioner och infektioner som exempelvis tuberkulos. Symptomen är amenorre eller oligomenorre och utredning visar en helt normal endokrin bild. Diagnosen bör misstänkas där uterus svårigen låter sig fyllas vid försök till hydrosonografi och bekräftas med hysteroskopi som är den bästa metoden för adherenslösning.

Vid svåra adherenser rekommenderas postoperativ östrogenbehandling och hysteroskopikontroll för att minska risken för recidiv. Det kan behövas upprepade operationer innan uterus väggar är täckta av ett funktionellt endometrium och kavitetens anatomi är återställd (12). En fallserie på 40 patienter visade att hysteroskopisk adherenslösning återställde normalt menstruationsmönster hos 81% (9). Av 16 infertila kvinnor blev 10 gravida och 6 födde barn. Vid efterföljande graviditet finns en förhöjd risk för komplikationer som placenta accreta, sena missfall, prematur förlösning och uterusruptur.

Polyper

Intrauterina polyper utgörs vanligen av stjälkat hyperproliferativt endometrium, d.v.s. östrogenstimulerat utan gestagenpåverkan, men det kan också vara funktionellt endometrium.

Data från en randomiserad studie visar att graviditetsfrekvensen vid IUI förbättrades hos patienter som genomgick polypektomi (13). Incidensen vid planerad IVF-behandling skattades i en rapport till 1,4% (14). I den observationstudien var graviditetsfrekvensen inte bättre hos dem som behandlats för polyper, men missfallsfrekvensen var trefalt högre i gruppen obehandlade kvinnor. Slutsatsen var att patologi som framkommer vid ultraljud och som bekräftas vid hysteroskopi avlägsnas om möjligt med hysteroskopisk resektion.

Risken för peroperativa komplikationer och efterföljande adherensbildning är minimal.

SLUTSATSER

| | Vetenskapligt underlag |
|--|------------------------|
| Salpingektomi inför IVF hos kvinnor med hydrosalpinx som är vätskefylld synligt på ultraljud, dubblar chansen till graviditet och födsel. | starkt |
| Behandling med ablation av endometrioshärdar och samtidig adherenslösning, hos kvinnor som genomgår laparoskopi och har minimal eller mild endometriosis ökar chansen till spontan graviditet. | måttligt starkt |
| Hos kvinnor med stora (>4cm), symptomgivande endometriom innebär operation med cystektomi istället för punktion och koagulation, ökad chans till graviditet. | begränsat |
| Kvinnor med måttlig till svår endometriosis kan erbjudas kirurgisk behandling. | |
| Post-operativ medicinsk behandling vid endometriosis förbättrar inte fertilitetsprognosen. | begränsat |
| Hos kvinnor med PCOS och klomifen-resistens är ovarian drilling lika effektivt som gonadotropinstimulering och är inte förknippat med ökad risk för multipelbörd. | starkt |
| Kvinnor med submukösa myom eller myom som distorderar kaviteten kan/bör erbjudas hysteroskopisk resektion. | begränsat |
| Kvinnor med intramurala myom som inte påverkar kaviteten ska ej erbjudas operation rutinmässigt. Individuell bedömning med avvägning av risker för negativ påverkan på fertiliteten. | otillräckligt |
| Kvinnor med subserösa myom ska ej erbjudas operation. | begränsat |
| Kvinnor med amenorré och intrauterina adherenser bör erbjudas hysteroskopisk adherenslösning då ingreppet sannolikt ökar chansen till att återfå menstruation och bli gravid. | otillräckligt |

Referenser

1. Johnson NP, Mak W, Sowter MC. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD002125. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD002125.
2. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U et al. Hydrosalpinx and IVF outcome: Cumulative results after salpingectomy in a randomised controlled trial. *Hum Reprod.* 2001;16:2403-10.
3. Kontoravdis A, Makrakis E, Pantos K et al. Proximal tubal occlusion and salpingectomy results in similar improvement in in vitro fertilization outcome in patients with hydrosalpinx. *Fertil Steril.* 2006;86:1642-9.
4. Hammadih N, Coomarasamy A, Ola B et al. Ultrasound-guided hydrosalpinx aspiration during oocyte collection improves pregnancy outcome in IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2008;23:1113-1117.
5. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2002;(4):CD001398. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD001398.
6. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O et al. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188: 606-10.
7. Garcia-Velasco JA, Arici A. Surgery for the removal of endometriomas before in vitro fertilization does not increase implantation and pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2004;81:1206.
8. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C et al. EHSRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20:2698-704.
9. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J et al. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD001122. Review.
10. National Institute for Clinical Excellence, NHS. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. RCOG press 2004. Ed Moody J. www.rcog.org.uk
11. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv.* 2001; 56:483-91.
12. Kodaman PH, Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:207-14.
13. Perez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod.* 2005;20:1632-5.
14. Lass A, Williams G, Abusheikha N et al. The effect of endometrial polyps on outcomes of In Vitro Fertilization (IVF) cycles. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16:410-15.

Upprepade missfall

Ann-Charlotte Skjöldebrand Sparre och Barbara Jablonowska

Missfall är en vanlig graviditetskomplikation som förekommer hos 15% av fertila kvinnor. Denna frekvenssiffra anger kliniskt manifesterade missfall. Approximativt 50-70% av alla befruktade ägg leder inte till födsel av ett levande barn (1-2). Med moderna graviditetstester och ultraljud diagnosticeras graviditeterna tidigare än förr vilket medfört oklarhet avseende definitionen av missfall.

Klassifikationen av "graviditetsförlust - pregnancy failure" är komplex eftersom graviditeten genomgår olika utvecklingsstadier som implantation, trofoblastinvasion, placentation och embryoutveckling. Förslag till ändring av nomenklaturen finns (3-4). Upprepade missfall definieras som tre eller fler konsekutiva missfall och förekommer uppskattningsvis hos ca 1-2% av alla gravida kvinnor (2). I internationell litteratur har missfall definierats som graviditetsförlust före graviditetsvecka 20-22, medan förlust senare definieras som prematur förlossning eller intrauterin fosterdöd. I Sverige har gränsen anpassats till internationell klassificering dvs. till graviditetsvecka 22. Primära upprepade missfall definieras som tre på varandra följande missfall hos en kvinna som aldrig fött barn, medan sekundära missfall inträffar hos kvinnor som fött barn. Risken för nytt missfall ökar med antal tidigare missfall. Efter tre konsekutiva missfall är chansen att få barn 55-75% (2,5). Kvinnans ålder är en viktig prognostisk faktor och missfallsrisken ökar med stigande ålder (6). Risken för ett missfall ökar från 9% vid 20-24 års ålder, 15% vid 30-34 års ålder, 25% vid 35-39 års ålder, 51% vid 40-44 års ålder till 75% över 45 år

(2). Om kvinnan inte blivit gravid förrän efter ett års försök ökar också missfallsrisken.

Ett flertal faktorer kan således ha betydelse för missfallsrisken. Många publikationer om upprepade missfall har även inkluderat två konsekutiva missfall varför behandlingsresultaten är svårvärderade. De referenser vi redovisar utgörs främst av review-artiklar, meta-analyser, Cochrane-rapporter och guidelines från RCOG och ESHRE. Olika terapier har prövats genom åren men prospektiva, randomiserade, placebokontrollerade studier är få.

Orsaker

De vanligast angivna orsakerna till upprepade missfall är genetiska, anatomiska, infektioner, endokrina, immunologiska eller "oförklarade". Exakt patofysiologi är inte klarlagd och många kvinnor har sannolikt flera bakomliggande orsaker. Även livsstilsfaktorer förefaller påverka riskerna. På senare tid har intresse riktats mot trombosbenägenhet som tycks spela roll vid olika graviditetskomplikationer såsom återkommande missfall, preeklampsi och tillväxthämning (2,5)

Livsstilsfaktorer

Livstils- och miljöfaktorer kan påverka graviditetsresultatet.

Rökning hos kvinnor har en negativ effekt på trofoblastfunktion och är associerad till ökad risk för missfall (2).

Alkohol har negativa effekter på fertilitet och fosterutveckling. Regelbundet intag av alkohol i måttlig mängd ökar risken för miss-

fall men festdrickande har inte visats öka risken för upprepade missfall (2,7).

Kaffedrickande är också associerat med ökad risk för missfall när intaget av kaffe överstiger 300 mg koffein motsvarande 3 koppar kaffe dagligen (2).

Obesitas tycks också öka risken för infertilitet, missfall, intrauterin fosterdöd och andra graviditetskomplikationer (2,8).

Se kapitlet Livsstilsfaktorer.

Behandling: Information och livsstilsförändring före graviditet.

Genetiska faktorer

Aneuploidi, onormalt kromosomantal, hos fostret är den vanligaste orsaken till missfall före 10:e graviditetsveckan och kromosomavvikelse uppskattas förekomma i 50 – 60% av alla missfall i första trimestern. De vanligast förekommande aneuploidierna är trisomi, polyploidi och monosomi X (2,6). Aneuploidi uppkommer vid oocytens första meiosdelning och kan leda till celldöd eller missfall. Risken för aneuploidi korrelerar till stigande ålder hos kvinnan men bakomliggande mekanismer är oklara. Ökande grad av kromosomavvikelse i spermier har rapporterats, men endast 7% av fetala trisomier har påvisats komma från paterella kromosomavvikelse (2).

Hos cirka 3-5% av paren som drabbas av upprepade missfall har ena partnern en translokation (2, 5). Bärare av balanserade translokationer har normal fenotyp men gameterna kan vara obalanserade på grund av onormal delning under meios vilket resulterar i ökad missfallsrisk.

Behandling: Vid genetiska avvikelser rekommenderas i första hand rådgivning av genetiker. PGD kan vara ett alternativ i vissa fall – se PGD-kapitlet. Sperma- respektive äggdonation kan vara andra alternativ.

Uterina faktorer

Förekomsten av kongenitala uterusmissbildningar såsom uterusseptum och uterus bicornis är okänd men rapporteras för kvinnor med återkommande missfall till 1,8% - 37,6%. Den stora spridningen avspeglar sannolikt diagnostiska svårigheter (2).

Uterusmyom förekommer hos c. 30% av kvinnor och dess påverkan på reproduktion är kontroversiell. En del studier rapporterar att misslyckad implantation efter IVF kan bero på intramurala eller submukösa myom, men publikationsbias kan inte uteslutas (2). Mekanismen är fortfarande oklar men har tillskrivits en mekanisk effekt som hämmar implantationen av embryot. Uttrycket av Hox10, en gen med inverkan på implantationen av embryon, har påvisats vara lägre i en myomatös uterus än i uterus utan myom (2).

Cervixinsufficiens anges som orsak till sena missfall där diagnosen ställs vid typisk klinisk anamnes (2). Inga objektiva testmetoder kan identifiera riskpatienterna. Prospektiva randomiserade ultraljudsstudier under graviditet saknas.

Behandling: Kirurgisk behandling (öppen eller via hysteroskop) av uterusmissbildningar har hittills inte studerats i randomiserade studier.

Myom - se kapitlet Kirurgi.

Cervixinsufficiens – profylaktiskt cerklage kunde inte påvisas reducera risken för upprepade sena missfall men gav en viss sänkning av antalet prematurförlossningar före graviditetsvecka 33 (9), (starkt vetenskapligt underlag).

Infektioner

Infektioner med toxoplasma, rubella, cytomegalovirus, herpes eller listeria är inte orsak till upprepade missfall och rutinscreening kan inte rekommenderas (2).

Bakteriell vaginos (BV), har rapporterats som riskfaktor för sena missfall och prematur förlossning. En randomiserad, kontrollerad studie visade att risken för sent missfall och prematur förlossning var reducerad efter

screening och vid positivt fynd behandling med klindamycin. Andra studier har inte kunnat upprepa dessa resultat (10).

Behandling: Data är motsägande rörande prematurbörd och osäkra vid återkommande missfall.

Endokrina

Vid välbehandlad diabetes och/eller thyreoidasjukdom ökar inte missfallsrisken. Kvinnor med dessa sjukdomar ska därför vara välinställda innan graviditeten påbörjas. I en meta-analys kunde man visa ett samband mellan förekomst av thyreoperoxidasantikroppar (TPO) hos kvinnor med ett eller två missfall, och utfallet av nästkommande graviditet (2). I en prospektiv randomiserad studie av euthyreoida kvinnor med TPO-antikroppar, fick hälften av kvinnorna behandling med Levaxin. I behandlingsgruppen var andelen missfall 3,5% jämfört med 13,8% i den obehandlade, TPO-positiva gruppen. Andelen missfall i en kontrollgrupp var 2,4% (!) (11). Subklinisk hypothyreos ger ett försämrat graviditetsutfall (12-13).

Prolaktin påverkar både ovulation och endometriemognad. Hyperprolaktinemi har rapporterats som orsak till återkommande missfall och behandling med bromocriptin har i enstaka studier visat reducerad missfallsfrekvens. I andra studier har inte något samband påvisats mellan upprepade missfall och förhöjda prolaktinnivåer (2,14).

Samband mellan PCOS och upprepade missfall har studerats länge. Prevalensen av polycystiska ovarier är signifikant högre hos kvinnor med upprepade missfall (40%) jämfört med kvinnor med okomplicerade graviditeter (22%), men enbart PCO-bild på ultraljud indikerar inte en ökad risk. En placebo-kontrollerad studie visade att suppression av hög endogen LH-nivå inte förbättrade chansen till födsel av levande barn (2). Under de senaste åren har samband mellan PCOS, insulinresistens och missfall diskuterats. Kvinnor med upprepade missfall har signifikant högre

prevalens av insulinresistens jämfört med fertila kontroller. Orsaken skulle kunna vara en påverkan på det fibrinolytiska svaret som påverkar implantationen (15).

Corpus luteuminsufficiens har debatterats och ifrågasatts i årtionden och har spekulerats kunna orsaka upprepade missfall.

Behandling: Prospektiva, randomiserade, placebokontrollerade studier vid PCOS med förbättrat graviditetsutfall saknas (15).

Progesteronbehandling har inte visats förbättra utfallet vid primära upprepade missfall. I en liten subgrupp innefattande ett litet antal patienter sågs förbättrat utfall vid sekundära upprepade missfall (16-17). I dessa analyser ingår dock endast arbeten från 1950- och 60-talen och ett från 2005 där placebogrupp saknas.

Vid förekomst av TPO-antikroppar rekommenderas kontroll av thyreoidaprover i tidig graviditet.

Immunologiska

Graviditet beskrivs som en immunologisk paradox. Graviditet är möjlig trots att fostret representerar immunologiskt främmande vävnad. Under graviditet omregleras kvinnans immunsystem för att inte stöta bort det delvis vävnadsfrämmande fostret. Om denna immunreglering inte sker kan det leda till olika graviditetskomplikationer som bland annat upprepade missfall (18).

Ökad nivå av natural killer celler (NK) i blod och i endometrium har påvisats hos kvinnor med upprepade missfall. En förhöjd nivå av NK-celler hos icke-gravida kvinnor har visats medföra ökad risk för missfall. I en nyligen publicerad studie påvisades samband mellan NK-celler i blod och decidua (19).

Aktiv immunisering med paternella-respektive donatorleukocyter eller trofoblastmembran för att förebygga avstötning av foster har undersökts i flera studier. Passiv immunisering med intravenös immunoglobulinbehandling (IVIG) under graviditet har också utvärderats i randomiserade studier. I en

Cochrane review har visats att immunisering med paternella- respektive donatorleukocyter, trofoblastmembran eller IVIG inte gav någon signifikant effekt jämfört med placebo för att förebygga upprepade missfall (20-21). Immunoterapi är dyr och medför risker för biverkningar som transfusionsreaktion, anafylaktisk chock och hepatit.

Behandling: Immunoterapi som behandling för kvinnor med upprepade missfall kan inte rekommenderas, (starkt vetenskapligt underlag).

Trombofili

Graviditet är associerad med ökad trombosrisk på grund av normala fysiologiska förändringar med ändrad produktion av flera koagulationsfaktorer, minskad protein S-nivå, aktiverat protein C- (APC) resistens och försämrad fibrinolys. Risken för venös trombos ökar 8-10 gånger under graviditet (22).

APC-resistens har även kopplats till graviditetskomplikationer som missfall, placenta-infarkt, placentaavlossning, preeklampsi och tillväxthämning hos fostret. I mer än 90% av fallen beror APC-resistens på Faktor V Leiden mutation som finns hos 10-15% av befolkningen i Sverige. I andra delar av världen är förekomsten lägre, t.ex. 3% i Skottland, vilket bör beaktas då publikationer värderas (22). Ärftlig risk för tromboembolisk sjukdom innefattar Faktor V Leiden-mutation, protrombin G20210A (faktor II)-mutation, protein C-brist, protein S-brist och antitrombin III-brist som påvisats hos 49-65% av kvinnor med graviditetskomplikationer och hos 18-22% av kvinnor med normal graviditet (23).

Även vid förhöjd homocysteinnivå ökar trombosrisken. Homozygot metylhydrofolatreduktas polymorfism C677T (MTHFR) är en ärftlig variant i en gen som påverkar folsyrametabolismen och finns hos 10,7% i svensk befolkning. Minskad funktion i enzymet ger en högre koncentration av homocystein som misstänks ge ökad risk för både arteriell och venös trombos. Homocysteinstegring orsakad

av folsyra-, vitamin B6- eller vitamin B12-brist ökar risken för trombos.

I en meta-analys har man funnit att förekomst av faktor II- och faktor V-mutation ökar risken för upprepade missfall i första trimestern med 2-3 gånger (23).

Patogenesen för missfall hos kvinnor med ärftlighet för tromboembolisk sjukdom är oklar. Flera orsaker har föreslagits som inflammation, förändring/blockering av normal trofoblastvävnad och infarkter i placenta.

Behandling: Hos patienter med tidigare trombos ges profylaktisk behandling med lågmolekylärt heparin (LMHW).

Vid homocysteinstegring behandlas med B-vitaminer.

Vid upprepade missfall utan annan orsak än ärftlig trombofili har profylaktisk behandling med aspirin och heparin inte påvisat säker effekt (23). I en review från 2009 ingick två studier där den ena, med patienter utan cardioplipinantikroppar, jämförde aspirin- respektive placebobehandling. Någon skillnad i graviditetsutfall kunde inte ses (24). Inte heller framkom skillnad i graviditetsutfall i den andra studien där enoxaparin- respektive aspirinbehandling jämfördes. Placebogrupp saknades dock. Små studier har visat bättre utfall av heparinbehandling än salicylika (25).

Antifosfolipidsyndrom

Antifosfolipidsyndrom (APS) är en viktig orsak till återkommande missfall och andra graviditetskomplikationer. Antifosfolipid-antikroppar inkluderar c. 20 antikroppar som är riktade mot plasmaprotein. De inkluderar lupusantikoagulans och antikardiolipin-antikroppar. Prevalensen av antifosfolipid-syndrom hos kvinnor med upprepade missfall är 15% (2). Diagnosen APS är baserad på tidigare genomgången tromboembolism och/eller graviditetskomplikationer såsom upprepade missfall eller prematurbörd med svår preeklampsi eller placentainsufficiens hos kvinnor med måttliga eller höga titrar av antikardiolipin-antikroppar och/eller lupusantikoagulans.

Placentainfarkter, nekroser och trombos har identifierats hos kvinnor med antifosfolipid-antikroppar (2). Andra mekanismer som föreslagits är bland annat sänkning av annexin V i trofoblast. Annexin V är ett protein med potent antikoagulansaktivitet.

Behandling: Kvinnor med tidigare trombos behandlas profylaktiskt med LMHW och salicylika.

Vid upprepade missfall hos kvinnor utan tidigare trombos har kombinationsbehandling med heparin och aspirin förbättrat graviditetsutfallet. Prednisolon har ingen positiv effekt (25). Nya studier pågår för att bedöma om skillnader finns i effekt vid behandling med LMHW jämfört med heparin (23).

Psykologiska faktorer

Ångest, sorg och depression är de vanligaste reaktionerna hos kvinnor och även hos män efter missfall (21). Omhändertagande och ”tender loving care” (TLC) kan förbättra dessa pars möjligheter till en fullgången graviditet (3,5,26-27).

Behandling: TLC tycks förbättra utfallet och rekommenderas i många systematiska genomgångar.

Utredning

Medicinsk utredning görs tidigast efter det att kvinnan har haft tre missfall i rad.

Utredning omfattar:

- Ultraljudsundersökning av uterus med kartläggning av kavitet
- Karyotyp på kvinnan och mannen
- Thyreoideaprover inklusive TPO-antikroppar
- Antikardiolipin-antikroppar
- Lupus antikoagulans
- Antitrombin III
- Protein C
- fritt Protein S
- APC resistens (Faktor V Leiden)
- Protrombinmutation (Faktor II)
- Homocystein
- Uteslutande av diabetes

Referenser

1. Christiansen O. Symposium: Embryo implantation failure and recurrent miscarriage. Future directions of failed implantation and recurrent miscarriage research. *Reproductive BioMedicine Online*. 2006;13: 71-83.
2. Rai R and Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006;368:601-11.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of early pregnancy loss. Green-top Guideline No 25 2006.
4. Farquharson R, Janiaux E, Exalto N; ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod*. 2005;20: 3008-3011.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline no 17 2003. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage.
6. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation of management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50:132-145.
7. Henderson J, Kesmodel U, Gray R. Systematic review of the fetal effects of prenatal binge drinking. *J Epidemiol. Community Health*. 2007;61:1069-1073.
8. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen O et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2006;21:2216-2222.
9. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003253.
10. MacDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD 00026.
11. Negro R, Formoso G, Mangieri T et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2587-91.
12. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *NEJM*. 1999;341:549-55.
13. Li Y, Shan Z, Teng W et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol*. 2010;72:825-9.
14. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E et al. Evidence based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2005;83:821-39.
15. Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS). Svensk förening för Obstetrik och Gynkologi. Arbets- och Referensgruppens (ARG) rapporter Nr 58, 2008 .
16. Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD 005943.
17. Haas DM and Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD003511.
18. Li M, Huang SJ. Innate immunity, coagulation and placenta-related adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res*. 2009;124:656-62.
19. Park DW, Lee HJ, Park CW et al. Peripheral blood NK cells reflect changes in decidual NK cells in women with recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol*. 2010; 63:173-80.
20. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for Recurrent Miscarriage *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD 000112.
21. Hutton B, Sharma R, Fergusson D et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: A systematic review. *BJOG*. 2007;114: 134-42.
22. Hemostasrubbningar inom Obstetrik och Gynkologi. Svensk förening för Obstetrik och Gynkologi. Arbets- och Referensgruppens (ARG) rapporter Nr 49, 2004
23. Di Nisio M, Peters LW, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD004734.
24. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD 004734.
25. Empson M, Lassere M, Craig J et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002859.
26. Adolfsson A, Larsson PG, Wijma B et al. Guilt and emptiness: Women's experience of miscarriage. *Health Care Women Int*. 2004;25:543-60.
27. Tien JC, Tan TYT. Nonsurgical interventions for threatened and recurrent miscarriages. *Singapore Med J*. 2007;48:1074-1090.

Interkurrenta sjukdomar och assisterad befruktning

Ann-Charlotte Skjöldebrand Sparre

Blivande mammor är idag äldre och den kliniska erfarenheten visar att många kvinnor har sjukdomar som kan påverka graviditetsutfallet.

Det är väl känt att diabetes utgör en medicinsk risk och att kvinnan ska vara välinställd i sin sjukdom innan graviditet. Också före infertilitetsbehandling ska patienten vara väl inställd och vid graviditet remitteras till specialistenhet.

Det är inte lika väl känt att även andra sjukdomar kan påverka graviditetsutfallet. Det finns rapporterade samband mellan förhöjda nivåer av antikroppar eller trombofilisjukdom och svår preeklampsi. Denna i sin tur kan leda till tillväxthämning som gör det nödvändigt att förlösa kvinnan i förtid. Kvinnor med risk för trombofilisjukdom bör ha utretts före behandling så att man tagit ställning till profylaktisk behandling med lågmolekylärt heparin.

Trombosrisken är förhöjd under graviditet och ökar ytterligare vid flerbörd och övervikt. Kvinnor med högt BMI har en generellt ökad risk för flera graviditets- och förlossningskomplikationer inklusive IUFD, varför kontakt med erfaren obstetiker före fertilitetsbehandlingen rekommenderas.

Risken för blodtrycksförhöjning/preeklampsi är förhöjd vid äggdonation varför dessa kvinnor också ska informeras före behandling och under graviditeten bör kontroller på spec-MVC övervägas tills mer erfarenhet av denna behandling samlats. I svenska uppföljningsstudier har visats att kvinnor

som behandlats med IVF har en något förhöjd risk för preeklampsi. Denna risk ökar också med stigande ålder och flerbörd. Kvinnor med hypertoni har en ökad risk för tillväxthämning, preeklampsi och placentaavlossning och bör därför vara välinställda med mediciner som går att använda under graviditet före behandling med assisterad befruktning.

Hjärtsjukdomar finns hos <1% av befolkningen. En graviditet kan utgöra en allvarlig risk för moderns hälsa och dessa fall bör alltid diskuteras med hjärtspecialister före ställningstagande till behandling.

Kvinnor med behandlad thyreotoxikos kan ha kvarstående TSH-receptorantikroppar (TRAK) även flera år efter behandling. Dessa antikroppar kan passera placenta och orsaka intrauterin thyreotoxikos. Vid ställningstagande till assisterad befruktning ska dessa antikroppar ha kontrollerats liksom att patienten är euthyroid.

Hypothyreos ska vara välinställd före behandling och nya prover bör tas i tidig graviditet för eventuell dosjustering. Fostret är i första trimestern helt beroende av mammans thyroideahormoner för sin neurologiska utveckling.

Vid vissa autoimmuna sjukdomar såsom SLE och antifosfolipidsyndrom medför graviditet ökade risker för preeklampsi, trombos, tillväxthämning och placentaavlossning. Dessa patienter bör diskuteras med erfarna specialister och obstetiker före ställningstagande till behandling.

Kvinnor med reumatoid artrit och Sjögrens

syndrom bör också ha kontrollerats eftersom förekomst av vissa antikroppar kan passera placenta och ge ökad risk för AV-block hos barnet. De ska kontrolleras på spec-MVC och kontrollerna inkluderar hjärtekografi av barnet i andra trimestern. Dessa patienter behandlas inte sällan med olika typer av immunsuppressiv behandling som kan ha en negativ inverkan på graviditeten. Säkra behandlingsalternativ ska diskuteras före en eventuell graviditet.

Thalassemia minor är en idag inte ovanlig sjukdom. Dessa patienters järnstatus bör kontrolleras då många har järnbrist och vid behov behandlas med peroralt järn då Fe-injektioner är kontraindicerat. Patienten bör vara informerad att om Hb sjunker för lågt under graviditeten kan det vara aktuellt med blodtransfusion.

Inflammatorisk tarmsjukdom (ulcerös kolit, Mb Crohn) bör vara i lugnt skede vid behandling med assisterad befruktning. I denna patientgrupp är tillväxthämning och prematurbörd vanligare än hos friska. Behandling med tillskott av folsyra och B12-tillförsel kan vara aktuell. Vid fulminant sjukdom som kräver tarmresektion under graviditet är riskerna för fostret avsevärda.

Vid epilepsi eftersträvas monoterapi före graviditet eftersom risken för missbildningar då är lägre än vid polyterapi. Extra folsyratillskott före konception tycks minska missbildningsrisken. Dessa patienter bör ha regelbunden kontakt med neurolog under graviditeten för eventuell dosjustering. Missbildningsultraljud rekommenderas.

Vid psykisk sjukdom rekommenderas kontakt med behandlande psykiatriker före ställningstagande till fertilitetsbehandling.

Sammanfattningsvis bör det redan vid fertilitetsutredningen ingå en noggrann hereditet/somatisk/psykologisk anamnes och eventuell kompletterande utredning ske före information och ställningstagande till behandling. Pat måste informeras om kontroller på MVC med gyn-specialist alternativt spec-MVC och i aktuella fall vara väl inställd på farmaka som tolereras under graviditet.

Referenser

Medical disorders in obstetric practice. Ed by Michael de Swiet. Blackwell publ. fourth ed 2002.

Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P, Wennerholm U-B. In vitro fertilisation in Sweden: Obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. BJOG. 2005;112:1529-35.

Infektionssjukdomar

Margareta Fridström

Alla som ska genomgå assisterad befruktning, dvs. insemination eller provrörsbehandling, måste testas för hiv, HTLV I, HTLV II, hepatit B, hepatit C och syfilis enligt Socialstyrelsens föreskrifter, SOSFS 2002:13 och 2006:10. Assisterad befruktning får endast genomföras om det bedöms osannolikt att något av dessa smittämnen eller sjukdomar överförs till kvinnan eller barnet genom behandlingen. Den som har hiv, HTLV I, HTLV II, hepatit B, hepatit C eller syfilis får inte vara donator av ägg eller sperma.

För att uppnå konsensus om tolkningen av ordet osannolikt tillsattes på uppdrag av SFOGs styrelse, en arbetsgrupp med representanter från Infektionsläkarföreningen, Barnläkarföreningen, Smittskyddsläkarnas Förening, Mikrobiologiska Föreningen, Fert-ARG, INF-ARG samt IVF-läkargruppen. Gruppen skickade ett tolkningsförslag till SFOGs styrelse juni 2004. Förslaget diskuterades även med representanter från Socialstyrelsen. Enligt dem bedömdes en risk som osannolik om den var mindre än 1/1000-1/10 000. Dokumentet publicerades 2005 04 01 i SFOGs Medlemsbladet (<http://www.sfog.se>) och har varit vägledande för Sveriges IVF-kliniker. Nedan följer en sammanfattning.

LUES

Kvinnor/män

Om syfilis nydiagnosticeras inför assisterad befruktning ska den smittade personen behandlas och därefter betraktas som smittfri. Antikroppsvaret kan kvarstå länge. Vid positiv lues-serologi hos en tidigare behandlad

person ska den aktuella antikroppstitern jämföras med tidigare och ej ha stigit. Vid positiv syfilis-serologi rekommenderas alltid kontakt med venereolog för klarläggande av smittsamhet och för ställningstagande och genomförande av adekvat behandling.

Vid obehandlad tidig syfilisinfektion hos kvinnan under pågående graviditet finns risk för överföring, sjukdom och död för fostret/barnet. Vid behandling av syfilis före graviditetsvecka 16 anses risken för infektion av barnet vara mycket osannolik. Vid behandling senare i graviditeten uppvisar 2-5% av barnen tecken på kongenital syfilis vid födelsen (1).

Slutsats: Efter genomförd luesbehandling kan kvinnor och män genomgå assisterad befruktning.

HTLV I

Sjukdomsassociation: Adult T-cellsleukemi. Hos vertikalt smittade barn är risken att drabbas av adult T-cellsleukemi 1-5% (2).

Övriga sjukdomsassociationer: Tropisk spastisk parapares, myelopati och autoimmuna sjukdomar. Behandling av HTLV I finns ej (2).

Kvinnor

Utomeuropeiska studier har visat risk för smitta mor - barn på 10-25%. Japanska studier har visat en 80-procentig reduktion av vertikal transmission från mor till barn då man avstått från amning. Seroprevalens hos ammade barn är 5-20% och hos flaskuppfödda 2,5-12,8% (3).

Slutsats: Assisterad befruktning inte möjlig för kvinnor med positiv HTLV I-serologi om kravet på osannolik risk för transmission till barnet skall tillgodoses.

Män

Vid spermapreparationen inför assisterad befruktning separeras eventuellt virus, celler och spermier och det är därför osannolikt med överföring av virus vid assisterad befruktning i analogi med förhållandena vid hiv och hepatit C (4-5).

Slutsats: Assisterad befruktning möjlig för män med positiv HTLV I- serologi.

HTLV II

Kvinnor/män

Dokumentationen rörande HTLV II är ytterst sparsam. Det finns ingen säker sjukdomsassociation och endast ett fåtal rapporter angående vertikal transmission av detta agens. I Sverige har en studie visat 3-4% seroprevalens hos i.v. missbrukare (6).

HTLV I och II analyseras samtidigt på laboratoriet då screeningtester för HTLV I också detekterar HTLV II. Virusen är närbesläktade och korsreaktivitet uppstår därför serologiskt.

Kvinnor

Slutsats: På grund av bristande underlag kan inte någon rekommendation ges huruvida assisterad befruktning är möjlig vid HTLV II infektion hos kvinnan. I individuella fall kan kontakt tas med Socialstyrelsen för diskussion.

Män

Vid spermapreparationen inför assisterad befruktning separeras eventuellt virus, celler och spermier och det är därför osannolikt med överföring av virus vid assisterad befruktning i analogi med förhållandena vid hiv och hepatit C. (4-5).

Slutsats: Assisterad befruktning möjlig för män med positiv HTLV II serologi.

HIV

Med tillgängliga läkemedel är prognosen för en hiv-infekterad vuxen person som lever i Sverige mycket god, under förutsättning att han/hon kontrolleras regelbundet och kan genomföra ordinerad behandling (7).

Kvinnor

Graviditet vid hiv-infektion har inte påvisats försämra hiv-prognosen. De högsta rapporterade transmissionssiffrorna 30-40%, har rapporterats för kvinnor med avancerad hiv-sjukdom som ammat sitt barn och som inte haft tillgång till antiviral behandling. Amningen bidrar med minst 10% till risken för smittöverföring. Från 1999-2009 har <1% av barn till hiv-infekterade kvinnor som sköts i Sverige smittats (8). Under 2009 rapporterades dock två nya fall av mor-barn smitta.

Slutsats: Enligt Socialstyrelsens bedömning är risken för överföring från mor till barn fortfarande för hög varför assisterad befruktning för närvarande inte är möjlig för kvinnor med hiv-infektion.

Män

Vid stabil, välinställd och välbehandlad sjukdom bedöms det osannolikt att smittämne eller sjukdom överförs till kvinnan eller barnet vid assisterad reproduktion med preparerade spermier enligt sedvanliga metoder som används på fertilitetslaboratorier (9-10).

Slutsats: Assisterad befruktning möjlig för män med välkontrollerad hiv-situation avseende sjukdomsläge och medicinering.

Hepatit B

Kroniskt infekterade är oftast asymtomatiska med normala eller förhöjda transaminaser. På sikt finns risk för levercirrhos och/eller levercancer. Hepatit B påverkar inte graviditetsförloppet hos friska bärare, men kvinnor med svår leversjukdom avråds från graviditet. Graden av smittsamhet korrelerar till mängden virus i

serum och 10^5 viruskopior/ml plasma är en rimlig gränsvärde mellan hög och låg virusmängd (11). Dokumentationen för mor-barnsmitta är dock grundad på serologi och inte på virusmängd mätt som HBV-DNA nivå. Vid tveksamheter i bedömningen om smittsamhet bör specialkunnig infektionsläkare konsulteras (12).

Om den ena parten är HBsAg positiv ska den andra vaccineras om han/hon inte har en redan utläkt hepatit B-infektion. Adekvat antikropps-svar (>10 IU/ml) skyddar vid exposition.

Kvinnor

1) Kvinna HBsAg positiv och HBeAg positiv

HBeAg positivitet innebär hög smittrisk eftersom virusmängden är hög (oftast $>10^7$ virusgenom/ml plasma).

70-90% av barnen blir kroniskt infekterade om profylax inte ges. Vaccin med tillägg av immunglobulin (Au-nativ) skyddar $>90\%$ av barnen, men även med Au-nativ och vaccination av barnen är risken 0-5 (-10)% för barnet att få kronisk hepatit B (12).

Slutsats: HBsAg positiva och HBeAg positiva kvinnor har höga virusmängder och friska bärare behandlas ej generellt med läkemedel mot hepatit B. Profylax till barnet är relativt ofta ineffektiv. Därför är det för närvarande ej möjligt med assisterad befruktning för dessa kvinnor.

2) Kvinna HBsAg positiv och HBeAg negativ

Detta innebär i allmänhet en lägre smittrisk än under punkt 1. Mätning av virus HBV-DNA kan vara av värde, men det är ej visat.

Av barnen till kvinnorna med HBs-ag positivitet och antiHBe-positivitet blir få av de vaccinerade barnen kroniska bärare av hepatit B. Barnet ges enbart vaccin (12).

Slutsats: Assisterad befruktning möjligt för kvinnor med HBsAg positivitet och avsaknad av HBeAg.

Män

Bärare med såväl hög som låg smittrisk: testa kvinnan och vaccinera om hon är mottaglig och följ upp ak-svaret tills man fått adekvat titerstegring. Därmed osannolikt att smittämne eller sjukdom överförs till kvinnan eller barnet genom befruktning vid assisterad reproduktion. Behandlingen sker också här med preparerade spermier som vid all assisterad befruktning

Slutsats: Assisterad befruktning möjlig för män med hepatit B.

Hepatit C

Vid kronisk hepatit C finns risk för insjuknande i levercirrhos och ibland levercancer. Vid aktiv leverinflammation rekommenderas idag behandling i 6 eller 12 månader beroende på vilken genotyp som konstaterats. Utläkningen är hög vid behandling, 50-80% beroende på genotyp. Upprepade kontroller av virus-replikation görs under och efter behandling och om PCR-negativitet uppnås vad gäller HCV-RNA betraktas personen sedan som smittfri (13). Hepatit C påverkar ej graviditetsförloppet i allmänhet, men kvinnor med svår leversjukdom avråds från graviditet.

Vid nyupptäckt hepatit C bör kvalitativt test med PCR-metodik för HCV-RNA utföras. Vid negativ PCR bör denna upprepas efter minst 3 månader och vid upprepad HCV-RNA-negativitet betraktas infektionen i allmänhet som utläkt/ej smittsam. Infektion med hepatit C leder spontant till utläkning i 15-40%. Infektionsläkare bör kontaktas för bedömning vid tveksamhet i tolkningen av smittsamhet (13).

Kvinnor

Risken för överföring av hepatit C från mor till barn är c. 5% om kvinnan är hiv-negativ, men flerfaldigt högre vid samtidig hiv-infektion (14-15). Någon immunprofylax till barnet finns inte. Om kvinnan behandlas för sin hepatit C före assisterad befruktning startas är

chansen stor för utläkning, men väntetiden från behandlingsstart med assisterad befruktning förlängs med 6-12 månaders behandlingstid och åtminstone 6 månaders uppföljningstid, för effektkontroll och för att ribavirin som är embryotoxiskt ska försvinna ur kroppen. Kvinnan är smittfri och ”botad” om test för virus-RNA är negativt i upprepade mätningar.

Slutsats: Assisterad befruktning möjlig för kvinnan efter spontant utläkt hepatit C alternativt efter framgångsrik behandling av hepatit C. Däremot är assisterad befruktning ej möjlig om hepatit C-behandlingen ej varit framgångsrik.

Män

Behandling med preparerade spermier enligt sedvanliga rutiner i fertilitetslaboratorier separerar virus från spermier i semen varför det är osannolikt med överföring av virus (16-17). Behandling mot hepatit C hos mannen rekommenderas också, men först efter den assisterade befruktningen. Anledningen är både att man får vänta lång tid på behandlingseffekten men också att ribavirin är toxiskt och det tar 6-7 månader innan effekten gått ur kroppen.

Slutsats: Assisterad befruktning är möjlig för män med hepatit C.

Frysning av gameter/embryon vid vissa infektionssjukdomar

Lars Nylund och Margareta Fridström

LUES

Efter framgångsrik behandling av lues bör gameter och embryon kunna förvaras i samma frystank som gameter och embryon från kvinnor/män med negativ syfilisserologi.

HTLV I, II och HIV

Preparerade spermier från män som är bärare av HTLV I, HTLV II eller hiv bör inte förvaras i samma frystankar som gameter från HTLV I-, HTLV II- eller hiv-negativa. Det samma bör gälla för embryon uppkomna med preparerade spermier från HTLV I-, HTLV II- eller hiv-positiva män.

Hepatit B

Om mannen eller kvinnan har infektionen (HBsAg positiv) bör gameter eller embryon inte förvaras i samma frystank som gameter eller embryon från HBsAg negativa patienter.

Om mannen eller kvinnan har haft hepatit B (HBsAg negativ, HBeAg negativ, anti-HBc positiv) kan gameter eller embryon förvaras i samma frystank som gameter eller embryon från andra HBsAg negativa.

Hepatit C

Om mannen har hepatit C (anti-HCV positiv, HCV-RNA positiv) bör gameter och embryon inte förvaras i samma frystank som gameter eller embryon från HCV negativa patienter.

Om mannen eller kvinnan har haft hepatit C (anti-HCV positiv, PCR för HCV-RNA negativ vid två tillfällen med minst 3 månaders intervall) kan gameter och embryon förvaras i samma frystank som gameter eller embryon från patienter som inte haft hepatit C.

Referenser

1. Chakraborty R, Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. *Arch Dis Child.* 2008;93:105-9.
2. Bittencourt AL, Primo J, Oliveira MF. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *J Pediatr.* 2006;82:411-20.
3. Kashiwagi K, Furusyo N, Nakashima H et al. A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70:158-63.
4. Garrido N, Meseguer M, Bellver J et al. Report of the results of a 2 year programme of sperm wash and ICSI treatment for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus serodiscordant couples. *Hum Reprod.* 2004;19:2581-6.
5. Quale AJ, Xu C, Mayer KH et al. T lymphocytes and macrophages, but not motile spermatozoa, are a significant source of human immunodeficiency virus in semen. *J Infect Diseases.* 1997;176:960-968.
6. Krook A, Albert J, Andersson S et al. Prevalence and risk factors for HTLV-II infection in 913 injecting drug users in Stockholm, 1994. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;15:381-6.
7. Josephson F, Albert J, Flamholz L et al. Antiretroviral treatment of HIV infection: Swedish recommendations 2007. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:486-507.
8. Navér L, Lindgren S, Belfrage E et al. Children born to HIV-1-infected women in Sweden in 1982-2003: trends in epidemiology and vertical transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42:484-9.
9. Semprini A, Fiore S, Castagna C et al. Reduction of the risk of sexual transmission of HIV by seminal processing and intrauterine insemination in serodiscordant couples who want to have a child. *Fertil Steril Suppl IFFS* 1998,51.
10. Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C et al. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. *Hum Reprod.* 2007;22:772-7.
11. Behandling av kronisk hepatit B-infektion hos vuxna och barn – uppdatering. *Läkemedelsverket* 4:2004.
12. Lindh M, Uhnoo I, Bläckberg J et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *J Scand J Infect Dis.* 2008;40:436-50.
13. Behandling av kronisk hepatit C hos vuxna och barn - Uppdaterade rekommendationer 2003 01 21. <http://www.rav.nu>.
14. Fischler B. Hepatitis C virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12:168-73.
15. Mariné-Barjoan E, Berrébi A, Giordanengo V et al. HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? *AIDS.* 2007;21:1811-5.
16. Marina S, Marina F, Alcolea R et al. Human immunodeficiency virus type 1- serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 1998;70:35-39.
17. Garrido N, Meseguer M, Remohí J, et al. Semen characteristics in human immunodeficiency virus (HIV)- and hepatitis C (HCV)-seropositive males: predictors of the success of viral removal after sperm washing. *Hum Reprod.* 2005;20:1028-34.

Ovulationsstimulering

Barbro Fridén

Ovulationsstörning är sannolikt en av de vanligaste orsakerna till infertilitet. Första linjens behandling med orala antiöstrogen bör kunna skötas av alla specialister inom obstetrik och gynekologi, medan behandling med andra orala eller parenterala preparat bör skötas på specialistklinik. Då målet för all fertilitetsbehandling är simplexgraviditet, kräver även behandling med orala antiöstrogener goda kunskaper och möjligheter till ultraljudsmonitorering då risken för flerbörd är betydande.

Ovulationsstimulering med antiöstrogener eller gonadotropiner kan vara aktuellt i två situationer:

1. induktion av (fysiologisk) ovulation hos patienter med anovulation för naturlig befruktning eller IUI.
2. kontrollerad ovariell hyperstimulering (COH) som ett led i assisterad befruktning. Strategierna skiljer sig vid dessa situationer.

Detta kapitel avhandlar behandling vid ovulationsstörning.

Antiöstrogener

Clomifencitrat och tamoxifen är båda antiöstrogener som kan användas vid ovulationsinduktion. I svensk behandlingstradition används nästan uteslutande clomifencitrat. Antiöstrogener blockerar den normala negativa feedback-mekanismen i hypotalamus vilket resulterar i ökad FSH-frisättning som stimulerar follikeltillväxten i ovariet. Verkningsmekanismen fungerar i praktiken endast på kvinnor med anovulation av WHO-typ II, dvs. normogonadotrop hypogonadism.

Det finns flera crossover RCT som visar ett starkt stöd för behandling av patienter med oligo/amenorré med clomifencitrat i doser mellan 50 mg och 150 mg, jämfört med placebo (1). Minst 70% av anovulatoriska kvinnor ovulerar efter behandling med clomifencitrat. Om ovulation uteblir trots behandling med 150 mg betraktas patienten som clomifenresistent. Det finns två RCT-studier som inte ger något stöd för att induktion av ovulation med hCG efter stimulering med clomifencitrat skulle öka chansen för graviditet (2). Det finns inga studier av behandling med clomifencitrat med levande födda som end point, och frekvensen flerbörd och missfall är ofullständigt rapporterad (3). Enskilda studier pekar på att frekvensen flerbörder (tvillingar eller högre) varierar mellan 6-25%. Patienten ska vid behandling med clomifencitrat informeras om den ökade risken för flerbörd och behandlande läkare bör övervaka behandlingscykeln för att minimera risken. Idealt bör varje behandlingscykel innefatta ultraljudsövervakning. Risken för multifollikulär utveckling ökar vid upprepade konsekutiva behandlingscykler, eftersom clomifencitrat ackumuleras p.g.a. lång halveringstid. Man måste vara beredd att bryta cykeln vid ogynnsam follikelutveckling.

Vid clomifenresistens hos överviktiga kvinnor finns vetenskapligt stöd för att uppmuntra till viktreduktion. Även en relativt modest viktminskning på ca 5% ger chans till normalisering av den endokrina profilen med ökad chans för ovulation och graviditet (1). Ett fåtal studier där tilläggsbehandling med dexametason provats som ett sätt att hämma produktionen

av androgener från binjurarna och därmed möjligen stödja ytterligare FSH-frisättning har publicerats (3).

Traditionellt ges maximalt sex behandlingscykler med clomifencitrat. Med svensk behandlingstradition och allt äldre barnaföderskor finns idag ingen anledning att ge fler behandlingscykler innan annan behandling övervägs.

Gonadotropiner

Den vanligaste indikationen är PCOS där upprepade ovulatoriska clomifenstimuleringar inte lett till graviditet eller där patienten visat sig vara clomifenresistent. Behandlingen påbörjas vid blödning, spontan eller gestageninducerad, med dagliga injektioner av FSH i lågdos (vanligen 25-75 IU/dag). FSH har lång halveringstid och en gradvis ackumulering sker så att ett s-FSH når ett steady state efter 4 dygn (4). Av detta skäl är det inte meningsfullt att ändra dosen alltför ofta och/eller att göra ultraljud förrän tidigast efter 6-7 dagar. Vid uteblivet svar ökas dosen med 25-37 enheter och nytt ultraljud planeras efter 5-7 dagar. Då follikeltillväxt konstaterats görs tätare ultraljudskontroller. Ovulation induceras med hCG (5000-6000 IE) och beräknas ske inom 36-40 timmar. Vid försiktig lågdosstimulering med FSH/hMG är risken för spontan för tidig LH-topp liten och värdet av nedreglering med GnRH-agonist är tveksamt. Teoretiskt har man sett det som gynnsamt att sänka nivån av LH hos patienter med hypersekretion av LH. Å andra sidan blir det svårare att styra FSH-dosen och nå en monofollikulär utveckling under nedreglering. Effekten av olika gonadotropinpreparat (hMG, urinderiverat eller rekombinant FSH) har inte visat någon skillnad i graviditetschans, missfallsrisk eller överstimulering. Värdet av lutealfasstöd vid gonadotropinstimulering hos kvinnor med PCOS är inte klart visat, men tillägg med vaginalt progesteron fram till tiden för graviditetstest förekommer.

Vid hypogonadotrop hypogonadism (WHO 1) är stimuleringen likartad som ovan

förutom att dessa patienter behöver LH-tillägg. Detta kan åstadkommas genom urinderiverat hMG eller FSH med hCG-tillsats, alternativt rekombinant FSH + LH. I denna patientgrupp finns starka skäl att ge lutealfasstöd med upprepade injektioner med lågdos hCG alternativt vaginalt progesteron och eventuellt östrogenplåster. Utan fortsatt stimulering torde corpus luteuminsufficiens uppkomma p.g.a. alltför låg LH-insöndring.

Riskerna med gonadotropinstimulering är framför allt multipel follikelutveckling och multipelbörd. Ofta utvecklas flera folliklar av olika storlek och det kan då finnas risk att även mindre folliklar (14-15 mm) ovulerar efter hCG och inte endast de folliklar som nått optimal storlek (17-18mm). I någon mån finns även risk för ovariellt överstimuleringsyndrom. Vid multifollikulär utveckling måste behandlingen avbrytas.

Dopaminagonister

Vid ovulationsstörning på grund av hyperprolaktinemi finns starkt vetenskapligt stöd för behandling med bromokriptin (1). Då många kvinnor får initiala biverkningar i form av hypotension och illamående bör medlet smyggas in med en låg kvälldos för att sedan vid behov ökas. Normaliserade s-prolaktinnivåer kan förväntas inom 6-8 veckor. Om utebliven ovulation trots optimal dos kan bromokriptin kombineras med clomifencitrat. Vid mikroadenom avslutas vanligen behandlingen med dopaminagonist när graviditet uppkommit. Vid makroadenom rekommenderas kontakt med endokrinolog.

Aromatashämmare

Aromatashämmare har i alltfler länder kommit som ett alternativ till perorala antiöstrogener och flera studier indikerar att monofollikulär ovulation är lättare att erhålla (5). Det är dock fortfarande kontroversiellt huruvida aromatashämmare ger ökad missbildningsrisk för fostret och ännu finns inget preparat registrerat i Sverige på indikation anovulation (6,7).

Referenser

1. NICE Guidelines Fertility. National Institute of Health and Clinical Excellence 2004.
2. George K, Nair R, Tharyan P. Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD 006900.
3. Beck JI, Boothroyd C, Proctor M et al. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (1):CD 002249.
4. Porchet HC, le Cotonnec JY, Loumaye E. Clinical pharmacology of recombinant human follicle-stimulating hormone. III. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling after repeated subcutaneous administration. *Fertil Steril.* 1994;61: 687-95.
5. Polyzos NP, Tzioras S, Mauri D et al. Treatment of unexplained infertility with aromatase inhibitors or clomiphene citrate; a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63:472-9.
6. Forman R, Gill S, Moretti M et al. Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29:668-671.
7. Badaway A, Shokeir T, Allam AF et al. Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitor or clomiphene citrate in unexplained infertility. *AOGS.* 2009;88:187-191.

Kontrollerad ovariell hyperstimulering inför IVF/ICSI

Torbjörn Hillensjö

Till skillnad från fysiologisk stimulering vid anovulation avses här att åstadkomma hyperstimulering för att få flera oocyter. Redan tidigt uppmärksammades att hyperstimulering med hMG inför IVF i många fall ledde till snabbt stigande östrogener, med åtföljande prematur LH-topp som ledde till ovulation eller avstannad follikelutveckling, sjunkande östrogen och stigande progesteron (1).

Stimulering i kombination med GnRH-agonist

Då man erhöll ett effektivt verktyg att kontrollera LH-nivån i form av långverkande GnRH-agonister fick detta snabb spridning. Nedreglering med GnRH-agonist i kombination med FSH-/hMG-stimulering blev ett förstahandsval och randomiserade studier visade färre brutna cykler och bättre graviditetsresultat (2). Nackdelar med agonister är dels biverkningar i form av hypoöstrogena symptom och att hela stimuleringen tar längre tid (minst två veckor för nedreglering och sedan två veckor för stimulering av follikeltillväxt). Då GnRH-agonist sätts in medför den en initial övergående stimulering av FSH/LH (flare-up effekt) som gör att det bör sättas in 10-14 dagar innan FSH stimuleringen startar, s.k. långt nedregleringsprotokoll. Risken för flare-up effekt är mindre vid start i mitt-lutealfasen jämfört med start cd 1. Graviditetschansen är likartad vare sig agonisten sätts in cd 1 eller cd 21, administreras dagligen i injektionsform, via nässpray eller

om det ges i depotform. Kort nedregleringsprotokoll där agonisten sätts in samtidigt med gonadotropiner har visat sig mindre effektivt än långt agonistprotokoll. Före FSH-start bör det kontrolleras med ultraljud eller s-östradiol att patienten är nedreglerad.

Stimulering i kombination med GnRH-antagonist

På senare år har snabbverkande GnRH-antagonister introducerats och kommit till ökad användning. Ett flertal metaanalyser har publicerats där de första studierna visade att graviditetsresultaten var något sämre för antagonister jämfört med agonister. På senare tid har två stora metaanalyser visat något lägre graviditetsfrekvens (3) respektive ingen skillnad i fullgångna graviditeter då antagonister använts jämfört med agonister (4). Risken för överstimulering har i metaanalyserna visat sig vara signifikant lägre för antagonister jämfört med agonister. Ur patientens synvinkel är antagonistprotokollet med kortare behandlingstid och avsaknad av östrogena bortfallssymptom att föredra men ur klinikens synvinkel är planeringen svårare eftersom det i princip är kvinnans menstruationstart som bestämmer när stimuleringen börjar. För att styra patientens cykel och möjliggöra bättre planering kan p-piller användas såväl vid antagonist- som agonistbehandling.

Typ av gonadotropin vid stimulering inför IVF

I Sverige har endast rekombinant FSH (rec FSH) varit tillgängligt under närmare tio år (follitropin alfa och follitropin-beta). Sedan några år har ånyo urinderiverade FSH-preparat registrerats. Under åren har ett flertal meta-analyser publicerats där det kliniska utfallet av olika FSH-preparationer jämförts. I jämförelse med urinderiverat FSH har rec FSH inte visat någon signifikant skillnad (5). Ett argument som framförts i debatten om urinderiverat versus rec FSH, har varit risken för smitta (prioner) i urinderiverade produkter. Ingen sådan smitta har dock hittills påvisats. Ett par randomiserade studier av urinderiverat respektive rec FSH har inte visat någon signifikant skillnad i graviditetsresultat (4, 6). Vissa skillnader påvisades i bland annat hormonell profil vilket förklaras av att urindevierat FSH innehåller LH/hCG-aktivitet.

Prediktorer inför kontrollerad ovariell hyperstimulering

Målsättningen med stimulering inför IVF är att få flera ägg av god kvalitet och därmed öka sannolikheten att det utvecklas embryon med hög potential för implantation. Samtidigt ska endometriet utvecklas adekvat och synkroniserat med follikelutveckling och embryoutveckling. Adekvata nivåer av östrogen eftersträvas samtidigt som progesteronnivån förblir låg fram till äggaspirationen. Startdos av FSH får individualiseras i förhållande till patientens förväntade svar. Av de olika prediktorerna som används torde kvinnans ålder, cykellängd och antal små antrala folliklar i ovarierna (AFC) vara de mest använda, men även ovarialvolym, FSH/E2-ratio cd 3 samt nivån av s-AMH (antimülleriskt hormon) används (7). För de flesta patienter ger en FSH-dos på 150-225 E optimal stimulering; andra patienter betecknas som "high responders", där låga doser FSH (75-100 E) ger optimal stimulering. Som "poor responders" betecknas patienter med nedsatt ovarialreserv som

fordrar höga FSH-doser ≥ 300 E för att svara med follikelutveckling. Idealt görs efter 5-6 dagar ett ultraljud för bedömning av antal och storlek av folliklarna samt endometriets utveckling och eventuellt bestämning av s-östradiol. Bedömning av tid för hCG-injektion och äggaspiration sker vanligtvis stimuleringsdag 9-10. Speciellt för high-responders bör man överväga risken för överstimulering och ha beredskap för dossänkning eller s.k. coasting vid alltför kraftigt svar. I dessa fall kan s-östradiol vara ett komplement i bedömningen.

Efter i genomsnitt 10-12 dagars FSH-stimulering har ledande folliklar nått en diameter av 17-18 mm eller mer. Äggmognad kan då induceras med hCG (5000-10000 IE) och äggaspiration planeras 36-37 timmar därefter. Kriterierna för när hCG ska ges varierar och här finns sannolikt utrymme för flexibilitet.

Vid hyperstimulering inför IVF krävs lutealfasstöd, såväl vid långt agonistprotokoll som vid antagonistprotokoll. Orsaken är låg LH-sekretion i lutealfasen orsakat av nedregleringen, aspirationen av granulosaaceller och/eller hCG injektion. Som lutealfasstöd är vaginalt progesteron att föredra.

Referenser

1. Jones HW Jr, Acosta A, Andrews MC et al. The importance of the follicular phase to success and failure in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1983;40: 317-21.
2. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S et al. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 1992;58:888-96.
3. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulgar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online* 2007;14:640-9.
4. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC et al. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2006;12:651-71.
5. Bosch E, Vidal C, Labarta E et al. Highly purified hMG versus recombinant FSH in ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists – a randomized study. *Hum Reprod* 2008;23:2346-2351.
6. Nyboe Andersen A, Devroey P, Arce J-C. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod* 2007;21:3217-27.
7. Broer SL, Mol BW, Hendriks D et al. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with antral follicle count. *Fertil Steril* 2009;91:705-14.

In vitro maturation (IVM)

Margareta Fridström och Julius Hreinsson

Flertalet publicerade studier rörande IVM är relativt små och har därför ett begränsat vetenskapligt värde.

Inledning

Vid sedvanlig in vitro-fertilisering (IVF) eftersträvas ett lämpligt antal mogna ägg. Det åstadkoms genom exogen tillförsel av gonadotropin följt av en hCG-injektion för slutlig utmognad av äggen. Oftast ges tillägg av GnRH-agonist eller GnRH-antagonist för att förhindra prematur endogen LH-insöndring. Vid behandling med gonadotropiner finns risk för multifolikulär utveckling varvid ovarierna blir kraftigt förstörade och östrogennivåerna höga med ökad risk för bland annat adnextorsion, vätskeutträde från blodkärl till extravasal vävnad, företrädesvis bukhåla och pleura samt trombos (1). Se även kapitlet Komplikationer vid IVF.

Vid IVM aspireras omogna ägg i germinal vesicle (GV) stadiet, avstannade i profas i första meiosdelningen (MI). De omogna äggen genomgår utmognad i laboratoriet varefter de fertiliseras. Fördelar med IVM kan vara minskad risk för OHSS, lägre medicinkostnader, kortare behandlingstid, enklare behandling för patienterna. Nackdelar kan vara tätare monitorering av cykeln, fler brutna cykler, svårare äggaspiration p.g.a. små folliklar, endometriet behöver behandlas, svårare arbete på laboratoriet och lägre lyckandefrekvens än efter konventionell behandling (2).

Patienturval

IVM har föreslagits som ett alternativ för

patienter med ökad risk för OHSS som vid PCOS men även för yngre kvinnor med god ovarialreserv och regelbundna cykler (2-3).

Behandling

Olika behandlingsstrategier har använts såsom ostimulerade cykler, cykler med lågdos FSH/hMG med eller utan hCG-injektion och cykler med endast en hCG-injektion före äggaspiration (2-4). Patienterna följs med 2-3 ultraljudskontroller där follikeltillväxt och endometrium kontrolleras. När största follikeln är 10-14 mm i diameter och endometriet nått minst 5 mm görs äggaspiration, ofta på cykeldag 9-10. Efter äggaspirationen påbörjas östrogenmedicinering direkt och vaginalt progesteron adderas 1-2 dagar senare. Återföring av fertiliserade oocyter görs på sedvanligt sätt. Vid graviditet fortsätter hormonsubstitutionen till omkring 9:e graviditetsveckan (2,5). Uppföljning av graviditeten sker på samma sätt som för övrig assisterad befruktning.

Laboratorieförfarande

Jämfört med ägg vid traditionell IVF/ICSI omges omogna ägg från folliklar som inte exponerats för hCG, av färre mer kompakta och mörka cumulusceller. De omogna äggen är därmed svårare att identifiera, speciellt som aspiraten vid IVM ofta är relativt blodiga. För att lättare hitta de omogna äggen filtreras follikelaspiraten och därefter sköljs cellerna i en skål så att äggen kan identifieras. De omogna äggen odlas sen 32-36 timmar i ett särskilt medium (5).

Efter utmognadsperioden insemineras äggen, oftast med ICSI (2). IVF-inseminering har också använts men har rapporterats resultera i lägre fertiliseringsgrad än ICSI, men jämförbar graviditetsfrekvens (6). Fertiliseringskontroll görs 16–18 timmar senare, och efter det görs embryoodling och återföring enligt traditionella metoder 2–3 dagar efter inseminering, men även blastocystodling har tillämpats. Implantationsgraden är lägre (9,5-27%) än vid ordinär IVF-behandling varför fler än ett embryo ofta återförs om det är möjligt (7).

Behandlingsresultat

Större sammanställningar saknas och publicerade studier är relativt små (8). Ofta anges endast antalet cykler som lett till äggaspiration medan antal brutna cykler inte redovisas. Andelen utmognade oocyter anges till 50-70% och den kliniska graviditetsfrekvensen varierar mellan 4-54% per embryotransfer (2,7). Andelen missfall efter IVM har i flera sammanställningar varit högre, 25-57% (9-10), än genomsnittligt för IVF 21-24% (6). Orsaken till den högre missfallsfrekvensen är inte klarlagd. Inkomplett cytoplasmatisk mognad (2), ofullständig mognad av endometriet (6), och patienturval har diskuterats (11).

Förhoppningar finns att effektiviteten vid IVM ska förbättras genom förbättrade odlingsförhållanden i laboratoriet, främst genom att komplettera odlingsmedierna med tillväxtfaktorer som har påvisats ha en positiv effekt på äggmognaden (12). Det har uppskattats att ungefär 1300 barn har fötts efter IVM varav cirka 400 har rapporterats i litteraturen (2). I en finsk uppföljning av 40 singelbarn och tre tvillingpar upp till 2 års ålder framkom ingen ökning av obstetriska komplikationer jämfört med finska populationsdata medan lättare utvecklingsförsening var överrepresenterad vid 12 månaders ålder, vilket inte kunde återfinnas vid 24 månaders ålder (13).

SAMMANFATTNING

Fördelarna med IVM jämfört med konventionell IVF/ICSI skulle kunna vara enklare behandlingar, sänkta läkemedelskostnader och reduktion av risken för OHSS. Graviditetsfrekvensen eller "effektiviteten" per äggaspiration är lägre än för IVF/ICSI och orsaken till eventuellt högre missfallsfrekvens efter IVM-behandling är ännu oklar. Större prospektiva sammanställningar med adekvata jämförelsegrupper saknas liksom längre tids uppföljning av barnen. Ännu får IVM betraktas som en metod under utveckling som med fortsatt forskning och ökade kunskaper om framför allt äggens mognadprocess kan bli ett alternativ för utvalda patientgrupper.

Referenser

- 1 D'Angelo A, Amso N. Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18;(3):CD002806.
- 2 Suikkari AM. In-vitro maturation: its role in fertility treatment. *Current Opinions in Obstetrics and Gynecology* 2008;20:242-248.
- 3 Mikkelsen AL. Strategies in human in-vitro maturation and their clinical outcome. *Reprod Biomed Online.* 2005;10:593-9.
- 4 Child TJ, Abdul-Jalil AK, Gulekli B et al. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated normal ovaries, polycystic ovaries, and women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2001;76:936-42.
- 5 Hreinsson J, Rosenlund B, Fridén B et al. Recombinant LH is equally effective as recombinant hCG in promoting oocyte maturation in a clinical in-vitro maturation programme: a randomized study. *Hum Reprod.* 2003;18:2131-6.
- 6 Söderström-Anttila V, Mäkinen S, Tuuri T et al. Favourable pregnancy results with insemination of in vitro matured oocytes from unstimulated patients. *Hum Reprod.* 2005;20:1534-40.
- 7 Chian RC, Buckett WM, Tan SL. In-vitro maturation of human oocytes. *Reprod Biomed Online.* 2004;8:148-66. Review.
- 8 Siristatidis CS, Maheshwari A, Bhattacharya S. In vitro maturation in sub fertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD006606.
- 9 Chian RC, Buckett WM, Tulandi T et al. Prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin priming before immature oocyte retrieval from unstimulated women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2000;15:165-70.
- 10 Mikkelsen AL, Lindenberg S. Benefit of FSH priming of women with PCOS to the in vitro maturation procedure and the outcome: a randomized prospective study. *Reproduction.* 2001;122:587-92.
- 11 Bucket W, Chian R-C, Dean N et al. Pregnancy loss in pregnancies conceived after in vitro oocyte maturation, conventional in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2008;90:546-50.
- 12 Gilchrist R, Lane M and Thompson J. Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. *Hum Rep Update.* 2008;17:159-177.
- 13 Söderström-Anttila V, Salokorpi T, Pihlaja M et al. Obstetric and perinatal outcome and preliminary results of development of children born after in vitro maturation of oocytes. *Hum Reprod.* 2006;21:1508-13.

Komplikationer vid IVF

Pia Saldéen och Ann Thurin Kjellberg

I kontrast till de väl beskrivna riskerna i samband med graviditet efter IVF är de medicinska riskerna för kvinnan under IVF-behandling inte lika väl studerade. De flesta data bygger på registerstudier och fallbeskrivningar där man rapporterat incidensen av komplikationer i samband med IVF behandling och beskrivningar av ovanliga men allvarliga komplikationer. Komplikationerna för den IVF-behandlade kvinnan är relaterade till hormonstimuleringen, äggaspirationsproceduren och till graviditeten.

Ovariellt överstimuleringsyndrom (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Bakgrund

OHSS är en potentiellt allvarlig iatrogen komplikation efter IVF-behandling hos i övrigt friska kvinnor. Många författare har diskuterat syndromets etiologi, men orsaken är ännu inte känd (1). Det tycks röra sig om en systemsjukdom som orsakas av vasoaktiva produkter vilka utsöndras av stimulerade ovarier och som leder till ökad kapillär permeabilitet och läckage av vätska från blodbanan. Detta i sin tur resulterar i intravaskulär dehydrering och vätskesamling i buken och ibland även i pleura eller pericard. Nyare forskningsrön

tyder på att tillståndet induceras av frisättning av en tillväxtfaktor, "vascular endothelial growth factor" (VEGF), och i framtiden kanske kausal terapi kan vara möjlig (2a,b). Vid allvarliga fall finns en tendens till utveckling av trombos, njur- och leversvikt samt andningsproblem (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Den sanna incidensen av mortalitet i OHSS är inte känd, och möjligen underrapporterad, men dödsfall är sällsynta. Exempel på rapporterade orsaker till dödsfall är ARDS (2 fall), cerebral infarkt (två fall) och hepatorenal svikt hos en kvinna med tidigare känd hepatit (1 fall) (3).

Incidens av OHSS

Milda former av OHSS är vanligt efter IVF-behandling och kan beroende på definitionen förekomma i upp till 33% av cyklerna. Måttlig eller allvarlig OHSS inträffar vid 3-8% av cyklerna (3).

Gradering av OHSS

Handläggningen av OHSS baseras på hur allvarligt tillståndet är. Detta kan ändras över tid, t.ex. kan en initialt mild OHSS övergå i en allvarlig form någon vecka senare. Tidig debut av OHSS (inom 9 dagar från hCG-injektionen) beror sannolikt på ovarialsvaret och sent insättande OHSS, som debuterar >9 dagar efter hCG, reflekterar endogent hCG från en tidig graviditet (3).

Klassificering av OHSS

Modifierat efter Mathur (4).

Mild OHSS:

- bukspänning
- lindrig buksmärta
- obetydlig ascites

Måttlig OHSS:

- måttlig buksmärta
- illamående, kräkningar och/eller diarré
- påtaglig ascites

Allvarlig OHSS:

- klinisk ascites
- dyspné
- hydrothorax ev
- oliguri
- hemokcentration (EVF > 45%, < 55%)
- hypoproteinemi

Kritisk OHSS

- uttalad ascites,
- uttalad hydrothorax
- EVF > 55 %
- LPK > 25000/ml
- njursvikt
- ARDS
- tromboembolism
- leversvikt
- DIC med multipel organsvikt

Ovarialstorlek ingår inte i graderingen. Det finns vid OHSS ingen direkt korrelation mellan ovarialförstoring och sjukdomsförlopp.

Risikfaktorer

Innan behandling påbörjas ska risken för OHSS alltid värderas. En speciell riskgrupp utgörs av unga kvinnor med multifollikulära ovarier (> 10 antralfolliklar per sida), med eller utan PCOS. Under pågående behandling kan ökad risk för OHSS befaras vid multipel follikeltillväxt eller vid höga och snabbt stigande s-östradiolvärden. Tillståndet manifesteras först om ovulationsinduktion med hCG/LH givits. Gravitetet och särskilt flerbörd ger också ökad risk för OHSS (5).

Förebyggande åtgärder

För patienter med ökad risk att utveckla OHSS bör en försiktig stimulering syftande till rekrytering av få folliklar genomföras. Det är angeläget med tät monitorering och vid behov reducering av gonadotropindosen. Avbrytande av cykeln bör övervägas vid tillväxt av alltför många folliklar. Det enda säkra sättet att undvika manifestering av OHSS är att avstå från hCG-injektion. Så kallad coasting kan vara ett alternativ. Tillförseln av gonadotropiner avslutas då medan GnRH-agonist/antagonist ges i ytterligare några dagar, varefter hCG/LH ges. Totalfrys, dvs. att avstå från embryotransfer och i stället frysa ned embryon, bör övervägas när risk för måttlig eller allvarlig OHSS föreligger. Därmed elimineras risken för graviditetsinducerad OHSS. Progesteron ges som lutealfasstöd vid OHSS-risk medan hCG bör undvikas (1). IVF-behandling i antagonistcykel tycks minska risken för OHSS och ersättande av hCG-injektionen med GnRH-agonist med utnyttjande av "flair up-effekten" förefaller reducera OHSS-risken ytterligare (6).

Behandling av OHSS

Poliklinisk handläggning

Alla fall av mild OHSS och flertalet av måttlig OHSS kan handläggas polikliniskt. Lämplig smärtlindring är paracetamol. NSAID-preparat bör undvikas eftersom de kan orsaka minskning av njurfunktionen. Patienten ska släcka sin törst men inte anmodas dricka extra mycket. Hon bör vidare undvika extrem fysisk ansträngning och samlag för att minska risken för blödning eller torsion av ovarierna. Sjukskrivning behövs oftast inte vid mild OHSS men bör övervägas vid måttlig. Vid måttlig OHSS bör täta kontroller erbjudas.

Vid måttlig OHSS kompletteras den kliniska undersökningen med följande akutprover: Hb, EVF, LPK, TPK, CRP, s-albumin, koagulationsprover, s-kreatinin, elektrolyter och leverstatus. Vid väsentligen normala prover och cirkulatoriskt opåverkad patient kan hand-

läggningen ske poliklinisk om inte behov av symptomlindring kräver inläggning. I vissa fall behövs poliklinisk buktappning för symptomlindring. Återbesök inom 2-3 dagar och sjuk-skrivning bör erbjudas. Trombosprofylax med lågmolekylärt heparin (Fragmin) bör övervägas (7).

Inläggningsfall

Fall med måttlig OHSS med uttalade symptom, avvikelser i provsvar eller med behov av smärtlindring samt alla fall av allvarlig eller kritisk OHSS motiverar inläggning. På vårdavdelningen görs daglig kontroll av vikt, buk-omfång samt ovan nämnda laboratorieprover tills tillståndet vänt. Det är angeläget att kontrollera vätskebalansen. Parenteral vätsketillförsel med kristalloida lösningar med eventuell korrigering av elektrolyter, framför allt natrium ska ges. Total vätsketillförsel bör uppgå till 2-3 liter/dygn, inklusive dryck. Urinproduktion <1000 ml/dygn eller en persisterande positiv vätskebalans ska föranleda intensifierade korrigerande åtgärder. Diuretika ska endast användas vid risk för anuri. Antiemetika ges vid behov.

Trombosprofylax ska alltid ges till ineliggande patienter. Hur länge trombosprofylaxen ska fortgå diskuteras, men den bör fortsätta i minst 10 dagar och eventuellt i 12 veckor eller mer vid graviditet, även om patienten dessförinnan blir utskriven (7). Har patienten dyspné och nedsatt andningsljud/perkutorisk dämpning ska lungröntgen göras. Pleuravätska är inte ovanligt vid allvarligare fall av OHSS. Vid misstanke om lungemboli eller hydroperikardium görs spiral CT/ultraljud hjärta samt EKG. Tromboser ses vid OHSS även i övre delen av kroppen, t.ex. vena jugularis.

Flertalet patienter behöver symptomlindring med ascitestappning en eller flera gånger transvaginalt eller med kvarliggande dränage transabdominellt. Föreligger persisterande hemokonzentration och intorkning samt sjunkande s-albuminnivåer hos patienter med allvarlig OHSS kan de behöva behandling med kolloider. Kritisk OHSS kräver

individuell handläggning i samråd med anesthesi/IVA-läkare och eventuellt andra specialister. Flertalet av dessa sällsynta fall kräver IVA-vård under någon period (3,8).

Hormonstimuleringen

Biverkningar i form av lokala reaktioner i anslutning till injektionsstället kan förekomma. Genom hormonstimulering inför en IVF-behandling kan ovarierna förstoras 2-5 ggr sin normala storlek och ovarialförstoringen ökar risken för torsion. I retrospektiva studier har torsionsincidensen efter IVF behandling varierat mellan 0,08% - 0,13% (9). Risken för torsion ökar vid OHSS och graviditet och har rapporterats hos 16% av kvinnor med OHSS och pågående graviditet (10). I cykler med OHSS utan graviditet var torsionsfrekvensen 2,3%. En eventuellt ökad cancerrisk efter hormonstimulering och/eller IVF-behandling har diskuterats men det finns idag inga belägg för en riskökning (11-12). Det finns inte heller någon ökad risk för tidigare menopaus efter ovarialstimulering och IVF.

Äggaspirationen

Äggaspirationen utförs i regel som en ultraljudsledd transvaginal punktion av folliklarna. Metoden som först beskrevs av Matts Wikland och medarbetare, är ett relativt säkert och enkelt ingrepp som vanligen utförs under "conscious sedation", en måttlig sedering med en kombination av intravenösa opiater för analgesi och benzodiazepin för anxiolys (13). Ofta läggs även lokalanalgesi i vaginaltoppen. Riskerna är framförallt relaterade till att sederingen blir för djup med effekter som hypoventilation, hypoxi, hjärtarytmi och aspiration.

Användandet av vaginalt ultraljud innebär att man får en klar bild av äggstockarna, närliggande kärl och tarmslyngor, varför accidentell punktion av andra strukturer än folliklarna i samband med äggtagning är mycket ovanligt. Från registerstudier har man konstaterat att frekvensen allvarliga komplikationer

vid äggaspiration totalt sett är mindre än 1% (9, 14-18). Även om proceduren utförs korrekt förekommer dock komplikationer med accidentell punktion av tarm, uretär eller iliacakärl. För läkare som inte sysslar med IVF är det viktigt att känna till vilka komplikationer som kan inträffa och överväga dessa som differentialdiagnoser vid akuta buksymptom efter IVF.

Intraabdominell blödning som en följd av själva follikelpunktionen eller punktion av en ovarialven har i retrospektiva studier rapporterats inträffa i < 1/1000 punktioner (16-18). En intraabdominell blödning kan i allmänhet visualiseras med vaginalt ultraljud som en vätskeansamling i fossa Douglasi och kvinnan får då kvarstanna för observation. Blödning kan även inträffa under det första dygnet postoperativt och laparoskopi eller laparotomi med dränering och hemostas kan då behöva tillgripas. För att minska risken för denna typ av blödning är det viktigt att försöka punktera ovariet så få gånger som möjligt. En mindre allvarlig, vanligare komplikation är blödning från punktionsställen i vaginalväggen som har rapporterats i 2,8- 8,6% (14,19). Det behandlas effektivt med kompression under några minuter, men blodstillning med diatermi eller suturering kan i sällsynta fall behövas.

Risken för postoperativ infektion och/eller abscessutveckling i lilla bäckenet efter äggaspiration är generellt mycket liten (< 1%) med eller utan antibiotikaprofylax (9,14,17-18). Det råder ingen konsensus om antibiotikaprofylax. I Sverige brukar antibiotika inte ges rutinmässigt, men kvinnor med ökad infektionsrisk, t.ex. de med endometriom eller tidigare infektion i lilla bäckenet, får ibland infektionsprofylax. En infektion kan ge kliniska symtom inom ett par dagar efter äggaspirationen, medan klinisk manifestation av en abscess i lilla bäckenet kan dröja flera veckor efter ingreppet. Rutinmässigt utförs preoperativ vaginaltvätt med steril koksaltlösning. Klorhexidinsprit och jodhaltiga lösningar ska inte användas p.g.a. risken för kontamination och toxisk påverkan på oocyterna.

Att punktera vaginalväggen så få gånger som möjligt är förmodligen den viktigaste infektionsförebyggande åtgärden.

Referenser

1. Delvigne A and Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update*. 2002;8: 559-577.
- 2a. Busso C, Garcia-Velasco J, Gomez R et al. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Prevention of OHSS – dopaminagonists. *Reprod Biomed Online* 2009;19:43-51.
- 2b. Busso C, Fernández-Sánchez M, García-Velasco JA, et al. The non-ergot derived dopamine agonist quinagolide in prevention of early ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum Reprod*. 2010;25:995-1004.
3. Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), Green Top Guideline No 5, 2006.
4. Mathur R, Evboumwan I, Jenkins J. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Current Obstet Gynaecol*. 2005;15:132-8.
5. Fertility. NICE Clinical Guideline, RCOG Press 2004, pp 104-106.
6. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010 April 21. [Epub ahead of print]
7. Chan WS. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21: 207-18.
8. Delvigne A, and Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update*. 2003;9: 77-96.
9. Roest J, Mous HV, Zeilmaker GH et al. The incidence of major clinical complications in a Dutch transport IVF programme. *Hum Reprod Update*. 1996;2:345-53.
10. Mashiach S, Bider D, Moran O et al. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. *Fertil Steril*. 1990;53:76-80.
11. Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002;77:324-7.
12. Källén B, Finnström O, Nygren KG et al. In vitro fertilization in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG*. 2005; 112;1529-1535.
13. Wikland M, Enk L, Hamberger L et al. Transvesical and transvaginal approaches for the aspiration of follicles by the use of ultrasound. *Ann N Y Acad Sci*. 1985;442;182-94.
14. Bennett SJ, Waterstone JJ, Cheng WC et al. Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures. *J Assist Reprod Genet*. 1993;10:72-7.
15. Bodri D, Guillén JJ, Polo A et al. Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4052 oocyte donor cycles. *Reprod Med Online* 2008;17;237-43.
16. Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg G et al. Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 1993;59;1313-15.
17. Tureck RW, García CR, Blasco L et al. Perioperative complications arising after transvaginal oocyte retrieval. *Obstet Gynecol*. 1993;81;590-3.
18. Govaerts I, Devreker F, Delbaere A et al. Short-term medical complications of 1500 oocyte retrievals for in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;77:239-43.
19. Ludwig AK, Glawatz M, Griesinger G et al. Perioperative and post-operative complications of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval: prospective study of > 1000 oocyte retrievals. *Hum Reprod*. 2006;21:3235-40.

Insemination med makespermier

Arthur Aanesen

Intrauterin insemination (IUI) med eller utan ovulationsstimulering kan vara lämplig behandling för par med oförklarad barnlöshet eller lätt manlig faktor. Gruppen oförklarad infertila kan ha god prognos även utan intervention. Jämförande studier mellan IUI i kombination med ovarialstimulering versus expektans är få, men indikerar att expektans kan vara ett acceptabelt alternativ till IUI i stimulerad cykel (1-2), (begränsat vetenskapligt underlag). Sannolikt kan dock tiden till graviditet förkortas med intervention. Beslut om behandling bör ta hänsyn till faktorer som parets önskemål, ålder och ekonomi i relation till behandlingens effektivitet. Principen för behandling är att optimera tidpunkten för spermier att nå fram till ägget. Spermapreparation inför insemination kan reducera eller eliminera smittriskerna för horisontell smitta från man till kvinna för par där mannen är bärare av t.ex. HIV eller hepatit B eller C. Medicinska risker som överstimulering och flerbörd måste beaktas vid val av terapi och vägas mot behandlingens effektivitet jämfört med alternativ som expektans eller IVF. Ur parets perspektiv kan inseminationsbehandling representera en önskad minimal intervention. Potentiell fördröjning av mer effektiva behandlingar ställer dock krav på informationen till paren innan val av behandling. Följande genomgång ger en bild av dagens kunskapsläge.

Insemination och cervixfaktor

Enbart ett fåtal av det totala antalet ejakulerade spermier i vagina når fram till övre delen

av livmoder och äggledare. Cervixsekretet ändras under menstruationscykeln och påverkas av östrogen- och progesteronnivån. Cervixsekretet som potentiellt negativ faktor för spermietransport ledde till utvecklingen av postcoitaltestet (PCT) som blev beslutsunderlag för behandling av "cervixfaktor" med IUI. I studier där PCT ingår som rutinundersökning i fertilitetsutredningen förekommer cervixfaktor som bidragande orsak till subfertilitet hos 5% av paren. En systematisk genomgång av randomiserade studier från 2007 gav inget stöd för insemination som behandling för "cervixfaktor" bedömd enligt PCT. Få studier ingår i metaanalysen och kvaliteten på studierna är varierande (3). PCT bör inte ingå i rutinutredningen av ofrivillig barnlöshet på grund av sitt låga prediktiva värde (4).

Insemination och oförklarad infertilitet

Andelen par med diagnosen oförklarad infertilitet varierar mellan 8 och 28% i olika studier (4). Ett flertal RCT har publicerats där IUI har studerats med och utan tillägg av ovariell hyperstimulering. En metaanalys från 2006 delade in RCT i följande grupper som var tillräckligt stora för att kunna ge riktlinjer för behandling (5):

IUI i stimulerad cykel vs "Timed Intercourse" (TI) i stimulerad cykel.

Signifikant fler graviditeter uppkom i gruppen där IUI kombinerades med ovulationsstimulering jämfört med TI kombinerat med ovulationsstimulering (starkt vetenskapligt

underlag). Metaanalysen omfattade studier från en till fem cykler och gav en odds ratio (OR) på 1,68 till fördel för IUI i stimulerad cykel. Både stimulering med gonadotropiner och clomifencitrat ingick i gruppen med ovariell hyperstimulering

IUI i naturlig cykel vs IUI i kombination med ovariell hyperstimulering

Signifikant fler graviditeter uppstod i gruppen där IUI kombinerades med ovulationsstimulering (starkt vetenskapligt underlag). Bristande information om förekomst av flerbörd, missfallsfrekvens och förekomst av ovariellt överstimulerings syndrom (OHSS) måste dock beaktas.

Anti-östrogener (clomifencitrat/ tamoxifen) vs gonadotropiner

En separat studie av fem RCT som jämförde stimulering med anti-östrogener versus gonadotropiner inför IUI genomfördes i samband med publikationen av Clinical Guidelines (4). Ingen skillnad observerades mellan grupperna avseende födda barn per par, missfalls- eller flerbördsfrekvens. Graviditetsfrekvensen per par var dock signifikant lägre i gruppen som behandlats med anti-östrogener (starkt vetenskapligt underlag).

Insemination och manlig faktor

Diagnosen manlig faktor räknas som bidragande orsak till infertilitet i upp till 50% av par som söker med fertilitetsproblem. Förändringarna som manifesterar sig i spermaprovet omfattar oligo-, asteno- eller teratozoospermi. Värdet av det nativa spermaprovet som prediktor för fertilitet är relativt lågt, och i studier har antal motila spermier efter preparation varit en bättre indikator för fertilitet. En genomgång av flera RCT visar framför allt en brist på studier med tillfredställande design och power. I en systematisk genomgång från 2007 konkluderar författarna att resultatet av insemination i ostimulerad cykel inte skiljer

sig från det efter TI i ostimulerad cykel för par med mild manlig faktor (6), (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

En subanalys med ett mer homogent patientmaterial indikerade dock i samma systematiska översikt en ökad graviditetsfrekvens efter IUI med ovarialstimulering med OR 3,45 (1,14-10,42). Andra evidensbaserade guide lines har publicerats med rekommendationen att par med mild manlig faktor bör erbjudas upp till sex inseminationscykler. P.g.a. risken för flerbörd rekommenderades att avstå från ovarialstimulering i samband med inseminationerna (4).

Insemination och Endometrios

Patientgruppen med minimal/mild endometrios inkluderas ofta i gruppen ”oförklarad infertilitet” i flera studier. Få studier har fokuserat specifikt på patienter diagnostiserade med endometrios som behandlats med insemination. Kliniska guidelines med stöd i fem studier rekommenderade insemination kombinerad med gonadotropinstimulering för denna patientgrupp (4), (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Spermiepreparation

Spermiepreparationstekniker inför assisterad befruktning syftar till att separera spermier med normal form och motilitet från sädesvätskan. Vita blodkroppar, döda spermier och bakterier i ejakulatet kan producera fria syreradikaler som kan skada spermier och försämra deras förmåga att fertilisera ägget. Spermiepreparation inför insemination kan utföras med varierande medier och tekniker. Mest använd är så kallad swim up-preparation, men även centrifugering genom gradienter och filtreringstekniker används. En systematisk genomgång av studier med olika separations-tekniker publicerades 2007 (7). Få RCT av hög kvalitet är publicerade, och ingen preparationsteknik har visats ge högre graviditetsfrekvens än någon annan.

En eller två inseminationer

I en systematisk genomgång av RCT jämfördes en eller två inseminationer i samma cykel. Ingen skillnad i graviditetsfrekvens kunde påvisas (4), (starkt vetenskapligt underlag). I de senast publicerade metaanalyserna från 2003 och 2009 drogs slutsatsen att dubbla inseminationer i samma cykel inte ger ökad chans till graviditet eller barn (8-9).

Val av kateter och inseminationsvolym

En systematisk genomgång av RCT som jämförde styva inseminationskatetrar med mjuka genomfördes 2006 (10). Patienternas obehag var större med de styva katetrarna men det var tekniskt svårare att genomföra proceduren med de mjuka katetrarna. Ingen skillnad i graviditetsfrekvens eller levande födda barn per behandlingscykel observerades (starkt vetenskapligt underlag).

Vid IUI deponeras preparerade spermier i uterus. En vanlig inseminationsvolym är 0,5 ml. Tubargenomspolning med större volym gör att spermier hamnar i äggledarna. Cervix ockluderas då för att förhindra reflux. Den volym av preparerade spermier som studerats i systematiska genomgångar är 4 ml. En meta-analys har inte kunnat ge vägledning avseende val av behandlingsmetod IUI eller tubargenomspolning (11).

Referenser

1. Deaton, J.L., et al., A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril.* 1990;54:1083-8.
2. Steures, P., et al., Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomized clinical trial. *Lancet.* 2006;368:216-21.
3. Helmerhorst, F.M., et al., Intra-uterine insemination versus timed intercourse for cervical hostility in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(4): p. CD002809.
4. Moody, J., ed. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health ed. Clinical Guideline, ed. J. Moody. 2004, RCOG Press: London.
5. Verhulst, S.M., et al., Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. CD001838.
6. Bendsorp, A.J., et al., Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): p. CD000360.
7. Boomsma, C.M., et al., Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): p. CD004507.
8. Cantineau, A.E., M.J. Heineman, and B.J. Cohlen, Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(1): p. CD003854.
9. Polyzos, N.P, Tzioras S, Mauri D, Tatsioni A. Double versus single intrauterine insemination for unexplained infertility: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 2009 [Epub ahead of print]
10. Abou-Setta, A.M., et al., Intrauterine insemination catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2006;21:1961-7.
11. Cantineau, A.E., B.J. Cohlen, and M.J. Heineman, Intra-uterine insemination versus fallopian tube sperm perfusion for non-tubal infertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): p. CD001502.

Manlig infertilitet

Göran Westlander och Claes Gottlieb

Spermaprovet ger en viss uppfattning om mannens befruktningförmåga men en säker korrelation mellan de olika analyserade parametrarna i spermaprovet och möjligheten att få ett biologiskt barn finns inte (1). Se vidare kapitlet Utredning. Analysmetoden bygger på en till dels subjektiv bedömning i ljusmikroskop varför inter- och intralaboratorie-variationerna kan vara stora. Variationen mellan olika ejakulat från en och samme man kan vara stor (2). Vid avvikelser i spermaprovet kan orsaken ofta inte påvisas. Det finns vissa livsstilsfaktorer som visats påverka spermaprovs-kvaliteten; rökning, högt BMI, värmeexposition, vissa lösningsmedel och hormoner.

Behandling av män med avvikelser i spermaprovet

Ändring av livsstilsfaktorer

Rökstopp. Rökning leder till lägre spermieantal och försämrad spermimorfologi (3), en ökad risk för aneuploidi (4) och DNA-fragmentering i spermerna (5). Hur ett rökstopp reverserar denna förändring är inte studerat.

Kroppsviktsjustering. Ett högt BMI kan reducera spermaprovparametrar och fertilitet. Mekanismen kan vara en ökad temperatur i scrotum och hormonella förändringar som delvis tillskrives högre östrogennivåer (6).

Reducerad värmeexposition. Spermerna bildas i en miljö som håller en temperatur om 34-35 grader C. Varma bad och långvarigt sittande på varmt underlag reducerar såväl spermiekvalitet, funktion hos tubuli som fertiliteten (7).

Förändring av omgivningsfaktorer. PCB, pesticider och vissa tungmetaller har visats nedsätta den manliga fertiliteten (8).

Androgendopning kan leda till oligozoospermi och t.o.m. till azoospermi. Vid misstanke om androgenmissbruk ska detta utredas.

Operation av varicocele

Varicocele utgörs av åderbräck i scrotalvener. Tillståndet kan ge en ökad temperatur runt testis och därmed utöva negativ effekt på spermieproduktionen. Trots många studier av effekten på fertiliteten av varicoceleoperation råder ännu ingen konsensus. Samtliga analyserade spermieparametrar förefaller förbättras men chansen för graviditet ökar inte (9).

Hormonbehandling

Hypogonadotrop hypogonadism såsom vid t.ex. Kallmans syndrom med azoospermi eller grav oligozoospermi kan ofta framgångsrikt behandlas med LH/hCG kombinerat med FSH. Dosrekommendation är ofta 1500 E hCG kombinerat med 75-150 E FSH 2-3 gånger per vecka. Prediktiva faktorer för spermieproduktionen är testisvolym, BMI och grad av sekundär könsutveckling (10).

Antibiotikabehandling

Det har spekulerats huruvida behandling av infektion eller andra inflammatoriska tillstånd i mannens genitalia skulle kunna förbättra spermieuttömningen eller spermieaktiviteten. Bekräftande studier finns inte.

IVF/ICSI

Vid uttalade avvikelser i spermaprovet blir behandlingen ofta IVF/ICSI. Huruvida standard-IVF eller ICSI ska genomföras avgörs ofta med ett s.k. preparationstest. Exempel på sådana kan vara gradientcentrifugering alternativt "swim up-preparation". Resultatet från denna preparation är metodberoende och "cut off"-gränser för beslut om ICSI varierar mellan kliniker.

Varia

Spermaprover från infertila män innehåller fler spermier med DNA-fragmentering jämfört med fertila män. Ju fler avvikelser i spermaprovet, desto fler spermier med DNA-fragmentering upptäcks (11). Resultat av DNA-fragmenteringsanalys korrelerar dock inte till utfallet vid IVF/ICSI (12). Analysen görs inte rutinmässigt och mer data om metod och implikationer behövs.

Hos män med ett lågt antal spermier/azoospermi förekommer i ökad utsträckning avsaknad av en liten del av Y-kromosomen (mikrodeletion). Deletionerna sitter på Y-kromosomens långa arm och hittas oftast i den s.k. AZF-regionen vilken i sin tur delas upp i tre åtskilda subregioner AZFa, AZFb och AZFc. Det område som oftast innehåller deletioner är DAZ-genen (deleted in azoospermia) vilken återfinns i AZFc regionen. Avsaknad av de två förra (AZFa och AZFb) regionerna är troligen inte förenlig med spermieproduktion och kan möjligen användas i prediktivt syfte. Vid deletioner i AZFc kan spermatogenes förekomma och spermier kan utvinnas för ICSI med TESA/TESE (13).

Karyotypering av mannen rekommenderas vid azoospermi och grav oligozoospermi (<5 miljoner spermier/ml och totalt 10 miljoner spermier) då en ökad andel kromosomavvikelser såsom könskromosomavvikelser och translokationer förekommer i denna grupp (14). Resultatet av analysen kan föranleda genetisk rådgivning, TESA/TESE eller förslag till alternativt såsom donatorinsemination eller adoption.

Azoospermi

Azoospermi definieras som frånvaro av spermier i ejakulatet vid åtminstone två spermaprovsanalyser utförda efter standardprotokoll (15). Kontrollprov är av värde då man i 5% kunnat påvisa spermier i sädesvätskan vid upprepat prov, d.v.s. oligozoospermi (15).

Prevalens och klassifikation

Hos 8% av ofruktsamma män föreligger azoospermi vilket motsvarar 1% av den manliga befolkningen (15). Det finns tre huvudgrupper beroende på vilken nivå defekten finns; pre-testikulär, testikulär och post-testikulär azoospermi. Post-testikulär azoospermi uppdelas vidare i en obstruktiv grupp (hinder i utförsångar) samt en dysfunktionell grupp beroende på ejakulationsstörning eller retrograd ejakulation.

Orsaker

1. Pre-testikulär azoospermi

Hypogonadotrop hypogonadism

2. Testikulär azoospermi

- kryptorkism
- malign sjukdom; kirurgi, kemoterapi, strålbehandling
- lokalt trauma
- orkit
- kromosomavvikelse
- okänd genes

Post-testikulär azoospermi

A. Obstruktiv azoospermi

Kongenital; Cystisk Fibros, CBAVD
Förvärd; epididymit, lokalt trauma, bäckenkirurgi, sterilisering, okänd genes

B. Dysfunktionell aspermi/azoospermi

Erektill dysfunktion
Anejakulation
Retrograd ejakulation; spinal lesion, perifer neuropati

ad1. Pre-testikulär azoospermi

Hypogonadotrop hypogonadism. Bristfällig sekretion av gonadotropin-releasing hormone (GnRH) i hypotalamus med omätbara eller mycket låga serumnivåer av FSH och LH. I denna grupp finner man män med Kallmanns syndrom (hypogonadotrop hypogonadism + anosmi).

Behandling: Gonadotropiner eller GnRH pulsatilt.

ad2. Testikulär azoospermi (non-obstruktiv azoospermi – NOA)

Hypergonadotrop hypogonadism. Innebär nedsatt eller helt utebliven spermatogenes.

Orsaker:

Retentio testis:

Prevalens 1% hos alla vuxna män. Tillståndet orsakar infertilitet i 50% av män med ensidigt och 75% av män med dubbelsidigt engagemang (16). Risken för utveckling av testikelcancer är hos dessa män förhöjd 5-10 gånger (17).

Orkit:

Utvecklas i ca 25% av de fall som drabbas av postpubertal parotit.

Genetiska avvikelser:

Könskromosomavvikelser är mest förekommande och den vanligaste varianten är Klinefelters syndrom (47XXY), vilket upptäcks i upp till 10% hos män med NOA.

ad3. Post-testikulär azoospermi

Denna grupp är normogonadotrop med normal spermatogenes men med en obstruktion i utförsångarna. Denna kan vara medfödd eller förvärvad. Män med cystisk fibros (CF) har en medfödd missbildning eller avsaknad av vas deferens (CBAVD). Exempel på förvärvade hinder kan vara sterilisering, genitalt trauma eller genital infektion såsom epididymit.

Utredning vid azoospermi

Kliniska undersökningar

Noggrann undersökning av genitalia där testiklarnas position, konsistens och storlek noteras. Testikelstorlek kan bestämmas palpatoriskt med ”radband” (Prader orkidometer) alternativt med ultraljud. Risken för testikel-tumör är förhöjd hos män med NOA och kan uteslutas med hjälp av ultraljudsundersökning. Undersökning bör också inkludera en bedömning av kropps-konstitution och manligt habitus.

Laboratorieanalyser

- infektionsscreening för hiv, HTLV I och II, Hepatit B och C samt syfilis utförs enligt Socialstyrelsens riktlinjer både med tanke på spridning av smitta vid behandling och inför eventuell frysning av gameter och embryon.
- FSH, LH, testosteron och SHBG i serum är av stort diagnostiskt värde.
- karyotyp bör analyseras hos alla män med testikulär azoospermi (NOA) på grund av ökad risk för kromosomavvikelse (5-10%), (14).
- Y-deletionsanalys kan i vissa fall ge prognostisk vägledning beträffande sannolikheten att påträffa spermier vid testikelbiopsi och även värdera risken för eventuell vertikal transmission av dessa deletioner till manlig avkomma. Analysen utförs idag inte rutinmässigt på svenska IVF-kliniker (14).

Tolkning av undersöknings- och provresultat

Normalt FSH och normal testikelvolym talar för obstruktiv azoospermi (OA). Förhöjt FSH och subnormal testikelstorlek talar för NOA. Förhöjda FSH-nivåer i blod exkluderar dock inte möjligheten för OA och ett normalt FSH utesluter inte heller NOA. Histopatologisk undersökning av testikelparenkym kan fastställa etiologisk huvudgrupp. Biokemiska markörer i seminalplasma kan inte säkert skilja mellan OA och NOA.

Behandling vid azoospermi

Kirurgisk intervention hos män med azoospermi

Introduktionen av ICSI 1992 har revolutionerat behandlingen av manlig infertilitet. Detta medförde att spermier från antingen ejakulat, bitestiklar eller testiklar kunde användas för mikroinjektion in i äggets cytoplasma.

Obstruktiv azoospermi (OA)

Här föreligger normal spermatogenes och sannolikheten att finna spermier med kirurgisk intervention ligger kring 100%.

Metoder:

- **MESA** (mikrokirurgisk epididymal spermieaspiration)
Med mikrokirurgisk teknik friläggs bitestikelns sädeskanaler och spermieinnehållande vätska kan aspireras. Ingreppet utförs alltmest sällan, kräver oftast narkos och förutsätter kirurgisk träning med avancerad utrustning.
- **PESA** (perkutan epididymal spermieaspiration)
Mindre invasivt ingrepp och tekniskt enklare jämfört med MESA. Med en tunn nål punkteras bitestikeln och ett undertryck anläggs. Bitestikelvätska innehållande spermier uppsamlas och omhändertas. Ingreppet som utförs polikliniskt i lokalanalgesi vållar minimalt obehag för patienten.
- **TESA** (testikulär spermieaspiration)
Används då man inte lyckats aspirera spermier från bitestiklarna. Det kan vara fallet hos patienter med små eller svåråtkomliga bitestiklar, efter steriliseringsingrepp alternativt vid vas-epididymis-agenesi, förekommande vid CF och CBAVD. En nål införs under lokalbedövning intratestikulärt och ett undertryck appliceras som vid PESA. Nålen förflyttas solfjäderformat inom testikelparenkymet. Nålen avlägsnas från

testikeln och testikelvävnad/vätska tas om hand av laboratoriepersonal. Ett alternativ till TESA är att med biopsinål ta ett antal cylindriska testikelbiopsier från olika delar av testiklarna. Båda metoderna möjliggör kryopreservering av spermier och alla ingrepp sker i lokalbedövning, funikelblockad, eventuellt i kombination med opiater/benzodiazepiner iv.

Non-obstruktiv azoospermi (NOA)

I denna patientgrupp görs ofta ett diagnostiskt ingrepp, då sannolikheten att finna spermier endast ligger mellan 35-60% i olika studier (18). Vid NOA krävs testikulära ingrepp.

Möjliga behandlingsmetoder:

- **TESA/Perkutana nålbiopsier**
Enligt ovan.
- **Konventionell TESE (testikulär spermieextraktion).**
Fridissektion ned till testikelkapseln (tunica albuginea) där spridda öppna knivbiopsier tas. Alla ingrepp kan utföras i lokalbedövning. Ingreppet kräver ofta några dagars sjukskrivning.
- **Mikrokirurgisk TESE**
Detta är en nyare metod där man öppnar hela främre ytan av testikelkapseln och blottlägger stora ytor av testikelparenkymet. Med mikroskop identifierar man vidgade sädeskanaler, talande för spermieförekomst, och utför små riktade biopsier. Jämfört med konventionell TESE, där provtagningen är blind, minskas möjligen risken för blödningar och devaskulariserade områden i testikeln.

Störst chans att hitta spermier?

För att optimera chansen att finna spermier krävs att en metod används där gott om testikelvävnad fås, då utbytet med olika tekniker kan variera mellan olika patienter. Multipla punktioner/biopsier bör tas från varje testikel (18). Med TESE ökar sannolikheten

att finna spermier upp till 3-4 biopsier medan ytterligare biopsier är av tveksamt värde (18,19). Ingreppen bör alltid utföras bilateralt då spermieproduktion kan skilja sig mellan testiklarna. Förnyat ingrepp efter försök utan spermieutbyte bör inte rekommenderas då spermier återfanns i endast 10% av de fall tidigare ingrepp misslyckats (20). Man bör vänta minst 6 månader innan TESE upprepas för att spermatogenesen ska hinna återhämta sig (21). Sannolikheten att på nytt finna spermier är då 79-85% (20,22). TESA kan däremot upprepas redan efter ett par månader utan risk för försämrat spermieutbyte (23).

Ultraljud

Ultraljudsundersökning med färgdoppler har i ett fåtal studier använts för att identifiera kärlrika områden i testikeln för att om möjligt finna spermier vid nålbiopsi. Det finns ännu inget som tyder på att metoden skulle öka möjligheten att finna spermier vid fall av NOA.

Jämförelse mellan olika metoder

A. *Obstruktiv azoospermi*

Det föreligger inga skillnader i behandlingsresultat mellan PESA och TESA. En meta-analys innefattande 10 rapporter visade inga signifikanta skillnader i fertiliserings- eller graviditetsresultat mellan metoderna (24). Om spermier inte hittas vid PESA är det lämpligt att gå vidare med TESA.

B. *Non obstruktiv azoospermi*

En systematisk review (25) samt en Cochrane review (26) fann inga randomiserade kontrollerade studier där de olika metoderna jämförts beträffande spermieförekomst, komplikationer och antal födda barn. Observationsstudier har jämfört de olika metoderna. Resultaten varierar och någon överlägsen metod har inte påvisats (25-26). Nyligen publicerades en randomiserad kontrollerad studie där mikrokirurgisk TESE visade signifikant bättre resultat beträffande spermieförekomst jämfört med konventionell TESE. Metoden är dock dyrare och tekniskt mer komplicerad (27).

Risker

Bestående intratestikulär ärrbildning har diagnostiserats med ultraljud efter konventionell TESE (21), men inte efter nålbiopsier (28). Ärrvävnadens betydelse för patienten är inte klarlagd. Ingen av metoderna har vid uppföljning visat sig ge upphov till påverkan på hormonproduktion, testikelvolym eller utveckling av spermieantikroppar.

Prediktiva faktorer

Det finns ännu ingen bra klinisk parameter som kan förutse i vilka NOA-fall testikelaspiration/-extraktion resulterar i spermieförekomst. Alla män med NOA bör därför genomgå ett kirurgiskt ingrepp för påvisande av eventuell spermatogenes och därmed möjlighet till ICSI.

ICSI-resultat

Fertiliseringsgrad, embryoutveckling och implantationsgrad är jämförbara hos män med obstruktiv azoospermi där epididymala eller testikulära spermier använts för ICSI och män där ejakulerade spermier använts. ICSI med testikulära spermier från män med NOA visar i studier en något lägre fertiliserings- och implantationsgrad (29).

Kryopreservation av spermier

Vid obstruktiv azoospermi kan spermier från antingen bitestiklar eller testiklar frysas för senare bruk. Fertiliseringsgrad såväl som implantationsgrad är jämförbara med färska spermier. Motila tinade spermier ger signifikant bättre resultat än orörliga (30). Vid testikulär azoospermi (NOA) är kryopreservation av spermier också möjlig om antalet spermier inte är alltför lågt. Upptinade spermier ger jämförbara resultat med färska testikulära. Upptinade testikulära spermier bör vara motila. I annat fall rekommenderas ny färsk TESA/TESE inför ICSI (31).

Behandlingsalternativ till ICSI

Det finns möjlighet att kirurgiskt åtgärda post-testikulära hinder med vaso-epididymostomi (rekanalisering av sädesledare-bitestikel) alternativt vaso-vasostomi (rekanalisering inom sädesledaren). I studier med begränsat bevisvärde har återställande av fertiliteten efter manlig sterilisering varit prognostiskt mest gynnsam (32). Behandlingsresultaten efter vaso-epididymostomi är sämre och kräver större kirurgisk vana (33). Utveckling av spermieantikroppar är för spontan konception prognostiskt ogynnsamt och ökar med tiden efter operationen. Rekonstruktiv sädesledarkirurgi är idag lågprioriterad i svensk sjukvård och männen rekommenderas istället IVF/ICSI-behandling med kirurgiskt utvunna testikulära eller epididymala spermier.

Behandling av män med aspermi

Aspermi beror oftast på retrograd ejakulation. Spermier ejakuleras då in i urinblåsan p.g.a. störning av innervationen till de sfinktrar som ska styra sädesvätskan rätt.

Behandlingen utgjordes tidigare av tömning av urinblåsan efter ejakulation efter det att urinen alkaliserats med bikarbonat per os. I dag utgör PESA/TESA de bästa metoderna (se ovan).

En allvarlig erektions- och/eller ejakulationsstörning leder till aspermi. Problemet kan vara en av grundorsakerna till parets infertilitet, men det kan uppstå under fertilitetsutredning och -behandling. Spermier kan uppsamlas med hjälp av PESA/TESA. Samtalsbehandling kan vara aktuell. Såväl retrograd ejakulation som erektions- och ejakulationsstörning kan bero på trauma, neurologiska sjukdomar såsom MS, på diabetes och på farmaka.

SLUTSATSER

| | Vetenskapligt underlag |
|---|------------------------|
| Hos män med post-testikulär azoospermi ska spermier sökas från antingen bitestiklar eller testiklar. Hos män med testikulär azoospermi (NOA) endast från testiklarna. | starkt |
| Det finns ännu ingen klinisk parameter som kan prediktera pågående spermatogenes hos män med testikulär (non-obstruktiv) azoospermi. | måttligt starkt |
| Kirurgisk intervention är nödvändig för att utesluta spermatogenes och därmed avsaknad av möjlighet till biologiskt faderskap via ICSI. | starkt |
| För att optimera chansen att hitta spermier vid NOA bör multipla biopsier tas från båda testiklarna. | måttligt starkt |
| Ingen kirurgisk metod vid NOA är överlägsen den andra förutsatt att ingreppen ger adekvat utbyte av testikelvävnad. | måttligt starkt |
| Både spermier från bitestiklar och testiklar kan efter utvinning kryopreserveras för senare bruk. Endast motila upptinade spermier bör dock användas för ICSI. | måttligt starkt |

Referenser:

1. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2009.
2. World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction, 4th edition, 1999, Cambridge University Press, Cambridge.
3. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS et al. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod*. 2007;22:188-96.
4. Robbins WA, Elshahoff DA, Xun L et al. Effect of life style exposures on sperm aneuploidi. *Cytogenet Genome Res*. 2005;111:371-7
5. Sepaniak S, Forges T, Gerard H et al. The influence of cigarette smoking on human sperm quality and DNA fragmentation. *Toxicology*. 2006;223:54-60.
6. Sallmén M, Sandler DP, Hoppin JA et al. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology*. 2006;17:520-3.
7. Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality i humans. *Andrologia*. 2007;39:203-15.
8. Bretveld R, Brouwers M, Ebisch I et al. Influence of pesticides on male fertility. *Scand J Work Environ Health*. 2007;33:13-28.
9. Evers JLH, Collins JA, Clarke J. Surgery of embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane database Syst Rev*. 2009;(1):CD000479.
10. Warne DW, Decosterd G, Okada H et al. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 2009;92:594-604.
11. Moskovtsev SI, Willis J, White J, Mullen JB.. Sperm DNA Damage: Correlation to Severity of Semen Abnormalities. *Urology*. 2009;74:789-93.
12. Collins JA, Barnhart KT, Schlegel PN. Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization? *Fertil Steril*. 2008;89:823-31.
13. Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal micro deletions. *State of the art 2004*. *International J Androl*. 2004; 27:240-9.
14. McLachlan RI and O'Bryan MK. State of the art for genetic testing of infertile men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1013-24.
15. World Health Organisation :Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. Results of a World Health Organisation Multicentere Study. *Int. J. Andrology*. 1987; Suppl.7.
16. Kogan SJ. Fertility in cryptorchidism. An overview in 1987. *Eur J Pediatr*. 1987;146 Suppl 2:S21-4.
17. Diekmann KP o Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features, *Int J Cancer*. 1999; 83:815-822.
18. Hauser R, Botchan A, Amit A et al. Multiple testicular sampling in NOA- is it necessary? *Hum Reprod*. 1998;13: 3081-5.
19. Amer M, Hagggar SE, Moustafa T et al. Testicular sperm extraction; impact of testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optimal time for repetition. *Hum Reprod*. 1999;14:3030-4.
20. Friedler S, Raziel A, Schachter M et al. Outcome of first and repeated testicular sperm extraction and ICSI in patients with NOA. *Hum Reprod*. 2002;17: 2356-61.
21. Schlegel and Su Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod*. 1997;12: 1688-92.
22. Verneave V, Verheyen G, Goossens A et al. How successful is repeated testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod*. 2006; 21:1551-4.
23. Westlander G, Rosenlund B, Söderlund B, Wood M, Bergh C. Sperm retrieval, Fertilization, and Pregnancy Outcome in Repeated Testicular Sperm Aspiration. *J Assist Reprod Genet*. 2001;18:171-7.
24. Nicopoulos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA et al. Use of surgical sperm in azoospermic men: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2004; 82: 691-701.
25. Donoso P, Tournaye H, Devroey P. (2007). Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007;13:539-49.
26. Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP et al. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007.
27. Colpi GM, Colpi EM, Piediferro G et al. Micosurgical TESE versus conventional TESE for ICSI in NOA: a randomized controlled study. *Reprod Biomed Online*. 2009;18: 315-9.
28. Westlander G, Ekerhovd E, Granberg S et al. Serial ultrasonography, hormonal profile and antisperm antibody response after testicular sperm aspiration (TESA). *Hum Reprod*. 2001;16:2621-27.
29. Verneave V, Tournaye H, Osmanagaoglu K et al. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with non obstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Ferti. Steril*. 2003;79:529-533.
30. Wood S, Thomas K, Schnauffer K et al. Reproductive potential of fresh and cryopreserved epididymal and testicular spermatozoa in consecutive ICSI cycles in the same patients. *Fertil Steril*. 2002; 77:1162-1166.

31. Verheyen G, Vernaev V, Van Landuyt L et al. Should diagnostic sperm retrieval followed by cryopreservation for later ICSI be the procedure of choice for all patients with NOA? *Hum Reprod.* 2004;19:2822-30.
32. Bolduc S, Fischer MA, Deceuninck G et al. Factors predicting overall success: a review of 747 microsurgical vasovasostomies. *Can Urol Assoc. J.* 2007;1:388-94.
33. Fogdestam I and Fall M. Microsurgical epididymovasostomy in treatment of occlusive azoospermia. *Fertil Steril.* 1986;46:925-9.

Gametdonation

Margareta Fridström och Claes Gottlieb

Den första graviditeten efter oocytdonation rapporterades 1983 av Alan Trounson och medarbetare (1). Tjugo år senare blev behandling med donerade oocyter möjlig i Sverige. Svenska par hade då under många år rest utomlands för äggdonation. Våren 2002 beslutade Sveriges Riksdag att från och med år 2003 tillåta oocytdonation på kliniker som bedriver läkarutbildning. Donatorinsemination finns beskrivet redan i slutet av 1800-talet och skedde oreglerat till 1985 då verksamheten för första gången blev reglerad i lag. Denna innebär bl.a. att det måste finnas ett informerat samtycke från partnern till recipienten och att barnet i mogen ålder gavs rätt att få identifierande information om donatorn. Sedan år 2005 tillåts även assisterad befruktning för lesbiska par. Donatorinsemination av ensamstående kvinnor är ännu inte tillåtet, inte heller embryodonation, dvs. embryo uppkommet efter donation av både ägg och spermie. Se vidare kapitlet Lagar m.m.

Varifrån kommer gameterna?

Gameterna kommer från kvinnor som donerar ägg för befruktning utanför kroppen med spermie från en annan man än hennes make eller sambo, respektive från män som donerar spermier för insemination/provrörsbehandling av annan kvinna än hans hustru eller sambo. Läkaren ansvarar för val av lämplig donator efter bedömning av donatorns hälsa, sociala förhållanden och motiv för att donera oocyter respektive spermier. Läkaren ansvarar också

för att donatorn informeras om barnets rätt att ta reda på sitt genetiska ursprung och även uppsöka donatorn. En donator som står mottagarparet nära ska enligt Socialstyrelsens anvisningar, bara användas i undantagsfall och särskild psykosocial bedömning bör då göras. Förutom identifierande uppgifter om donatorn ska information om utseende, yrke, intressen samt släkt- och familjeförhållanden förvaras i en s.k. särskild journal i 70 år.

Den som har hiv, HTLV-I, HTLV-II, hepatit B, hepatit C eller syfilis får inte vara donator av ägg eller spermier. Gameter från avliden donator får inte användas.

Donatorn får ekonomisk kompensation motsvarande utlägg och inkomstbortfall under donationsprocessen.

Vilka är indikationerna för gametdonation?

I Sverige är för närvarande prematur ovariell insufficiens respektive upprepade misslyckade IVF-behandlingar vanligaste orsak till äggdonationsbehandling. Status post kirurgi, status post strålning/cytostatika eller bärarskap av genetisk avvikelse är mindre vanliga.

Spermiedonation kan vara ett alternativ vid avsaknad av spermier som vid azoospermi eller i lesbiska relationer, men också vid grav spermieavvikelse där ICSI inte är aktuellt eller vid svåra genetiska avvikelser. Tillgången på donerade gameter understiger behoven vilket medför väntetider för behandling.

Vad krävs inför behandling med donerade gameter?

Barnlöshetsutredning

Inför all assisterad befruktning ska en barnlöshetsutredning vara gjord inkluderande information om andra än medicinska lösningar som exempelvis adoption. Beteendevetenskaplig kompetens bör finnas tillgänglig i teamet.

Medicinsk bedömning

Den medicinska bedömningen av paret innefattar infektionsscreening för HIV, HTLV-I, HTLV-II, hepatit B, hepatit C och syfilis. Behandling får endast genomföras om det är osannolikt att någon av ovanstående smittämne/sjukdom överförs till kvinnan/barnet. Behandling får inte heller göras om graviditeten eller annan sjukdom medför risker för kvinnans/barnets hälsa.

Lämplighetsprövning

Vid gametdonation tillkommer dessutom s.k. lämplighetsprövning av paret. En medicinsk, psykologisk och social utvärdering ska göras med bedömning av somatisk och psykisk sjukdom och funktionshinder hos båda i paret. Föräldrarna bör finnas med under barnets hela uppväxt. Paret's föräldraförmåga bedöms av läkare och psykolog/ kurator tillsammans som även, så långt möjligt, ska försäkra sig om att paret berättar för barnet om dess ursprung.

Om paret önskar bör läkaren försöka hitta en givare som har liknande ögon-, hud- och hårfärg och kroppsbyggnad som den i paret som inte kommer att vara genetiskt ursprung till barnet. Andra önskemål om donatorn bör inte godtas enligt Socialstyrelsens föreskrifter.

Behandling - oocytdonation

Äggdonatorns och recipientens "menschyklar" måste synkroniseras. Det kan göras med GnRH-analog, p-piller eller modifiering av HRT-medicinering.

Donatorn genomgår sedvanlig IVF-be-

handling i GnRH-agonist eller GnRH-antagonistcykel. Det är önskvärt att få tillräckligt antal ägg för att dela till fler mottagare. Samtidigt måste beaktas att donatorn ska utsättas för så små behandlingsrisker som möjligt. Efter genomförd behandling bör donatorn följas upp.

Recipienten startar med östrogenbehandling i samband med att donatorn börjar med gonadotropin-injektioner. Endometriets tillväxt kontrolleras med ultraljud. När donatorn genomgår äggaspiration lägger mottagaren till vaginalt progesteron för endometriemognad. Efter det att äggen befruktats görs embryoåterföringen vanligen 2-5 dagar efter äggaspirationen. Överblivna befruktade ägg kan nedfrysas enligt sedvanliga kriterier och senare återförs. Vid graviditet behålls HRT till 9:e-12:e graviditetsveckan (2), (begränsat vetenskapligt underlag).

Behandling – spermiedonation

Donatorn lämnar spermier för frysförvaring vid upprepade tillfällen. Efter 6 månaders karens används spermier när donatorn återigen testats negativ i infektionsproverna.

Recipienten insemineras intrauterint i en ostimulerad eller hormonstimulerad cykel. Vid IVF/ICSI sker stimulering och ägguttagning som vid vanlig IVF/ICSI varefter äggen befruktas med de donerade spermierna.

Resultat - oocytdonation

Graviditetsfrekvensen efter äggdonation är minst i nivå med sedvanlig IVF-behandling, c. 40%, med förlösningsfrekvens på drygt 30% (3-4). Det finns ett flertal studier publicerade om graviditeter efter oocytdonation. Ofta har patientantalet varit begränsat och kontrollgrupperna bristfälligt utvalda. Genomgående i publicerade studier framkommer dock ökad risk för blödning i tidig graviditet, och senare i graviditeten hypertensiva komplikationer som pregnancy induced hypertension och/eller preeklampsi (5-6), (måttligt vetenskapligt underlag).

Oocytreipienter med Turners syndrom har ökad risk för maternella komplikationer, främst pga graviditetens ökade belastning på hjärta-kärlsystemet. Risken för ruptur av aortaaneurysm under graviditet har i en amerikansk rapport angetts vara 2% (7), (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Det är viktigt att denna patientgrupp är väl utredd innan graviditetsbehandling och väl informerad om potentiella risker under graviditet. Inför graviditetsbehandling föreslås kontroll av njurar, blodtryck, tyreoida, ev glukostoleranstest, ekokardiografi alternativt MR av hjärta och de stora kärlavgångarna (8). Graviditetsövervakning av kvinnor med Turners syndrom bör ske av specialkunnig obstetriker och kardiolog tillsammans, med speciellt beaktande av blodtryck och hjärtakärl under graviditeten (9-10).

Resultat – spermiedonation

Graviditetsfrekvensen efter donatorinsemination rapporteras till 15-25% per cykel beroende på faktorer som kvinnans ålder och övrigt fertilitetsstatus (11). Graviditet efter donatorinsemination är inte förenad med högre risk än annan graviditet.

FAKTARUTA

Behandling med donerade gameter är i Sverige tillåtet för gifta och sammanboende par.

Behandlingarna genomförs på universitetsassocierade kliniker. Tillgång till och kriterier för behandling varierar mellan landstingen.

Graviditetsutfallet efter assisterad befruktning med donerade gameter är jämförbart med assisterad befruktning med egna gameter.

Graviditet efter äggdonation medför ökad risk för blödning i första trimestern och förhöjt blodtryck senare under graviditeten (måttligt vetenskapligt underlag).

Graviditeter hos kvinnor med Turners syndrom medför ökade risker för framförallt kardiovaskulära komplikationer och bör skötas av specialister i ett multidisciplinärt team (begränsat vetenskapligt underlag).

Referenser

1. Trounson A, Leeton JF, Besanko M et al. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of donated embryo fertilised in vitro. *BMJ*. 1983;286: 835-838.
2. Söderström-Anttila V, Foudila T, Hovatta O. A randomized comparative study of highly purified follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotrophin for ovarian hyperstimulation in an oocyte donation programme. *Hum Reprod*. 1996; 11:1864-70.
3. Söderström-Anttila V, Vilska S. Five years of single embryo transfer with anonymous and non-anonymous oocyte donation. *Reprod Biomed Online*. 2007;15:428-33.
4. Gunby J, Bissonnette F, Librach C et al.; IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2006 results from the Canadian ART Register. *Fertil Steril*. 2010;93:2189-201.
5. Söderström-Anttila V. Pregnancy and child outcome after oocyte donation. *Hum Reprod Update*. 2001; 7:28-32.
6. Wiggins DA, Main E. Outcomes of pregnancies achieved by donor egg in vitro fertilization—a comparison with standard in vitro fertilization pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:2002-6.
7. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI et al. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril* 2003;80:498-501.
8. Saenger P, Albertsson Wikland K, Conway GS et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061-3069.
9. ASRM Practice committee. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2005;83: 1074-1075.
10. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S185-6.
11. Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG. Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Hum Reprod* 2002;17:2320-2324.

Preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD)

Elisabeth Blennow, Charles Hanson och Margareta Fridström

PGD tillämpades första gången framgångsrikt i England 1990 (1) och är ett alternativ till traditionell fosterdiagnostik för vissa svåra ärftliga sjukdomar. Metoden medför att genetisk testning för en specifik sjukdom utförs innan graviditet har etablerats och har därför fördelen att avbrytande av önskade graviditeter kan undvikas. Beslutet att välja PGD som ett reproduktivt alternativ sker efter övervägande och information om metodens fördelar och nackdelar samt möjlighet att lyckas i det enskilda fallet. Detta är i sin tur avhängigt ett flertal faktorer, varav en del är gynekologiska/reproduktiva (bland annat kvinnans ålder och ovarialkapacitet och parets allmänna reproduktiva förmåga) och en del är genetiska (bland annat hur stor andel av embryona som kan förväntas vara genetiskt sjuka).

PGD utgör idag ett realistiskt reproduktivt alternativ för ett fåtal patienter som vill undvika att få barn med stor risk för svåra ärftliga sjukdomar. Andra alternativ är traditionell fosterdiagnostik med avbrytande av graviditeten om det väntade barnet är sjukt, användande av köncellsdonator, adoption eller att avstå från barn. PGD erbjuds i Sverige för närvarande på två centra, Karolinska universitetssjukhuset och Sahlgrenska universitetssjukhuset.

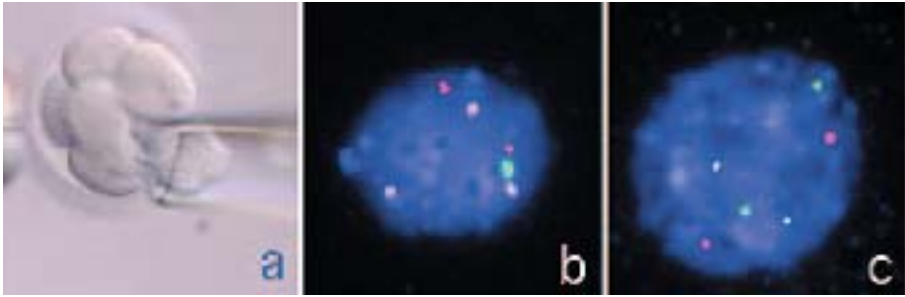
Indikationer för PGD

Indikationerna för PGD kan i princip delas in i två huvudgrupper, ärftliga kromosomavvikelser och monogena sjukdomar. I båda fallen rör det sig om par där en eller båda parterna

bär på en genetisk avvikelse som gör att de har hög risk (oftast 25-50%) att få barn med en svår sjukdom. Många har redan ett eller flera barn med sjukdomen, andra har genomgått traditionell fosterdiagnostik med graviditetsavbrytanden. Ibland är tillståndet så allvarligt att de sjuka fostren inte är livsdugliga, vilket i stället leder till upprepade missfall. Bland dem som väljer PGD föreligger också en överrepresentation av par med fertilitetsproblem i kombination med risk för ärftlig åkomma.

PGD-behandlingen

PGD kräver att paret genomgår provrörsbefruktning. För att minimera risken för felaktig diagnostik sker fertiliseringen i vissa fall med hjälp av intracytoplasmatiske spermieinjektion (ICSI). Det gäller framförallt de monogena sjukdomarna där diagnostiken görs med hjälp av PCR, en metod som är känslig för kontamination när provmängden är så extremt liten som en cell. Efter tre dagar i cellkultur har de befruktade äggcellerna delat sig och består av c. åtta celler (blastomerer) som är pluripotenta. Vid denna tidpunkt utförs provtagning av embryot, varvid en eller två av blastomererna avlägsnas. Dessa celler analyseras var för sig medan de biopsade embryona odlas vidare (Figur 1). Diagnostiken är i de flesta fall klar efter ett dygn och då kan i bästa fall ett eller möjligen två embryon återföras till livmodern. Det är inte ovanligt att samtliga embryon är sjuka, varvid embryo transfer (ET) inte är möjlig. Risken för utebliven ET är

Figur 1

- a) Provtagning av embryo på 8-cellsstadiet efter befruktning. En av cellerna sugts ut genom ett hål i zona pellucida.
 b) och c) Diagnostik av translokation med FISH-teknik, där DNA sonder i tre olika färger från två olika kromosomer har använts. Cellkärna b) kommer från ett embryo med obalanserad (sjuk) kromosomuppsättning (endast en signal från den gröna DNA-sonden och tre signaler från den rosa), medan cellkärna c) har en balanserad (frisk) kromosomuppsättning (två signaler från samtliga DNA-sonder) avseende translokationen. Endast embryo c) kommer att väljas för återföring till livmodern.

Upphovsrättsinnehavare är Elisabeth Blennow.

större om antalet befruktade ägg är lågt och om risken för genetiskt sjuka embryon är hög, särskilt vid ärftliga kromosomavvikelser där mer än 1/3 av cyklerna leder till utebliven ET (Tabell I). Chansen för framgångsrik behandling är beroende av flera fertilitetsrelaterade faktorer såsom ovariets förmåga att svara på hormonstimuleringen, spermiernas fertiliseringsförmåga och antalet embryon som går att biopsa, i kombination med den genetiska risken. Utebliven ET medför oerhörd frustration och besvikelse varför det är extra viktigt att samtliga par informeras om denna möjliga utgång innan behandling påbörjas. Risken för felaktig diagnostik vid PGD är generellt låg, men har rapporterats vara något högre vid PCR-baserad diagnostik (0,5%) jämfört med FISH-diagnostik (0,1%) (2). Samtliga par informeras därför om möjligheten till extra

kontroll med traditionell fosterdiagnostik (moderkaksprov eller fostervattenprov).

PGD-resultat

Mer än 1000 barn har fötts efter PGD, varav hittills snart 50 i Sverige. European Society for Human Reproduction & Embryology (ESHRE) har bildat ett konsortium dit ett 60-tal PGD-centra världen över rapporterar sina resultat. Sedan 1999 publiceras rapporter i tidskriften Human Reproduction och den senaste visar de samlade resultaten från 2006, inkluderande 5858 cykler med ET i 72% och en genomsnittlig graviditetsfrekvens per ET på 29% (3). Resultaten från Sverige ligger helt i paritet med dessa (Tabell I). Resultaten jämfört med provrörsbefruktning utan genetisk diagnostik visar genomsnittligt 10% lägre

Tabell I Resultat av PGD i Sverige 1996-2009

| | Antal par | Antal cykler | Embryo-transfer | Kliniska graviditeter | Graviditet/cykel | Graviditet/ET |
|-------------------------|------------|--------------|------------------|-----------------------|------------------|---------------|
| Kromosom | 128 | 276 | 180 (65%) | 36 | 13% | 20% |
| Könsbunden | 17 | 33 | 27 (82%) | 9 | 27% | 33% |
| Monogen | 93 | 198 | 150 (76%) | 24 | 12% | 16% |
| Totalt Stockholm | 238 | 507 | 357 (70%) | 69 | 14% | 20% |
| Kromosom | 30 | 74 | 31 (42%) | 8 | 11% | 26% |
| Könsbunden | 19 | 56 | 36 (64%) | 10 | 18% | 28% |
| Monogen | - | - | - | - | - | - |
| Totalt Göteborg | 49 | 130 | 67 (52%) | 18 | 14% | 27% |
| 941201-091112 | | | | | | |
| Totalt Sverige | 287 | 637 | 424 (67%) | 87 | 14% | 21% |

graviditetsfrekvens per ET. Främst torde denna skillnad betingas av totalt färre möjliga embryon att återföra per behandling vid PGD, vilket medför att den genomsnittliga embryokvaliteten avseende återförda embryon inte blir lika hög. För vissa grupper av patienter, t.ex. translokationsbärare som tidigare haft upprepade missfall, förbättras dock chansen att få ett barn efter PGD trots hög risk för utebliven ET (4).

Preimplantatorisk genetisk screening PGS

Två tredjedelar av de inrapporterade cyklerna till ESHRE, är preimplantatorisk genetisk screening (PGS). Syftet med PGS är att förbättra resultaten vid provrörsbefruktning för vissa grupper av kvinnor med förväntade problem att lyckas med behandlingen, t.ex. ökad ålder, upprepade missfall och upprepade misslyckade IVF-behandlingar. Tanken är att en stor andel embryon med numeriska kromosomavvikelser är förklaringen till de dåliga resultaten, varför PGD med syfte att screena för utvalda aneuploidier utförs. Det har länge diskuterats om PGS verkligen är befogad. De senast publicerade studierna visar en minskad andel graviditeter och födda barn efter PGS jämfört med IVF-behandling utan PGS (5-8). I Sverige är PGS inte tillåten och har endast utförts inom ramen för en forskningsstudie som avbröts efter en interimsanalys som visade sämre graviditetsutfall efter PGS (8).

PGD i praktiken

De diagnoser för vilka PGD har utförts i Stockholm och Göteborg redovisas i Tabell II. De vanligaste är ärftliga kromosomtranslokationer och vissa monogena sjukdomar som dystrofia myotonika och Duchennes muskeldystrofi. De flesta monogena sjukdomar är i sig sällsynta, antalet PGD-behandlingar för samma diagnos kan därför förväntas vara lågt. Oberoende av om indikationen har tillämpats tidigare måste diagnostiken anpassas för varje par. I vissa fall är PGD-diagnostik av olika skäl

inte möjlig, t.ex. för att mutationen inte är känd i familjen eller att familjen inte är informativ för de genetiska markörer som finns tillgängliga. För att kunna erbjuda PGD av god kvalitet krävs ett nära samarbete mellan kompetenta verksamheter avseende fertilitetsbehandling och klinisk genetik. Båda måste ha en väl fungerande basal klinisk verksamhet utöver PGD, eftersom antalet PGD-behandlingar per år är relativt få och kräver upprätthållande av hög skicklighet avseende fertilitetsbehandling, embryohantering och genetisk diagnostik.

Tabell II

Exempel på indikationer för PGD i Sverige
(de vanligaste diagnoserna i fet stil)

Diagnos

Ärftliga kromosomavvikelser

Reciprok translokation

Robertsonsk translokation

Inversion

Deletion

Annan kromosomavvikelse

Monogena sjukdomar

Dystrofia myotonika

Diastrofisk dysplasi

Fragile X syndrom

Thalassemi

Retinoblastom

Crouzons syndrom

Cystisk Fibros

MEN2/Hirschprung

Galaktosemi

Von Hippel Lindau

Zellwegers syndrom

Huntingtons sjukdom

CDG syndrom

Spinal muskeltrofi

Epidermolysis Bullosa Herlitz

Krabbes sjukdom

Könsbundna sjukdomar

Duchennes muskeldystrofi

Hemofili

Wiscott Aldrichs syndrom

Lows syndrom

Lesh Nyhans syndrom

Gustavssons syndrom

Blue cone monochromatism

Ärftlig prostatacancer

Reglering av PGD

Synen på PGD och för vilka sjukdomar/ tillstånd som PGD ska tillåtas varierar från land till land. I Sverige regleras detta i Lagen om Genetisk integritet m.m. (2006:351). Metoden får endast användas om mannen eller kvinnan bär på anlag för allvarlig monogen eller kromosomal ärftlig sjukdom, som innebär en hög risk att få ett barn med en genetisk skada eller sjukdom. Generellt förbjuds PGD för egenskaper (t.ex. kön) som inte har med sjukdom att göra.

PGD med tillägg av HLA-typning

Ett undantag från denna regel är den öppning i lagen som lämnats för PGD med tillägg av HLA-typning (9). Detta är en diagnostik som väckt debatt eftersom den inte utförs för det blivande barnet utan för ett existerande sjukt syskon. PGD-HLA är enligt lagen ovan generellt förbjuden, men Socialstyrelsen kan utfärda undantag om ”synnerliga skäl” föreligger. Syftet är att i samband med födelsen ta till vara de blodstamceller som finns i det nyfödda barnets navelsträng för senare transplantation till det sjuka syskonet. I samtliga fall har möjligheten att finna en annan besläktad eller orelaterad donator undersökts som förstahandsalternativ utan att lyckas. Det bör framhållas att chansen att lyckas vid varje behandling är relativt låg (9).

Sammanfattningsvis kan konstateras att PGD efter drygt 10 års klinisk tillämpning i Sverige är en etablerad metod med resultat i samklang med internationella data. Metoden utgör ett realistiskt reproduktivt alternativ för ett fåtal patienter med hög risk att få barn med svåra ärftliga sjukdomar. Kunskapen hos professionen och politiker om metoden, dess indikationer och möjligheter är mycket varierande över landet. Detta medför stora olikheter i tillgång till behandling för den enskilde patienten. Önskvärt vore en större samsyn och ett centralt övergripande ansvarstagande och omhändertagande av denna utsatta patientgrupp.

Referenser:

1. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*. 1990;344:768-770.
2. Wilton L, Thornhill A, Traeger-Synodinos J et al. The causes of misdiagnosis and adverse outcomes in PGD. *Hum Reprod* 2009;24:1221-1228.
3. Goossens V, Harton G, Moutou et al. ESHRE PGD Consortium data collection IX: Cycles from January to December 2006 with pregnancy follow-up to October 2007. *Hum Reprod* 2009;24:1786-1810.
4. Otani T, Roche M, Mizuike M, Colls P, Escudero T, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies. *Reprod BioMed Online*. 2006;13:869-874.
5. Staessen C, Platteau P, Van Assche E, Michiels A, Tournaye H, Camus M, Devroey P, Liebaers I, Van Sterteghem A. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2004;19:2894-2858.
6. Stevens J, Wale P, Surrey ES, Schoolcraft WB, Gardner DK. Is aneuploidy screening for patients aged 35 and over beneficial? A prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2004;82:S249.
7. Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *NEJM*. 2007;357:9-17.
8. Hardarson T, Hanson C, Lundin K et al. Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2008;23:2806-12.
9. Rechitsky S, Kuliev A, Tur-Kaspa I et al. Preimplantation genetic diagnosis with HLA matching. *Reprod Biomed Online*. 2004;9:210-221.

IVF-laboratoriet

Julius Hreinsson och Peter Sjöblom

Odlingssystem

Översikt

Odlingssystemet omfattar hela miljön från aspirationsnål till ET-kateter, d.v.s. alla slags behållare, medier och miljöer som gameter och embryon kommer i kontakt med. Odlingssystemet försöker efterlikna förhållandena in vivo, något som är svårt eftersom in vivo-miljön inte är väldefinierad.

Den fysikalisk-kemiska miljön beskrivs av temperatur, pH och osmolaritet.

Den nutritionella miljön utgörs av odlingsmediet med odlings-skålar och inkubatorer.

Kontamination, både kemisk och mikrobiell, påverkar embryoutvecklingen. Ventilationssystem, arbetsflöden, tillträdesregler och byggmaterial har alla stor betydelse för kontaminationskontroll.

Ett bra odlingssystem kräver planering, organisation, utrustning och personal som har kunskap om de faktorer som inverkar på systemets funktion. Det måste också genomföras en regelbunden kontroll av utrustningens funktion, innan den tas i bruk och under det att den används. Således måste det ske en kontinuerlig övervakning av inkubatorernas funktion. Alla värmeapparater måste valideras med täta intervall och laboratoriemiljön måste regelbundet kontrolleras med avseende på mikrobiell och kemisk kontamination. Om fynden avviker från toleransintervallet måste åtgärder vidtas direkt. Personalens kompetens avseende användning av utrustningen måste verifieras.

Fysikalisk-kemiska faktorer

Temperatur

Ägg och embryon är temperaturkänsliga och redan en kortvarig sänkning av temperaturen till 35°C kan leda till försämrade utvecklingspotential. Det obefruktade ägget befinner sig mellan den första och andra meiotiska delningen med kromosomerna ordnade i en delningsspole. Denna består bland annat av ett protein, tubulin, som är uppbyggt av tubulin-monomerer som spontant polymeriserar till mikrofibriller vid fysiologisk temperatur. Dessa mikrofibriller depolymeriseras också spontant när temperaturen sjunker till $\leq 35^\circ\text{C}$ och därmed desorganiseras delningsspolen. När temperaturen stiger igen reorganiseras delningsspolen, men det finns en risk att någon eller några kromosomer inte inkorporeras i spolen igen. Denna mekanism är också verksam i embryot under dess utveckling. På detta vis åstadkommer varje förlust av temperaturkontroll en ökad risk för aneuploidi och därmed en riskökning för försämrade utvecklingspotential hos ägget/embryot. All hantering av ägg och embryon måste därför ske under temperaturkontroll, inte bara i inkubatorerna utan också vid arbete under mikroskop etc. Temperaturkontroll uppnås genom att alla arbetsytor är uppvärmda till en temperatur som ger 37°C och genom att minimera tiden som ägg och embryon tillbringar utanför inkubatorn. Detta kräver noggrann planering av arbetet.

pH

Det obefruktade ägget är känsligt för pH-förändringar. Embryot är mer robust i detta avseende. Förändringar i pH kan leda till felaktig basparning och därmed punktmutationer vid celledelningen och även påverka transkription, translation och proteinernas sekundär- och tertiärstruktur. Under fysiologiska förhållanden buffras pH av karbonatbufferten. För att åstadkomma ett fysiologiskt pH i en karbonatbuffrad lösning krävs ett fysiologiskt CO₂-tryck. Medan CO₂-koncentrationen i inkubatorerna är mer eller mindre noggrant reglerad till 6%, så uppstår problem vid hanteringen av odlings-skålar utanför inkubatorn då CO₂-koncentrationen i luft är <0,4 %. Därmed stiger pH snabbt när medierna exponeras för miljön utanför inkubatorn. För att undvika att pH förändras vid hantering av odlings-skålar utanför inkubatorn måste man använda icke-flyktiga buffertar, t.ex. HEPES och MOPS.

Osmolaritet

Oocytens respektive blastomerernas volym måste noggrant regleras för att en normal utveckling ska kunna ske. För hög osmolaritet i odlingsmediet medför att cellen tar upp osmotiskt aktiva substanser som kan förändra cellernas struktur och funktion. Detta kan uppkomma under hanteringen då vattnet i medierna avdunstar snabbt när odlings-skålarna hanteras utanför inkubatorn om man inte överlagrar mediet med olja (1).

Nutritionella faktorer

Medier

Kvalitetskontroll av medierna är viktig. En mängd rapporter visar att både in vivo och in vitro kan den nutritionella situationen påverka embryoutvecklingen. Moderna odlingsmedier för gameter och embryon är designade för att tillgodose metabola behov och för att minimera stress. De är anpassade för olika procedurer och för olika utvecklingsstadier, då

gameter och embryon flyttas från en typ av odlingsmedium till en annan under behandlingens gång. Gemensamt är att de innehåller elektrolyter, energisubstrat, aminosyror, vitaminer och co-faktorer. De innehåller även albumin, antibiotika och ibland antioxidanter och vissa medier innehåller buffertar som HEPES eller MOPS.

Syrgastryck

Syrgaskoncentrationen i vävnader motsvarar cirka 5% av normalt atmosfärstryck, och detta eftersträvas vid embryoodling. En högre syrgashalt ökar risken för oxidativ skada. Moderna inkubatorer har sensorer och regler-system för att möjliggöra odling under fysiologisk syrgaskoncentration. Syrgashalten regleras genom att kvävgas injiceras vilket tränger undan syrgasen i inkubatorn.

Inkubatorer

Inkubatorn reglerar den fysikalisk-kemiska miljön för gameter och embryon. En inkubator ska ge en miljö som är stabil över tid och jämnt fördelad i rummet. Den ska också vara utformad så att den snabbt kan återställa miljön efter det att dörren öppnats.

Arbete med odlings-skålar utanför inkubatorn

LAF-bänkar och mikroskop måste vara uppvärmda så att de kan vidmakthålla 37°C i odlings-skålarna. Genom att arbeta i en modifierad kuvös kan man reglera temperatur och gasmiljö (CO₂ och humiditet) och därmed minska risken för försämrade utvecklingspotential. Denna utrustning är ännu inte vanlig i Sverige.

Kontamination

Mikrobiell kontamination

Växt av mikroorganismer i odlings-skålarna påverkar embryoutvecklingen genom konkur-

rens om substrat samt genom utsöndring av metaboliter. Mikrobiell kontamination i embryodlingar härrör oftast från semen. Emellanåt ses också växt av *Candida*, förmodligen med ursprung i vagina. Infektioner med t ex *Aspergillus* orsakas av en infektionshärd i inkubatorn.

Kemisk kontamination – toxicitet

I moderna byggnader så väl som i nybyggda laboratorier avges flyktiga substanser som kan påverka gameternas funktion och embryonas utveckling. I ett nybyggt laboratorium sker en långsam avdunstning av lösningsmedel och andra komponenter från spackel, färg, lim, fiberplattor i bänkar, plastmattor i golv m.m. varför man bör avvakta med verksamhet i ett par månader innan laboratoriet tas i bruk. Varken i sperma- eller i ägglaboratoriet får aldehyder såsom formalin införas. Dessa är skadliga för embryoutvecklingen även i mycket låga koncentrationer. De enda lösningsmedel som får hanteras är alkoholer för desinfektion. Allt material som kommer i kontakt med gameter eller embryon ska vara testat för embryotoxicitet.

IVF och ICSI, embryologiska aspekter

Follikelaspilation, spermiepreparation och insemination

Follikelaspilation görs med hjälp av en pump vars undertryck regleras och som inte bör överstiga -120 mm Hg (2). Identifiering av äggcumulus-komplex sker med hjälp av ett stereomikroskop under låg förstoring och äggen flyttas så fort som möjligt till ett ekvibrerat odlingsmedium. Sköljskål med buffrat medium används för att skölja bort blod som kan påverka äggets utveckling negativt. Tiden från ägguthämtning till inseminering bör inte överstiga 6-8 timmar för optimala resultat. Morfologiska avvikelser på ägg vid aspiration noteras. Spermiepreparation sker i vanliga fall

samtidigt som follikelaspilationen. Såväl swim-up som gradientseparation ger tillfredsställande resultat för IVF. Vid IVF är det viktigt att resuspendera spermier i samma medium som äggen insemineras i. Varje laboratorium måste anpassa inseminationskoncentrationen till odlingsystemet. Koncentrationer mellan 150 000 – 750 000 har använts. IVF-inseminering sker i vanliga fall 3-5 timmar efter follikelaspilationen.

Denudering (avlägsnande av celler runt ägget) inför ICSI sker med hjälp av hyaluronidas och pipetter med lämplig diameter. Också tiden från denudering till injektionen bör minimeras (3). Morfologiska avvikelser på ägg inför ICSI noteras eftersom äggets morfologi kan ge viktig information om dess utvecklingspotential (4). Själva injektionen görs med hjälp av ett inverterat mikroskop och mikromanipulatorer. Injektionen görs vid 200 (-400X) förstoring. Ägget hålls fast med en ”holding”- pipett med 1/3 av äggets diameter, och spermien injiceras med en mycket smal pipett, 5-7 μ m i ytterdiameter i spetsen. För att underlätta själva injektionen och för att lättare kunna fånga upp spermien används viskös lösning (poly-vinyl-pyrrolidone, pvp).

Bedömning av fertilisering och tidig delning

Förekomst av pronuklei (pn) kontrolleras 16-18 timmar efter inseminering för bedömning av fertilisering. Det är viktigt att detta görs 16 - 20 timmar efter insemineringen eftersom pn är synliga enbart under en begränsad tidsperiod (5). Normal befruktning kännetecknas oftast av två synliga pn. Bedömning av det befruktade äggets morfologi kan ge information om dess utvecklingspotential (6). Det befruktade äggets första delning sker från c. 25-27 timmar efter inseminering och en tidig första delning kan tyda på bra embryokvalitet. Alla IVF-laboratorier använder sig inte av denna markör för embryokvalitet.

Embryobedömning 2-3 dagar efter inseminering

Synkroni i celldelningarna har visats vara av vikt vid bedömning av embryokvalitet (7). 4-cells-embryon dag 2 (42-44 timmar efter inseminering) och 8-cells-embryon dag 3 (c. 68 timmar efter inseminering) bedöms ha högst utvecklingspotential. Traditionellt har ökande grad av fragmentering korrelerats till minskande utvecklingspotential (8), men senare studier har kommit till andra slutsatser (6). Andra vanliga parametrar som används vid bedömning av embryon i delningsstadiet är:

- förekomst av en respektive flera kärnor i varje blastomer (multinukleära blastomerer, MNB)
- att blastomererna fyller utrymmet ända ut till zona pellucida (perivitellina områdets storlek)
- cytoplasmans utseende, t.ex. förekomst av vakuoler eller nekrotiska områden
- eventuella skillnader i blastomerernas storlek

Ovanstående parametrar kan kombineras till ett scoringsystem som underlättar val av embryon till återföring och frysförvaring. Efter val av embryon till återföring (embryo transfer, ET) kan embryon av god kvalitet frysförvaras. Vissa av ovanstående avvikelser kan embryot korrigeras, t. ex. genom resorption av fragment och återupptagen synkroni mellan kärndelning (karyokinesis) och celldelning (cytokinesis). Därför kan det ibland vara meningsfullt att odla embryon som inte används för ET eller frysa på dag 2-3 till blastocyststadiet och vitrifiera uppkomna blastocyster av god kvalitet.

Blastocystodling

Enligt en Cochrane analys har patienter med god prognos och med många befruktade ägg högre chans till graviditet med blastocystodling jämfört med återföring i tidigare stadier (9 a-c). Många faktorer måste emellertid vägas in vid val av embryostadium för ET.

Vid bedömning och val av blastocyster för ET och frysförvaring använder de flesta IVF-laboratorier ett scoringsystem som utvecklats av Gardner och medarbetare (10). Detta registrerar blastocystens expansion på en 6-gradig skala, och cellkvaliteten i inre cellmassa (ICM) och trofektoderm (TE) graderas från A-C. Återföring av blastocyster sker vanligtvis dag 5 men kan även göras dag 6 efter inseminering.

Frysförvaring

Två metoder finns till IVF-laboratoriets förfogande gällande frysförvaring av embryon i olika stadier. Den traditionella metoden med kontrollerad nedkylning har använts för embryon i delningsstadiet sen 1980-talet och innebär ekvillibrering med relativt låga koncentrationer kryoprotektanter vid rumstemperatur, följt av långsam nedkylning och initiering av isbildning vid minus 6-7 grader. Denna metod tillämpas av de flesta IVF-laboratorier.

En ny metod som innebär korttids-exponering av embryot för relativt höga halter kryoprotektanter vid rumstemperatur eller vid 37 C och ultra-snabb nedkylning i behållare med små volymer, s.k. vitrifiering, har visats vara mycket lämplig framförallt för obefruktade ägg och blastocyster (11-12). För- respektive nackdelar med de olika metoderna vid frysförvaring av oocyter och embryon i olika stadier undersöks för närvarande.

EU-direktiv, lagar och föreskrifter

Allmänna krav och regelverk

Lagstiftning avseende assisterad befruktning varierar avsevärt inom Europa (13). Dock finns ett regelverk med krav som ställs på IVF-laboratorierna och som härstammar från EU's Vävnads- och Cell direktiv (14-16) och som i Sverige styrs av vävnadslagen (SFS 2008:286) och av Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2009:30; SOSFS 2009:31; SOSFS 2009:32).

Laboratoriepersonal

Tydliga kompetenskrav ställs på laboratoriepersonal som arbetar med assisterad reproduktion. Biomedicinsk, medicinsk-teknisk eller annan akademisk utbildning är vanliga ingångskrav, men specifik utbildning och träning görs på de enskilda klinikerna. ESHRE har etablerat ett certifieringsprogram för kliniska embryologer där akademisk kunskap prövas. Specifikationer, redovisning och kontroller av de individuella embryologernas kompetens måste fortlöpande göras i enlighet med klinikens kvalitetssystem.

Myndigheter och reglering

Alla laboratorier och kliniker som arbetar med tillvaratagande, bearbetning eller lagring av ägg och spermier för fertilitetsbehandlingar måste registreras och beviljas tillstånd för verksamheten. Detta inkluderar även kliniker som tillvaratar spermier för inseminationsbehandlingar. Även om delar av kraven styrs genom etablerade kvalitetsstandarder, har den tillståndsbiljande myndigheten det yttersta ansvaret att se till att kraven i regelverket uppfylls.

Vävnadslagen och föreskrifterna reglerar vitskilda verksamheter med varierande detaljlösningar. Därför har Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) etablerat vävnadsspecifika specialistgrupper som stöd vid utformning av kraven.

Varje vävnadsinrättning (VI) måste ha en kvalificerad ansvarig person som ser till att reglerna följs. Inspektioner ska ske regelbundet (högst 2 års intervall) och rapporteras till Socialstyrelsen. Dessa rapporter är skilda från kvalitetsrapporteringen inom IVF, Q-IVF (www.ucr.uu.se/qivf). Allvarliga händelser skall rapporteras. Alla större ändringar av verksamheten och byten av nyckelpersoner ska rapporteras till Socialstyrelsen. Om kliniken inte följer de uppsatta reglerna kan det leda till indraget tillstånd för verksamheten.

Laboratorielokaler

Det ställs höga krav på luftkvalitet avseende partikelhalt och mikroorganismer i laboratoriet (17). Allmänna aspekter av laboratoriestandard såsom reglerat och spårbart tillträde, intrångslarm, larm för låg O₂-halt i rum med kvävetankar, larm för låg nivå i CO₂-och N₂-tankar, ska beaktas i laboratoriets kvalitetssystem. Lokalerna för äggaspiration, embryotransfer eller intrauterin insemination skall vara anpassade för dessa aktiviteter.

Utrustning och material

Ett av syften bakom regelverket är att minimera risk för eventuella skadliga effekter av cellernas bearbetning eller lagring. Därför är grundkravet att utrustning och material är anpassade och lämpliga för användningsändamålet. Om möjligt ska allt material och all utrustning överensstämma med kraven i EU Direktiv 93/42/EEC från 14 juni 1993, angående medicinsk utrustning och Direktiv 98/79/EC.

Leverantörer ska utvärderas avseende kravuppfyllelse, utrustning och material ska valideras avseende funktion och resultaten dokumenteras. Service och underhåll av utrustning ska dokumenteras. Utrustning med mätningsfunktion ska kalibreras mot en spårbar standard och bruksanvisningar ska finnas. Den utrustning och den batch (eller lot) av material som kommer i kontakt med celler eller odlingsmedium för celler ska dokumenteras. Personalen ska ha dokumenterad utbildning i användning av utrustning och material.

Spårbarhet

Fullständig spårbarhet är av största vikt gällande märkning av behållare med ägg och spermier. Information om cellernas ursprung, hantering, förflyttning och öde ska registreras och medgivande och/eller stöd i regelverk registreras, exempelvis destruering av embryon vid/efter maximal förvaringstid. Regelbundna kontroller/revisioner av frysta ägg, embryon och spermier krävs. Spårbarhets-

kravet gäller även allt material som kommer i kontakt med odlingsmedier och celler som används i verksamheten exempelvis cellodlingsskålar, ET-katetrar och aspirationsnålar.

Dokumentation och kvalitetssystem

Alla vävnadsinrättningar ska ha ett dokumenterat kvalitetssystem. Exempel på dessa är certifieringsstandarden ISO 9001, ackrediteringsstandarden ISO 15189 och GLP/GMP standarder som används bl.a. inom läkemedelsindustrin.

Metoder

Alla procedurer måste dokumenteras och valideras, antingen genom eget valideringsarbete eller genom att basera metoderna på vetenskapliga publikationer. Alla procedurer måste monitoreras för att försäkra optimalt och jämnt utfall samt revideras regelbundet och helst genomgå interlaborativa jämförelser.

Frysförvaring av gameter, embryon och gonadvävnad

Frysförvaring av celler är en mycket viktig del av verksamheten vid alla IVF-laboratorier. Registrering och inventering av förvarade celler samt dokumentation av frysförvarings-systemet är viktigt. Även risken för kontamination under frysförvaringen måste beaktas (18).

Rapporter

Aktiviteter vid IVF laboratorierna måste från och med år 2010 rapporteras till Socialstyrelsen. Detta tillkommer utöver de etablerade rapporteringsrutinerna till kvalitetsregistret Q-IVF och innefattar följande parametrar; tillvaratagna celler (ägg, spermaprover, gonadvävnad), mottagna celler, förstörda celler, celler/prover distribuerade till annan vävnadsinrättning, celler/prover distribuerade till sjukvårdsinrättning/forskningshuvudman, återkallade celler/prover och celler/prover förvarade i bank vid årsskiftet.

Import och export

Import av vävnader och celler inom landet eller från ett annat land får endast göras om avsändande verksamhet uppfyller likvärdiga krav som specificeras i vävnadslagen och Socialstyrelsens föreskrifter enligt ovan.

Referenser

1. Baltz JM and Tartia AP. Cell volume regulation in oocytes and early embryos: connecting physiology to successful culture media. *Hum Reprod Update*. 2010;16:166-76.
2. Horne R, Bishop CJ, Reeves G et al. Aspiration of oocytes for in-vitro fertilization. *Hum Reprod Update*. 1996;2:77-85.
3. Falcone P, Gambera L, Pisoni M et al. Correlation between oocyte preincubation time and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24:295-9.
4. Otsuki J, Okada A, Morimoto K, et al. The relationship between pregnancy outcome and smooth endoplasmic reticulum clusters in MII human oocytes. *Hum Reprod*. 2004;19:1591-7.
5. Magli MC, Van den Abbeel E, Lundin K et al. Committee of the Special Interest Group on Embryology. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories. *Hum Reprod*. 2008;23:1253-62.
6. Sjöblom P, Menezes J, Cummins L et al. Prediction of embryo developmental potential and pregnancy based on early stage morphological characteristics. *Fertil Steril*. 2006;86:848-61.
7. Lemmen JG, Agerholm I, Ziebe S. Kinetic markers of human embryo quality using time-lapse recordings of IVF/ICSI-fertilized oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2008;17:385-91.
8. Ziebe S, Petersen K, Lindenberg S et al. Embryo morphology or cleavage stage: how to select the best embryos for transfer after in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1997;12:1545-9.
- 9a. Blake DA, Farquhar CM, Johnson N et al. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD002118.
- 9b. Blake D, Proctor M, Johnson N et al. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD002118.
- 9c. Blake D, Proctor M, Johnson N et al. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002118.
10. Gardner DK and Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocysts. In Jansen R, Mortimer D (eds) *Toward Reproductive Certainty: Fertility and Genetics Beyond 1999*. Parthenon Publishing, Carnforth, UK 1999, pp 378- 388.
11. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006;86:70-80.
12. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2008;90:186-93.
13. <http://www.eshre.com/ESHRE/English/Specialty-Groups/Data-collection-Consortia/Europemap-legal/page.aspx/738> – membership log-on necessary
14. DIRECTIVE 2004/23/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004.
15. COMMISSION DIRECTIVE 2006/17/EC, of 8 February 2006, implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.
16. COMMISSION DIRECTIVE 2006/86/EC, of 24 October 2006, implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
17. Mortimer D. A critical assessment of the impact of the European Union Tissues and Cells Directive (2004) on laboratory practices in assisted conception. *Reprod Biomed Online*. 2005;11:162-76.
18. Bielanski A and Vajta G. Risk of contamination of germplasm during cryopreservation and cryobanking in IVF units. *Hum Reprod*. 2009;24:2457-2467.

Uppföljning av barn födda efter IVF och deras mödrar

Ulla-Britt Wennerholm, Christina Bergh och K-G Nygren

Redan tidigt noterades att förtidsbörd och dess följder, och sannolikt också missbildningar, var mera vanligt förekommande efter IVF-behandling än i populationen i övrigt. Frågan var om detta kunde relateras till IVF-tekniken i sig, till faktorer hos de subfertila föräldrarna eller på den ökade förekomsten av flerbörd efter IVF.

Kunskap om eventuella hälsorisker av IVF-behandlingar för mor och barn är nödvändigt för verksamhetens förtroende. Sedan cirka 30 år för Socialstyrelsen flera personnummerbaserade, nationellt heltäckande hälsodataregister, vilket möjliggör uppföljningar. Liknande system finns i de övriga nordiska länderna men saknas i de flesta andra länder.

Sedan introduktionen av IVF-behandling i Sverige 1982 har personnummer på alla kvinnor som behandlats med IVF och därefter fött barn samlats i ett specifikt register. Detta IVF – register har samkörts mot Medicinska Födelseregistret, Missbildningsregistret, Cancerregistret, Patientregistret och Dödsorsaksregistret. Jämförelser har gjorts mellan de IVF-behandlade kvinnorna och deras barn och alla andra mödrar och deras barn. Jämförelserna har tidigare gjorts i tre omgångar (1). En fjärde analys är delvis färdigställd (april 2010) och omfattar alla cirka 32 000 barn som fötts i Sverige efter IVF behandling till och med 2006. Från och med 2007 samlas data för samtliga IVF-behandlingar i Sverige i ett kvalitetsregister – Q-IVF (www.ucr.uu.se/qivf). I detta register ingår även behandlingar som inte lett till förlossning.

Kvinnor, som föder barn efter IVF

IVF-graviditeten är en riskgraviditet. Även hos kvinnor som föder i enkelbörd efter IVF är riskerna ökade för komplikationer under graviditet och förlossning. För tromboembolism, graviditetsdiabetes, preeklampsi, placenta previa och placenta-avlossning har oddskvoter publicerats på 1,2-3,8 (2-3). Andelen kejsarsnitt är ökad. För flerbördsgraviditeter ökar riskerna ytterligare jämfört med enkelbörd. Flerbördsgraviditeter har emellertid minskat kraftigt i Sverige på senare år vilket medfört betydande nedgång i överrisken för t.ex. preeklampsi (4).

Barn födda efter IVF

Flerbörd

Flerbörd medför den största risken för barn födda efter IVF. Andelen flerbörder har minskat under senare år men är internationellt fortfarande hög. I den senaste rapporten från ESHRE för året 2005 utgjorde flerbörd 21.8% av samtliga IVF-förlossningar (5). De flesta IVF-barn som föds i flerbörd är tvillingar. Tvillingar har en ökad risk att födas för tidigt, med låg födelsevikt och har ökad perinatal mortalitetsrisk. De har också en ökad risk för senare handikapp såsom cerebral pares (CP) och inlärningssvårigheter jämfört med barn födda i enkelbörd (6-8). Problemet med iatrogen ökad flerbörd i Sverige efter IVF har

minskat dramatiskt under senare år p.g.a. att man i allt större utsträckning överför endast ett embryo per behandling. Frekvensen tvillingförlossningar efter IVF var 1991 35% och är nu nere på 5% (den lägsta i världen) jämfört med 1,4% i befolkningen (9). Av tvillingar efter IVF utgör tvåäggstvillingar mer än 95% jämfört med 2/3 i populationen. Ett flertal studier har dock visat en ökad frekvens också av enäggstvillingar (monozygota) efter ovulationsstimulering och IVF, t.ex. efter blastocystodling, jämfört med populationen (10). Enäggstvillingar löper väsentligt större risker för komplikationer under graviditet och förlossning än tvåäggstvillingar (bland annat genom ökad risk för transfusionssyndrom). Den senaste rapporten från Sverige visar dock inte på någon ytterligare ökning av andelen enäggstvillingar efter blastocystodling jämfört med återföring dag 2-3, vilket rapporterats internationellt (11).

Tidigare studier visade liknande utfall för flerbörd efter IVF som för spontana flerbördsgraviditeter, medan senare rapporter har visat en ökad risk för förtidsbörd för IVF-tvillingar jämfört med spontana tvillingar (12-16). Trillingar förekommer knappt efter IVF-behandling i Sverige.

Enkelbörd

För barn födda i enkelbörd efter IVF är risken för förtidsbörd och låg födelsevikt ökad två gånger jämfört med populationen (2,13,17-19). För mycket för tidig förlossning (< 32 veckor) och mycket låg födelsevikt (<1500 g) ökar risken trefaldigt. Riskökningen minskar men kvarstår efter justering för "confounders" såsom moderns ålder, paritet och infertilitetslängd. Överrisken för tidig och mycket tidig förlossning samt låg och mycket låg födelsevikt har minskat något på senare år i Sverige (4).

Missbildningar

Många studier har indikerat en ökad missbildningsfrekvens efter IVF (1,4-2-faldig) jämfört

med populationen (19-22). I den senaste svenska studien fann man en kvarstående ökad missbildningsfrekvens hos IVF-barn trots en kraftig minskning av flerbörd (23). Efter korrektion för maternella variabler minskade överrisken men kvarstod signifikant.

De specifika missbildningar som noterats hos IVF-barnen är bland annat neuralrörsdefekter, läpp-gomspalter, hjärtmissbildningar och missbildningar i magtarmkanalen (21,23-24). Någon ökad risk för missbildning efter ICSI jämfört med konventionell IVF har inte konstaterats.

Kromosomavvikelser

Efter IVF har man inte sett ökad risk för vare sig numeriska eller strukturella kromosomfel. Data från prenataldiagnostik indikerar att det finns en liten ökad risk för könskromosomala (0,6%) och nedärvda avvikelser (1,4%) efter ICSI (25).

Efter ICSI ses också en viss ökning av Y-kromosomförändringar (s.k. mikrodeletioner) nedärvda från den subfertile fadern vilka kan leda till fertilitetsproblem för en son.

Imprinting-defekter

Ett möjligt samband mellan IVF/ICSI och vissa mycket sällsynta tillstånd (Beckwith-Wiedemanns syndrom och Angelmans syndrom) betingade av defekter i genetiska imprinting-mekanismer har rapporterats från bland annat USA och Holland. I tidigare svenska och danska registerstudier har detta inte bekräftats (7, 26-27). Den senaste svenska sammanställningen innehåller ett fåtal missbildningssyndrom (14 av drygt 15 000 barn) varav sex skulle kunna vara orsakade av imprinting-mekanismer (23).

Neurologiska funktionshinder

Risken för CP är ökad för IVF-barn jämfört med populationen (1,7-3,7-faldig) beroende på ökad frekvens flerbörd och förtidsbörd (28). Risken för CP är ökad lika mycket hos IVF-

tvillingar som hos andra tvillingar (29). Vid enkelbörd är risken större efter IVF än efter spontan enkelbörd (8).

Kognitiv utveckling och beteendeavvikelser

Förtidsbörd ger generellt viss ökad risk för kognitiv dysfunktion, men inga studier har hittills kunnat påvisa att IVF- barn skulle skilja sig från normalbefolkningen i detta avseende (30).

Cancer

Någon statistiskt signifikant ökning av antalet cancerfall hos barn födda efter IVF har hittills inte noterats (7,31).

Specifika metoder

Frysteknik

De studier som finns rörande hälsa och utveckling hos barn som fötts efter återföring av frys- ta och tinade embryon är framför allt studier av ”slow-freezing” teknik. Dessa studier har inte påvisat några särskilda risker med frystekniken jämfört med IVF-behandlingar med återföring av färiska embryon. De största registerstudierna har t o m påvisat ett bättre obstetriskt utfall för barn födda efter frysning/tining (32). Barnuppföljningen efter nya frysmetoder såsom vitrifikation är begränsad.

Äggdonation

Sedan 2003 är äggdonation tillåtet i Sverige. Uppföljningsstudier från Finland har visat ff.a. ökad risk för hypertoni/preeklampsi och blödningskomplikationer i samband med graviditet och förlossning (33). Graviditeter efter äggdonation vid Turners syndrom kräver speciell handläggning p.g.a. den ökade risken för maternella hjärt/kärlkomplikationer (34-35).

SAMMANFATTNING

De allra flesta barn födda efter IVF är friska, men det finns en liten väldokumenterad och kvarstående ökad risk för missbildningar även sedan tvillingfrekvensen nedbringats till nästan i nivå med populationens. Däremot har risken för graviditetskomplikationer och förtidsbörd med dess följderna minskat för hela IVF-kohorten som en följd av minskad andel flerbörder. Riskökningarna betingas sannolikt, förutom av den ökade flerbördsfrekvensen, av faktorer hos föräldrarna men däremot inte av tekniken i sig.

Fortlöpande uppföljning är nödvändig, dels för att följa barn högre upp i åldrarna och dels för att följa riskutveckling när nya tekniker införs.

Referenser

1. Nygren KG, Finnstrom O, Kallen B et al. Population-based Swedish studies of outcomes after in vitro fertilisation. *AOGS*. 2007;86:774-82.
2. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103:551-63.
3. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG et al. In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG*. 2005;112:1529-35.
4. Kallen B, Finnstrom O, Lindam et al. Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. *Hum Reprod*. 2010;25:1026-34.
5. Nyboe Andersen A, Goossens V, Bhattacharya S et al. Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2009;24:1267-87.
6. Ericson A, Nygren KG, Olausson PO et al. Hospital care utilization of infants born after IVF. *Hum Reprod*. 2002;17:929-32.

7. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG et al. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil Steril.* 2005;84:605-10.
8. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A et al. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002; 359:461-5.
9. Karlstrom PO, and Bergh C. Reducing the number of embryos transferred in Sweden-impact on delivery and multiple birth rates. *Hum Reprod.* 2007; 22:2202-7.
10. Vitthala S, Gelbaya TA, Brison DR et al. The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009;15:45-55.
11. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO.. Blastocyst versus cleavage stage transfer in vitro fertilization: differences in neonatal outcome? *Fertil Steril.* 2010 [Epub ahead of print]
12. Hansen M, Colvin L, Petterson B et al. Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. *Hum Reprod.* 2009;24:2321-31.
13. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2004;328:261.
14. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A et al. Selected neonatal outcomes in dizygotic twins after IVF versus non-IVF pregnancies. *BJOG.* 2010;117:676-82.
15. McDonald SD, Han Z, Mulla S et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148:105-13.
16. McDonald SD, Han Z, Mulla S et al. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;148:105-13.
17. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG et al. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: infant outcome after different IVF fertilization methods. *Fertil Steril.* 2005;84:611-61.
18. McDonald SD, Han Z, Mulla S et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146:138-48.
19. McDonald SD, Murphy K, Beyene J et al. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005b; 27: 449-59.,
20. Hansen M, Bower C, Milne E et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Hum Reprod.* 2005;20:328-38.
21. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG et al. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73:162-69.
22. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M et al. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet.* 2004;21: 437-43.
23. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A et al. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. *Birth.* 2010;88:137-43.
24. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod.* 2009;24:360-66.
25. Bonduelle M, Van Assche E, Joris H et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod.* 2002;17:2600-14.
26. Lidegaard O, Pinborg A and Andersen AN. Imprinting disorders after assisted reproductive technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18:293-96.
27. Manipalviratn S, DeCherney A and Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2009;91:305-15.
28. Hvidtjorn D, Schieve L, Schendel D et al. Cerebral Palsy, Autism Spectrum Disorders, and Developmental Delay in Children Born After Assisted Conception: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163: 72-83.
29. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Greisen G, Rasmussen S, Andersen AN. Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study. *BMJ.* 2004;329:311.
30. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF et al. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI—a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2008;14: 219-31.
31. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP et al. Growth and development of children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2008;90:1662-73.
32. Wennerholm UB, Soderstrom-Anttila V, Bergh C et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod.* 2009;24:2158-72.
33. Soderstrom-Anttila V. Pregnancy and child outcome after oocyte donation. *Hum Reprod Update.* 2001;7:28-32.
34. ACOG. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2008;90:185-6.
35. Foudila T, Soderstrom-Anttila V and Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod.* 1999;14:532-5.

Framtida utveckling

Kenny Rodriguez-Wallberg och Per Olof Janson

Den framtida utvecklingen inom reproduktionsmedicinen är svår att förutse. Vi har valt att beskriva några områden som ännu inte lämnat experimentstadiet men där vi tror att det finns utvecklingspotential för framtida klinisk tillämpning.

Frysning och odling av humana gameter och germinalceller

I syfte att bevara möjligheten till framtida fertilitet har forskargrupper genomfört försök att odla och frysa förstadier till gameter från ovarialvävnad och testikelvävnad.

Målgruppen är exempelvis barncancerpatienter som ska genomgå cytostatika/strålbehandling/kirurgi där behandlingen medför stor risk att skada gonaderna. Här skulle också de med hög risk att förlora sina gameter i ung ålder, till exempel flickor med Turners syndrom eller med vissa endokrina sjukdomar som inkluderar prematur ovarialsvikt, kunna vara aktuella. Även om odlings- och frysteknikerna för gonadvävnad har förbättrats under senare tid återstår mycket utvecklingsarbete (1).

För ovarialvävnad finns två forskningsstrategier för att erhålla mogna oocyter: autotransplantation av ovarialvävnad eller in vitro-follikulogenes och -maturation av oocyter.

Transplantation av ovarialvävnad

I djurmodeller med till exempel möss, kanin, får och apa har lovande resultat visats både för nedfrysning respektive retransplantation av ovarialvävnad. Det första djur som föddes efter

transplantation av nedfrost/upptinad ovarialvävnad rapporterades 1994 (2). Det tog sedan tio år tills ett barn föddes genom en procedur som liknade djurmodellens (3). Sedan 2004 har hittills födsel av en handfull levande barn rapporterats (4).

In vitro-follikulogenes

Målet med denna metod är att odla primordialfolliklar till funktionella cumulus-oocyt-komplex som senare kan fertiliseras in vitro. Forskningen har under de senaste åren kunna identifiera hormoner och tillväxtfaktorer som är viktiga vid matureringsprocessen (5-6). In vitro follikulogenes skulle kunna vara ett alternativ för patienter med hög risk för malignitet i ovarialvävnaden där retransplantation är olämplig.

Transplantation av spermatogonier

Genom att frysa testikelvävnad som innehåller förstadier till spermier, s.k. spermatogonier, skulle i framtiden också prepubertala pojkar kunna genomgå fertilitetsbevarande åtgärd vid t.ex. sjukdom där behandlingen medför stor risk för gonadskada. Målet är då att spermatogonierna ska retransplanteras, (autolog intra-testikulär transplantation), och kolonisera tubuli seminiferi för att genomgå spermatogenes. Lovande resultat med förbättrade frystekniker har publicerats (7-8). Eftersom vuxna män som drabbas av cancer, redan när de fått cancerdiagnosen ibland har oligozoo- eller azospermi, kan denna behandlingsstrategi teoretiskt sett vara användbar också för vuxna män.

In vitro-odling av gameter

Från embryonala stamceller, erhållna från möss, har man kunnat odla fram germinalceller som sedan utvecklats till oogonier och spermatogonier (9-10). Vid in vitro-odling har därefter befruktning och levande avkomma erhållits (11). Preliminära data från människa tyder på att humana embryonala stamceller också har potential att ge liknande utveckling (12). Kunskapen om in vitro-produktion av gameter är fortfarande bristfällig och därför ännu inget kliniskt alternativ.

Stamceller

Medicinsk behandling med stamceller har praktiserats sen många år. Adulta stamceller används bland annat vid benmärgstransplantation och fetala stamceller kan utvinnas från till exempel navelsträngsblod. De senaste åren har embryonala stamceller framställts från överblivna blastocyster erhållna från in vitro-fertiliseringsbehandling. Enligt svensk lag är det tillåtet med forskning på humana befruktade ägg upp till 14 dagar efter befruktningen. Lyckas man odla fram en cellinje från en blastocyst anses dessa celler inte längre vara en del av embryot och kan därför fortsätta att odlas separat. Tillstånd från forskningsetisk nämnd krävs liksom informerat samtycke från embryots båda upphovspersoner.

Höga förväntningar har funnits på dessa pluripotenta celler och den potentiella användningen vid ett flertal sjukdomstillstånd. Kanske har man kommit längst för neurologiska sjukdomar som Parkinsons sjukdom och ryggmärgsskador. Försök att framställa till exempel myocardceller och pankreatiska ö-celler pågår. Även de embryonala stamcellerna har immunkompetens varför immun-suppression kommer att behövas vid transplantation.

Uterus-transplantation

Forskning avseende transplantation av uterus som en metod att behandla absolut infertilitet som beror på medfödd eller iatrogen avsaknad

av uterus eller omfattande intrauterina synekier pågår. Alternativet surrogatmödraskap är i de flesta länder liksom i Sverige förbjudet i lag. Hittills har man endast utfört ett försök med uterustransplantation på människa med misslyckat resultat.

Flera transplantationsmodeller har prövats vid djurförsök i bl.a. USA, Colombia och Sverige med syfte att optimera metoden för tillämpning på människa. I en studie från Göteborg rapporterades för mus, normala graviditeter med frisk avkomma efter syngen uterustransplantation, (transplantation mellan individer med identisk genuppsättning) (13). Hittills har man inte lyckats erhålla graviditet vid allogen transplantation (transplantation mellan individer av samma species men med olika genuppsättning) i något djurslag.

De kirurgiska problemen med vaskulära anastomoser och tolerans för kall ischemi tycks i stort sett vara lösta medan den immunosuppressiva behandlingen kräver mera forskning. Gissningsvis ligger den humana tillämpningen flera år fram i tiden (14).

Kloning

Många människor kom i kontakt med begreppet kloning i samband med nyheten om Dolly 1997, där ett forskarlag i Skottland rapporterade experimenten med det första däggdjuret som klonats med donatorkärna från adulta somatiska celler. Kloningen av Dolly satte fantasin i rörelse och väckte beundran för den vetenskapliga bedriften men skapade också oro för att gränserna tänjts för människans kontroll av reproduktionen.

Embryodelning och kärnöverföring

Kloning innefattar två principiellt skilda begrepp, nämligen embryodelning respektive kärnöverföring. Embryodelning förekommer i naturen vid uppkomst av monozygota flerbörder, oftast tvillingar. Det tidiga omnipotenta embryot delas i två eller flera oberoende och kompetenta delar som sedan utvecklas till

individer med identisk genuppsättning och därmed utgör en klon. Genom embryodelning kan endast ett begränsat antal individer skapas och en tänkt metod att artificiellt dela embryon kan aldrig ge upphov till en klon av en redan existerande individ, vilket var fallet med Dolly som skapades genom kärnöverföring.

Kärnöverföring innebär att kärninnehållet, dvs. större delen av det genetiska materialet från en somatisk cell överförs till en oocyt från en annan individ, där oocyten i sin tur tömts på sitt kärninnehåll. Man inkluderar inte i processen överföring av mitokondrie-DNA, vilket får till följd att en klonad individ aldrig blir en exakt genetisk kopia av den individ från vilken kärninnehållet tagits. Teoretiskt finns vid kärnöverföring möjlighet att skapa ett mycket större antal individer än vid embryodelning.

Terapeutisk kloning

Möjligheten att framställa embryonala stamceller, eller s.k. inducerade pluripotenta stamceller, genom kärnöverföring för specifik terapi till den person som donerat cellkärnan har skapat entusiasm i forskarsamhället och hos presumtiva patienter (15-16). Vid terapeutisk kloning kan immunologiska avstötningsreaktioner undvikas om man hämtar cellkärnan från en individ som senare kommer att få tillbaka önskad typ av differentierade stamceller. Möjliga terapiområden skulle kunna vara regeneration av nervceller och hjärtmuskelceller. De tidigare nämnda problemen med t.ex. genetisk reprogrammering kvarstår att lösa även vid terapeutisk kloning, varför ytterligare intensiva forskningsinsatser krävs (17).

Samhällets inställning till kloning

På internationell nivå har flera instanser avrått från reproduktiv kloning. På nationell nivå har många länder en lagstiftning som direkt förbjuder den. I Sverige uttryckte Vetenskapsrådet i sin utredning om etiska frågor omkring stamcells forskning en positiv attityd till

terapeutisk kloning (18), och skrev att även om den är etiskt godtagbar är den i det nuvarande kunskapsläge inte tillåten enligt lag. Den bör inte förbjudas men skall ”vara underkastad begränsningar motsvarande dem som gäller vid forskning på befruktade ägg”. Gränsdragning bör ”ske från fall till fall inom ramen för den forskningsetiska prövningen”. Vidare säger utredningen ”någon detaljreglering beträffande forskning som bygger på somatisk kärnöverföring bör inte införas. Det forskningsetiska normsystem som är under införande är mer lämpat för den kontroll som krävs”.

En utförligare diskussion kring det möjliga och det önskvärda i kloning hos människa har presenterats i Läkartidningen (19).

Referenser:

1. Hovatta O. Methods for cryopreservation of human ovarian tissue. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005;10:729-34.
2. Gosden RG, Baird DT, Wade JC et al. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 C. *Hum Reprod*. 1994;9:597-603.
3. Donnez J, Dohlmans MM, Demulle D et al. Live birth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;364:1405-1410.
4. von Wolf M, Donnez J, Hovatta O et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy- a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Europ J Cancer*. 2009;45:1547-53.
5. Scott JE, Carlsson IB, Bavister BD et al. Human ovarian tissue cultures: extracellular matrix composition, coating density and tissue dimensions. *Reprod Biomed Online*. 2004;9:287-93.
6. Carlsson IB, Scott JE, Visser JA et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. *Hum Reprod*. 2006;21:2223-7.
7. Keros V, Rosenlund B, Hultenby K et al. Optimizing cryopreservation of human testicular tissue: comparison of protocols with glycerol, propanediol and dimethylsulphoxide as cryoprotectants. *Hum Reprod*. 2005;20:1676-1687.
8. Keros V, Hultenby K, Borgstrom B et al. Methods of cryopreservation of testicular tissue with viable spermatogonia in pre-pubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment. *Hum Reprod*. 2007;22: 1384-1395.
9. Hubner K, Fuhrmann G, Christenson LK et al. Derivation of oocytes from mouse embryonic stem cells. *Science*. 2003;300:1251-1256.
10. Geijsen N, Horoschak M, Kim K et al. Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. *Nature*. 2004;427:106-107.
11. Nayernia K, Nolte J, Michelmann HW et al. In vitro-differentiated embryonic stem cells give rise to male gametes that can generate offspring mice. *Developmental Cell*. 2006;11:125-132.
12. Aflatoonian B and Moore H. Germ cells from mouse and human embryonic stem cells *Reproduction*. 2006;132:699- 707.
13. Racho El Akouri R, Kurlberg G, Brännström M. Successful uterus transplantation in the mouse: pregnancy and postnatal development of offspring. *Human Reprod*. 2007;18: 2018-1023.
14. Brännström M. Uterine transplantation: a future possibility to treat women with uterus factor infertility? *Minerva Med*. 2007;98:211-216.
15. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131: 834-835.
16. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007;318:1917-1920.
17. Park IH, Zhao R, West JA et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature*. 2008;451:141-146.
18. Socialdepartementet: Rättslig reglering av stamcells-forskning. *SOU* 2002:119.
19. Janson PO och Fridén B. "Du sköna nya värld". Mänskliga embryon genom kloning: Vad är möjligt och vad är önkvärt? *Läkartidningen*. 2004;101:760-763.

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi

Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Följande publikationer i serien har utgivits:

- Nr 1* **Perinatologi. Problem vid underburenhet: IRDS prenatal riskbedömning, profylax och behandling**
(ARG för Perinatologi 1980)
- Nr 2* **Sexuell olust hos kvinnan**
(ARG för Psykosocial Obstetrik/ Gynekologi och Sexologi 1982)
- Nr 3* **Klimakteriet och dess behandling**
(ARG för Perimenopausala problem 1982)
- Nr 4* **Utredning av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1983)
- Nr 5* **LGTI Lower Genital Tract Infections**
(ARG för Gynekologiska Infektioner 1983)
- Nr 6* **Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll**
(ARG för Gynekologisk Hälsovård 1983)
- Nr 7* **Behandling av Cervixcancer stadium IB och IIA**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1984)
- Nr 8* **Urininkontinens hos kvinnan**
(ARG för Urogynekologi 1985)
- Nr 9* **Kejsarsnitt**
(ARG för Perinatologi 1985)
- Nr 10* **Prematur vattenavgång**
(ARG för Perinatologi 1986)
- Nr 11* **Genitala Chlamydia-infektioner**
(ARG för Gynekologiska Infektioner, Familjeplanering & Ungdomsgynekologi 1986)
- Nr 12* **Behandling av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1986)
- Nr 13* **Infektioner i kvinnans nedre genitalvägar**
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1987)
- Nr 14* **Ultraljudsmanual i Obstetrik och Gynekologi**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1988)
- Nr 15* **Manliga orsaker till ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1988)
- Nr 16* **Ovarialcancer**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1988)
- Nr 17 **Prolaps**
(ARG för Urogynekologi 1989)
- Nr 18* **Barriärmetoder som skydd mot STD och oönskad graviditet**
(ARG för Tonårsgynekologi, Familjeplanering, Gynekologisk Hälsokontroll, Obstetriska & Gynekologiska Infektioner samt Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1989)
- Nr 19* **Infektioner under graviditet**
(ARG för Obstetriska & Gynekologiska Infektioner 1990)
- Nr 20* **Tonårsgynekologi**
(ARG för Tonårsgynekologi 1991)
- Nr 21* **Hälsoövervakning vid normal graviditet**
(ARG för Mödrahälsovård 1991)
- Nr 22* **Gynekologisk ultraljudsdiagnostik**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1992)
- Nr 23* **Kroniska smärttillstånd inom gynekologin**
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1992)
- Nr 24* **Utredning och behandling av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1993)
- Nr 25* **Klimakteriet och dess behandling**
(ARG för Klimakteriella Problem 1993)
- Nr 26* **Cancer corporis uteri. Diagnostik och behandling**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1994)
- Nr 27* **Abort i Sverige**
(ARG ad hoc för Abortvård 1994)
- Nr 28 **Sexuella övergrepp mot barn och ungdomar**
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1994)
- Nr 29 **Komplikationer vid Obstetrisk och Gynekologisk kirurgi**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal kirurgi 1995)
- Nr 30 **Genitala infektioner hos kvinnan**
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1996)
- Nr 31 **Assisterad befruktning och preimplantatorisk diagnostik i Sverige**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1996)
- Nr 32 **Gynekologisk endoskopi, del 1**
(ARG för Gynekologisk Endoskopi 1996)
- Nr 33 **Sexologi ur gynekologisk synvinkel**
(ARG för Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1996)
- Nr 34 **Att förebygga cervixcancer**
(ARG för Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll 1997)
- Nr 35* **Neonatal asfyxi**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 1997)

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi

Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Fortsättning från föregående sida.

- Nr 36* **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1997)
- Nr 37 **Ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1998)
- Nr 38 **Substitutionsbehandling i klimakteriet - aktuella synpunkter**
(ARG för Klimakteriella Problem 1998)
- Nr 39 **Kvinnlig urininkontinens. Utredning och behandling**
(ARG för Urogynekologi och vaginal kirurgi 1998)
- Nr 40 **Ungdomsgynekologi**
(ARG för Tonårsgynekologi 1999)
- Nr 41 **Cancer, Graviditet och Fertilitet**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1999)
- Nr 42 **Gynekologisk Ultraljudsdiagnostik**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2000)
- Nr 43 **Infektioner hos gravida kvinnor**
(ARG för Gynekologiska Infektioner 2000)
- Nr 44 **Vulvacancer**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 2000)
- Nr 45 **Gynekologisk Endoskopi - Del 2**
(ARG för Gynekologisk endoskopi 2001)
- Nr 46 **Anal inkontinens hos kvinnor. Utredning och behandling**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal Kirurgi i samarbete med Svensk Förening för Kolorektal Kirurgi 2001)
- Nr 47 **Intrauterin fosterdöd**
(ARG för Perinatologi 2002)
- Nr 48 **Vulvasjukdomar**
(ARG för Vulva 2003)
- Nr 49 **Hemostasrubbingar inom obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbingar 2004)
- Nr 50 **Metodbok för evidensbaserad obstetrik och gynekologi**
(ARG för Evidensbaserad Medicin 2004)
- Nr 51 **Förlossningsrädsla**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi samt Sexologi, Perinatologi samt MÖL-gruppen 2004)
- Nr 52 **Perinatalt omhändertagande vid extrem underburenhet**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 2004)
- Nr 53 **Bröstat**
(ARG för Bröstat 2005)
- Nr 54 **Inducerad abort**
(FARG för Familjeplanering 2006)
- Nr 55 **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2007)
- Nr 56 **Endometrios**
(ARG för Endometrios 2008)
- Nr 57 **Asfyxi och neonatal HLR**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 2008)
- Nr 58 **Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS)**
(ARG för Endokrin 2008)
- Nr 59 **Mödrahälsovård, Sexuell och Reproduktiv Hälsa**
(Intressegruppen för Mödrahälsovård inom SFOG och Samordningsbarnmorskorna inom SBFi samarbete med MödraBarnhälsovårdspsykologernas Förening 2008)
- Nr 60 **Prolaps**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal Kirurgi 2008)
- Nr 61 **Hysterektomi vid icke-maligna tillstånd**
(Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi 2009)
- Nr 62 **Barnafödande och psykisk sjukdom**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi samt Sexologi 2009)
- Nr 63 **Cervixcancerprevention**
(ARG för Cervixcancerprevention 2010)
- Nr 64 **Ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 2010)

*Upplagen utgången

Publikationerna kan beställas från:
SFOG-kansliet, Drottninggatan 55, 2 tr, 111 21 Stockholm
Fax 08-22 23 30. Internet www.sfog.se/ARGbest.html



ISSN 1100-438X