



SVENSK FÖRENING
FÖR OBSTETRIK OCH GYNEKOLOGI
ARBETS- OCH REFERENSGRUPP
FÖR

OFRIVILLIG BARNLÖSHET

Reproduktionsmedicin

Rapport nr 81
2019

**Arbets- och Referensgruppen för
Ofrivillig barnlöshet**

Nr 81
2019

Reproduktionsmedicin

Redaktör:	ARGUS Ove Axelsson, Uppsala universitet, Uppsala
Layout:	Moniqa Frisell
Tryck:	Elanders AB

Författare:

Agneta Skoog Svanberg	Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa, Uppsala universitet, Uppsala
Aisling Ahlström	Livio, Fertilitetscentrum, Göteborg
Aylin Yilmaz	Infektionskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Anders Eilard	Infektionskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Anna Karin Lind	Livio
Anna Lena Wennberg	Nordic IVF, Göteborg
Annika Strandell	Reproduktionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Ann Thurin Kjellberg	Reproduktionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Arthur Aanesen	Livio, IVF-gruppen, Sophiahemmet, Stockholm
Britt Friberg	Reproduktionsmedicinskt Centrum, Skånes Universitetssjukhus, Malmö
Camilla Stenfelt	Livio, Fertilitetscentrum, Gärdet, Stockholm
Carolina Tristan	Livio, IVF-gruppen, Sophiahemmet, Stockholm
Christina Bergh	Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Avdelningen för Obstetrik och Gynekologi, Göteborgs universitet
Claes Gottlieb	Fertilitetskliniken Sophiahemmet Stockholm
Charles Hanson	Institutionen för kliniska vetenskaper, Avdelningen för Obstetrik och Gynekologi, Göteborgs universitet
Elisabeth Syk Lundberg	Klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Elizabeth Nedstrand	Reproduktionscentrum, Universitetssjukhuset, Linköping
Evangelia Elenis	Reproduktionscentrum, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Fotios Sergouniotis	Reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, Stockholm
Gerasimos Tzortzatos	Stockholm IVF, Stockholm
Gunilla Ajne	Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Gunilla Sydsjö	Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
Greta Edelstam	Kvinnokliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm
Göran Westlander	Livio, Fertilitetscentrum, Göteborg
Jan Holte	Carl von Linnékliniken, Uppsala
Jan I Olofsson	Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa, Karolinska Institutet, Stockholm
Johanna Schmidt	Livio, Fertilitetscentrum, Göteborg
Juliane Baumgart	Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, Örebro
Julius Hreinsson	Reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Karin Pettersson	Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Katarina Haapaniemi Kouru	Livio, Fertilitetscentrum, Gärdet, Stockholm
Katarina Kebbon Vaegter	Carl von Linnékliniken, Uppsala
Kenny Rodriguez-Wallberg	Reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Kjell Wänggren	Reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Lana Salih-Joelsson	Kvinnokliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Lena George	Livio, IVF-gruppen, Sophiahemmet, Stockholm
Lennart Blomqvist	Kvinnokliniken, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås
Mats Brännström	Sahlgrenska akademien, avd. för Obstetrik & Gynekologi, Göteborgs universitet, Göteborg
Milan Milenkovic	Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Pietro Gambadauro	Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa, Uppsala universitet, Uppsala
Raghad Samir	Livio, Fertilitetscentrum, Falun
Sissel Saltveldt	Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Thomas Brodin	Carl von Linnékliniken, Uppsala
Ulla-Britt Wennerholm	Kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Åsa Magnusson	Reproduktionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Redaktionsgrupp:

Kjell Wänggren	Ordförande
Åsa Magnusson	Sekreterare 1
Elizabeth Nedstrand	Sekreterare 2
Anna Karin Lind	Ledamot

Jävsdeklarationer avseende författarskap ARG-Rapport Reproduktionsmedicin

Agnetta Skoog Svanberg:	Inga jäv.
Aisling Ahlström:	Sakkunnig/expert/vetenskapligt råd åt Merck Fertility Technologies. Av företag arvoderad föreläsning. Forskningsanslag från Vitrolife.
Aylin Yilmaz:	Inga jäv.
Anders Eilard:	Av företag (MSD, Gilead) arvoderade föreläsningar. Klinisk provare studier med bidrag från MSD, AbbVie, Gilead, m fl.
Anna Karin Lind:	Tidigare styrelseledamot SSRM och NFS. Sakkunnig/expert/vetenskapligt råd. Arvoderade föreläsningar (Merck AB, Ferring AB). Huvudprövare, forskningsanslag (Merck AB, Impolin AB).
Anna Lena Wennberg:	Av företag arvoderade föreläsningar avseende forskning och kunskande.
Annika Strandell:	Sakkunnig/expert (Guerbet).
Ann Thurin Kjellberg:	Styrelseledamot SSRM och NFS. Sakkunnig/expert/vetenskapligt råd. Arvoderade föreläsningar (Merck AB, Ferring AB). Huvudprövare, forskningsanslag (Merck AB, Impolin AB).
Arthur Aanesen:	Delägare och styrelseledamot i IVF-Gruppen vid Sophiahemmet AB.
Britt Friberg:	Av företag arvoderad föreläsning.
Camilla Stenfelt:	Uppdrag för ideell organisation (RFSL). Av företag (Merck AB, Ferring AB) arvoderade föreläsningar.
Carolina Tristan:	Inga jäv.
Christina Bergh:	Arvoderade föreläsningar, författarskap (Merck AB, Ferring AB).
Claes Gottlieb:	Av företag arvoderad föreläsning.
Charles Hanson:	Inga jäv.
Elisabeth Syk Lundberg:	Inga jäv.
Elizabeth Nedstrand:	Inga jäv.
Evangelia Elenis:	Av företag arvoderad föreläsning.
Fotios Sergouniotis:	Av företag (Gedeon Richter) arvoderad föreläsning.
Gerasimos Tzortzatos:	Styrelseuppdrag, aktieägare i eget företag (Evgonia AB-läkarkonsulttjänster).
Gunilla Ajne:	
Gunilla Sydsjö:	Av företag (Merck) arvoderade föreläsningar.
Greta Edelstam:	Sakkunnig/expert/vetenskapligt råd (1,6 miljonerklubben, SBU) Arvoderade föreläsningar (Merck AB, Ferring AB). Uppdrag ideell organisation (Zonata, SSRM, NFS). Aktieägare AstraZeneca, Isfer AB.
Göran Westlander:	Av företag arvoderade föreläsningar.
Jan Holte:	Av företag (Merck, MSD) arvoderade föreläsningar.
Jan I Olofsson:	Ledamot VOG könsceller (SKL). Ledamot advisory board, arvoderade föreläsningar (Ferring, MSD, Merck, Actavis/Forrest). Forskningsanslag (Merck AB, Ferring AB).
Johanna Schmidt:	Av företag (Merck AB, Ferring AB) arvoderade föreläsningar.
Juliane Baumgart:	Inga jäv.
Julius Hreinsson:	Varit styrelseledamot SSRM, konsult till företag (DANAK, SWEDAK). Varit anställd i företag (Livio). Eget konsultföretag. Av företag arvoderade föreläsningar. Aktieägare Minerva Medica AB.
Karin Pettersson:	Inga jäv.
Katarina Haapaniemi Kouru:	Av företag (Merck AB) arvoderade föreläsningar.
Katarina Kebbon Vaegter:	Inga jäv.
Kenny Rodriguez-Wallberg:	Sakkunnig SKL. Av företag arvoderade föreläsningar.
Kjell Wänggren:	Styrelseuppdrag, aktieägare i eget företag (K.W.O.G.AB). Uppdrag ideell organisation (ESHRE). Arvoderade föreläsningar, författarskap (Merck AB, Ferring AB, Finox AB). Forskningsanslag (Ferring AB)
Lana Salih-Joelsson:	Inga jäv.
Lena George:	Delägare i IVF-Gruppen vid Sophiahemmet AB.
Lennart Blomqvist:	Forskningsanslag från ideella organisationer.
Mats Brännström:	Aktieägare i eget företag (Stockholm IVF). Forskningsanslag (Merck AB, Ferring AB)
Milan Milenkovic:	Ägare av företag (Pellucida AB, Stockholm).
Pietro Gambadauro:	Eget företag med verksamhet inom uppdraget (Res Medica Sweden). Uppdrag ideell organisation (ESHRE). Av företag (Merck AB, Gedeon Richter Nordics AB) arvoderade föreläsningar. Icke finansiellt stöd från Karl Storz Endoskop Sweden AB och Ethicon Surgical för endoskopisk simulering.
Raghad Samir:	Inga jäv.
Sissel Saltveldt:	Styrelseuppdrag, delägare i företag (Medolog AB). Medicinsk konsult åt LÖF.
Thomas Brodin:	Styrelseuppdrag, anställd och aktieägare i eget företag (Carl von Linnékliniken AB). Arvoderade föreläsningar, författarskap (MSD, Merck AB, Ferring AB).
Ulla-Britt Wennerholm:	Inga jäv.
Åsa Magnusson:	Av företag (Merck AB) arvoderad föreläsning.

Innehållsförteckning

Jävsdeklarationer	4
Förkortningar	6
Förord	7
<i>Kapitel</i>	
1. Assisterad befruktning - Lagar, föreskrifter och uppföljning av verksamhet. <i>Kjell Wänggren och Britt Friberg</i>	8
2. Fertilitetens naturalförlopp. Ovarialreserv. <i>Thomas Brodin och Jan Holte</i>	14
3. Utredning. <i>Elizabeth Nedstrand och Evangelia Elenis</i>	25
4. Livsstilsfaktorer och Reproduktiv hälsa. <i>Lana Salih Joelsson och Anna Karin Lind</i>	36
5. Psykologiska aspekter på reproduktiv hälsa. <i>Gunilla Sydsjö och Agneta Skoog Svanberg</i>	45
6. Adoption. <i>Gunilla Sydsjö och Agneta Skoog Svanberg</i>	50
7. Kirurgi	
a. Sactosalpinx. <i>Annika Strandell</i>	54
b. Endometriepolyper. <i>Pietro Gambadauro</i>	58
c. Uterusfaktorn. <i>Milan Milenkovic</i>	60
d. Uterustransplantation. <i>Mats Brännström</i>	67
8. Upprepade missfall. <i>Lennart Blomqvist och Lena George</i>	71
9. Interkurrenta sjukdomar och assisterad befruktning. <i>Gunilla Ajne och Sissel Saltvedt</i>	81
10. Infektionssjukdomar. <i>Åsa Magnusson, Ann Thurin-Kjellberg, Fotios Sergouniotis,</i> <i>Anders Eilard och Aylin Yilmaz</i>	86
11. Anovulatorisk infertilitet – utredning och behandling. <i>Johanna Schmidt och Jan Holte</i>	95
12. Endometrios. <i>Greta Edelstam</i>	103
13. Hormonstimulering vid Assisterad befruktning. <i>Jan I Olofsson och Jan Holte</i>	108
14. Nationella kvalitetsregistret för assisterad befruktning, Q-IVF. <i>Christina Bergh</i>	116
15. Prediktionsmodeller och prognostiska markörer vid assisterad befruktning. <i>Thomas Brodin, Katarina Kebbon Vaegter och Jan Holte</i>	119
16. Komplikationer vid IVF-behandling. <i>Ann Thurin- Kjellberg och Fotios Sergouniotis</i>	124
17. Insemination med makespermier. <i>Arthur Aanesen och Carolina Tristen</i>	131
18. Behandling vid manlig infertilitet. <i>Göran Westlander och Claes Gottlieb</i>	135
19. Tredjepartsdonation. <i>Kjell Wänggren, Ann Thurin-Kjellberg, Gunilla Sydsjö,</i> <i>Johanna Schmidt och Camilla Stenfeldt</i>	145
20. Preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD). <i>Katarina Haapaniemi Kouru,</i> <i>Charles Hanson och Elisabeth Syk Lundberg</i>	151
21. IVF-laboratoriet. <i>Julius Hreinsson och Aisling Ahlström</i>	156
22. Uppföljning av barn födda efter IVF och deras mödrar. <i>Christina Bergh och Ulla-Britt Wennerholm</i>	170
23. Fertilitetsbevarande åtgärder hos patienter med cancer och andra sjukdomar. <i>Kenny Rodriguez-Wallberg och Ann Thurin Kjellberg</i>	175
24. Frysförvaring av obefrukade ägg på icke-medicinsk indikation, s.k. ”social freezing”. <i>Anna Karin Lind och Anna Lena Wennberg</i>	183
25. HBTQ. <i>Camilla Stenfeldt och Elizabeth Nedstrand</i>	187
26. Cross Border Reproductive Care (CBRC). <i>Gerasimos Tzortzatos, Karin Pettersson,</i> <i>Greta Edelstam och Kjell Wänggren</i>	191
27. Adjuvant behandling vid assisterad befruktning. <i>Raghad Samir, Juliane Baumgart och</i> <i>Thomas Brodin</i>	194

Förkortningar

AFC	antral follicle count	IVF	in-vitro fertilisering
AID	artificial Insemination Donor	IVIG	intravenös immunoglobulin
AIH	artificial Insemination Husband	IVM	in-vitro maturation
AMH	antimüllerian hormone	IVO	Inspektionen för vård och omsorg
APS	antifosfolipidsyndrom	LBR	live birth rate
ART	assisted reproductive technology	LGA	large for gestational age
ASA	acetylsalicylsyra	LH	luteotropt hormon
ASCO	American society of clinical oncology	LIF	Leukemia inhibitory factor
ASRM	American society for reproductive medicine	LMWH	låg molekylärt heparin
AZF	azoospermi faktor	MOPS	3-(N-morpholino) propanesulfonic acid
BMI	body mass index (kg/m ²)	MRKH	Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser
CBAVD	congenital bilateral avsaknad av vas deferens	NGS	next generation sequencing
CC	Clomifencitrat	NOA	non-obstruktiv azoospermi
CGH	comparative genome hybridisation	OA	obstruktiv azoospermi
D-IVF	donator IVF	OHSS	ovariellt hyperstimulerings syndrom
DD	dubbel donation	PAF	platelet-activating factor
DHEA	dehydroepiandrosteron	PCC	preconception care
DI	donatorinsemination	PCOS	polycystiskt ovarie syndrom
EGF	epidermal growth factor	PCT	postcoitaltest
ED	embryo donation	PESA	perkutan epididymal spermieaspiration
ESHRE	European Society for Human Reproduction & Embryology	PGD	preimplantatorisk genetisk diagnostik
ET	embryo transfer	PGS	preimplantatorisk genetisk screening
FIGO	international federation of gynecology and obstetrics	PGT	preimplantatory genetic testing
FISH	fluorescent in situ hybridisering	POF	premature ovarian failure
FSH	follikel-stimulerande hormon	POI	Premature ovarian insufficiency
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	RCOG	Royal college of obstetrics and gynecology
GnRH	gonadotrophine realeasing hormone	RCT	randomized controlled trial
HBeAg	hepatit B virus e-antigen	ROS	resistant ovary syndrome
HB-EGF	heparin-binding EGF-like growth factor	RPL	recurrent pregnancy loss
HBsAg	hepatitis B virus surface-antigen	SBU	statens beredning för medicinsk och social utvärdering
HBTQ	homosexuella, bisexuella, trans- och queerpersoner	SCOS	Sertoli cell only syndrome
hCG	humant chorion-gonadotropin	SGA	small for gestational age
HCV	hepatit C virus	SHBG	sexhormone binding globuline
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	SKL	Sveriges kommuner och landsting
HIV	humant immunbrist-virus	SLE	Systemisk lupus erytematosus
hMG	humant menopaus-gonadotropin	SMER	statens medicinsk-etiska råd
HRT	hormone replacement therapy	Q-IVF	nationellt kvalitetsregister för assisterad befruktning
HSG	hysterosalpingografi HTLV humant T-lymfotropt virus	SOE	salpingo ooforektomi
HSSG	hysterosalpingosonografi	TESA	testikulär spermieaspiration
HTLV	humant T-lymfotropt virus	TESE	testikulär spermieextraktion
HyCoSy	hystero-salpingo contrast sonography	TLC	tender loving care
ICSI	intracytoplasmatisk spermieinjektion	TPOak	tyreoperoxidasantikroppar
IGF-1	insulin-like growth factor 1	TRAK	TSH-receptorantikroppar
IUFD	intrauterin fosterdöd	TSH	tyreoideastimulerande hormon
IUI	intrauterin insemination	VEGF	vascular endothelial growth factor
		WHO	World health organization

Förord

Reproduktionsmedicin är ett nytt namn på det kunskapsområde som innefattar behandling av ofrivillig barnlöshet, men även andra aspekter på reproduktion, såsom reproduktionsendokrinologi, genetik, reproduktionskirurgi, fertilitetsbevarande åtgärder, mm. Mycket har hänt sedan den föregående ARG rapporten "Ofrivillig barnlöshet" publicerades 2010. IVF-behandling har blivit allmänt accepterad efter att metodens skapare, Robert G Edwards tilldelades Nobelpriset i medicin 2010. Behandlingsresultaten har succesivt förbättrats genom förfinad teknik. Nya metoder för embryodling med s.k. time-lapse teknik och vitrifiering av oocyter och embryon har utvecklats. Andelen återförda embryon har succesivt minskat vilket lett till en sänkt flerbördsfrekvens från kring 25% till ca 3%. Resultaten har förbättrats, speciellt i samband med återföring av frysta embryon som alltmer nedfrysas på blastocyststadiet med vitrifieringsteknik. Behandling med preimplantatorisk genetisk diagnostik har succesivt ökat och nya metoder för embryobiopsi och genetisk diagnostik har utvecklats. Det har även tillkommit nya möjligheter för män med azoospermi genom spermieutvinning från testiklarna med sk mikrodisektions-TESE. Möjligheterna till fertilitetsbevarande åtgärder har utökats för kvinnor och män både på medicinsk och icke medicinsk indikation samt även för t.ex personer med könsdysfori.

Svensk banbrytande forskning avseende uterustransplantation har resulterat i att det första barnet som burits av en kvinna som genomgått uterustransplantation föddes i

Göteborg 2014 och sedan dess har denna forskning lett till att flera barn har fötts i Sverige och övriga världen.

Ny lagstiftning har gjort det möjligt för nya grupper att kunna få hjälp till att få barn. Ensamstående kvinnor har sedan 2016 kunnat erbjudas behandling med assisterad befruktning och sedan 2019 är behandling med embryodonation och dubbeldonation tillåten, d.v.s. samtidig donation av både ägg och spermier.

Sedan 2019 är det även möjligt för kliniker som inte har utbildning av läkare att utföra IVF-behandlingar med donerade ägg och/eller spermier.

Surrogatmoderskap är fortfarande inte tillåtet i Sverige.

Denna ARG rapport är sammanställd av SFOGs arbetsgrupp för Ofrivillig barnlöshet (Fert-ARG) och är resultatet av författarbidrag från en stor del av Sveriges ledande experter inom Reproduktionsmedicin. Rapporten är avsedd att vara ett kunskapsstöd för SFOGs medlemmar, studerande och andra personer som är intresserade av eller involverade i omhändertagande av ofrivilligt barnlösa och andra patientgrupper som handläggs inom kunskapsområdet Reproduktionsmedicin.

Sedan 2007 finns en formaliserad specialiseringsutbildning inom Reproduktionsmedicin, framtagen av Fert-ARG och avsedd för specialister inom gynekologi och obstetrik. ARG-rapporten Reproduktionsmedicin har i möjligaste mån baserats på säkraste och senast uppdaterade tillgängliga evidens.

För Fert-ARG, SFOG i februari 2019

Kjell Wånggren, Åsa Magnusson, Elizabeth Nedstrand och Anna Karin Lind

1. Assisterad befruktning

– Lagar, föreskrifter och uppföljning av verksamhet

Kjell Wånggren, Britt Friberg

Assisterad befruktning inkluderar all hantering av gameter utanför kroppen. Förutom in vitro fertilisering (IVF), inklusive intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI), inräknas här insemination med partners spermier (AIH, Artificial Insemination Husband), äggdonation och spermiedonation. Spermiedonation kan ges till ensamstående kvinna eller till kvinna i en parrelation. Behandlingssättet för spermiedonation kan vara via insemination (AID, Artificial Insemination Donor) eller genom IVF med donerad sperma (IVF-D). Till assisterad befruktning hör också donation av embryo, vilket innebär att ett embryo inte har någon genetisk koppling till mottagaren. Det finns två former för uppkomsten av ett embryo för donation. Den ena kallas dubbeldonation (DD), och innebär att donatorer av ägg respektive spermier är okända för varandra. Den andra, som brukar vara den man menar när man säger embryodonation (ED), innebär att ett embryo som tillkommit för ett specifikt par eller ensamstående, inte kommer att återföras till dem, utan doneras.

Vid preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD) sker också behandling med hjälp av IVE.

Nya lagar har tillkommit och Socialstyrelsens föreskrifter har fortlöpande reviderats. Det finns ingen samlad uppdaterad lagtext utan man hänvisar till tidigare lagar. Dessa är övergripande och Socialstyrelsens före-

skrifter, som även inkluderar barnlöshetsutredning, innehåller tolkning av lagtexterna. Vi har här valt att citera vissa av lagtexterna och ge synpunkter utifrån föreskrifterna.

I Sverige är insemination inom ett par, med donerad sperma, lagreglerad sedan 1985. År 1988 kom lagen om befruktning utanför kroppen, d v s IVF. Sedan 2003 har denna ersatts av lagen om genetisk integritet, som även tillåter äggdonation liksom IVF med donerade spermier och preimplantatorisk genetisk diagnostik. År 2005 blev det, för samkönade kvinnliga par, tillåtet med insemination och IVF med donerade spermier. Spermiedonation till ensamstående kvinnor är tillåtet sedan 1 april 2016. Embryodonation tilläts 2019.

Utifrån ett internationellt perspektiv är tillgängligheten för assisterad befruktning god i Sverige. Behandlingar utförs både i offentlig och privat regi. Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har utformat nationella harmoniserade riktlinjer, så att alla landsting rekommenderas ha gemensamma regler för vilka behandlingar som erbjuds till invånarna. Det är upp till varje landsting att besluta om att anta riktlinjerna för offentlig finansiering. Därför kan de variera något mellan landstingen och förändras över tid. Riktlinjerna föreslår att ofrivilligt barnlösa par och ensamstående kvinnor får upp till tre offentligt finansierade IVF-behandlingar. Par ska vara gifta eller sammanboende och får inte ha gemen-

samma barn. Detta gäller även adopterade barn. En ensamstående kvinna får inte vara gift, registrerad partner eller sammanboende och får inte ha vårdnaden om ett barn. För att offentligt finansierad behandling ska erbjudas får kvinnans ålder vid behandlingsstart inte överstiga 40 år. För mannen varierar övre åldersgräns mellan landstingen. Frysta embryon kan återföras fram till den behandlade kvinnans 45-årsdag. Riktlinjerna vid behandling privat kan variera något.

Lagar och föreskrifter reglerar

- A Tillåtna behandlingar
- B Icke tillåtna behandlingar
- C Begränsande bestämmelser
- D Kompetenskrav

A Tillåtna behandlingar

Insemination med donerade spermier är reglerat i lag sedan 1985 och lagen ger barnet rätt att, vid mogen ålder, få identifierande information om spermagivaren. Lagen rörande IVF började tillämpas 1989.

Äggdonation är tillåtet sedan 2003. Samma år blev det möjligt med IVF med donerade spermier och preimplantatorisk genetisk diagnostik.

Insemination och IVF är tillåtet i samkönade kvinnliga relationer sedan 2005 och är sedan 2016 tillåtet för ensamstående kvinnor.

Riksdagen har 2018 beslutat att ta bort kravet på genetisk anknytning till någon av personerna i det barnlösa paret. Från 1 januari 2019 är det därför tillåtet med donation av både ägg och spermier, antingen i form av dubbel donation, eller genom donation av redan befruktade ägg, d.v.s. embryodonation.

För redan befruktade ägg gäller speciella regler för det donerande paret.

Särskilda regler om föräldraskap införs 2019 för situationer där personer får barn efter att någon av dem eller båda har ändrat könstillhörighet.

Från och med 2019 är frysförvaring av embryon tillåtet i 10 år, vilket även gäller

embryon frysta före 2019-01-01. Det är möjligt att söka om förlängd frysförvaringstid hos Socialstyrelsen.

Insemination

SFS 2018:1283 Lag om ändring i lagen (2006:351) om genetisk integritet m.m., 6 kap

1 § En donator av spermier ska vara myndig. Donatorn ska lämna ett skriftligt samtycke till att spermier används för insemination. Donatorn får återkalla sitt samtycke fram till dess insemination skett.

2 § Insemination med spermier från en man som kvinnan inte är gift eller sambo med får inte utan tillstånd av Inspektionen för vård och omsorg utföras annat än vid offentligt finansierade sjukhus. Sådan insemination ska ske under överinseende av läkare med specialistkompetens i gynekologi och obstetrik.

4 § Vid en insemination som avses i 2 § väljer läkaren en lämplig spermiedonator. Spermier från en avliden donator får inte användas vid en insemination. Uppgifter om donatorn ska antecknas i en särskild journal. Journalen ska bevaras i minst 70 år.

5 § Den som har tillkommit genom en insemination som avses i 2 § har, om han eller hon har uppnått tillräcklig mognad, rätt att ta del av de uppgifter om donatorn som antecknats i sjukhusets särskilda journal.

5 a § Efter skriftlig begäran av den som har tillkommit genom en insemination som avses i 2 § och som har uppnått tillräcklig mognad ska uppgifter om honom eller henne tas in i den särskilda journal som innehåller uppgifter om donatorn. Även begäran ska tas in i den särskilda journalen. Den som har tillkommit genom en insemination som avses i 2 §, och som har uppnått tillräcklig mognad, har rätt att ta del av de uppgifter som antecknats i den särskilda journalen och som avser andra personer som har tillkommit med spermier från samma donator.

5 b § Om någon har anledning att anta att han eller hon har tillkommit genom en insemination som avses i 2 §, är socialnämnden

skyldig att på begäran hjälpa honom eller henne att ta reda på om det finns några uppgifter antecknade i en särskild journal.

IVF-behandling

SFS 2018:1283 Lag om ändring i lagen (2006:351) om genetisk integritet m.m., 7 kap

2 § En donator av ägg eller spermier ska vara myndig. Donatorn ska lämna ett skriftligt samtycke till att ägget får befruktas eller att spermier används för befruktning. Donatorn får återkalla sitt samtycke fram till dess befruktning skett.

3 § Om kvinnan är gift eller sambo, får ett befruktat ägg föras in i kvinnans kropp endast om maken eller sambon skriftligen har samtyckt till det.

3 a § Ett ägg som har befruktats för att föras in i en kvinnas kropp får föras in i en annan kvinnas kropp endast om

1. den först behandlade kvinnan, och, om hon är gift eller sambo, även hennes make eller sambo, skriftligen har samtyckt till det och

2. den först behandlade kvinnan, och, om hon är gift eller sambo, även hennes make eller sambo, är förälder till minst ett barn och

3. det är den först behandlade kvinnans eget ägg som har befruktats eller, om hon är gift eller sambo, ägget har befruktats med spermier från hennes make eller sambo. Ett samtycke enligt första stycket får återkallas fram till dess införande skett.

4 § Befruktning av ägg från en kvinna, i vars kropp ägget ska införas, med spermier från kvinnans make eller sambo får inte utan tillstånd av Inspektionen för vård och omsorg utföras annat än vid offentligt finansierade sjukhus. Detta gäller också införande av ägget i kvinnans kropp. Om ägget inte kommer från kvinnan eller spermier inte kommer från kvinnans make eller sambo, får befruktning och införande av ägg inte utan tillstånd av Inspektionen för vård och omsorg utföras annat än vid de sjukhus som har sjukvårdsenheter där det bedrivs högskoleutbildning för läkarexamen och forskning.

5 § Vid en behandling som avses i 4 § andra stycket ska läkaren pröva om det med hänsyn till makarnas, sambornas eller den ensamstående kvinnans medicinska, psykologiska och sociala förhållanden är lämpligt att behandlingen äger rum. Behandlingen får utföras endast om det kan antas att det blivande barnet kommer att växa upp under goda förhållanden. Om behandling vägras, får makarna, samborna eller den ensamstående kvinnan begära att Socialstyrelsen prövar frågan.

6 § Vid en behandling som avses i 4 § andra stycket väljer läkaren ägg eller spermier från en lämplig donator eller ett lämpligt donerat befruktat ägg. Ägg eller spermier från en donator som har avlidit får inte användas för befruktning. Uppgifter om donator ska antecknas i en särskild journal. Journalen ska bevaras i minst 70 år.

7 § Den som har tillkommit genom en behandling som avses i 4 § andra stycket har, om han eller hon har uppnått tillräcklig mognad, rätt att ta del av de uppgifter om donator som antecknats i sjukhusets särskilda journal.

7 a § Efter skriftlig begäran av den som har tillkommit genom en behandling som avses i 4 § andra stycket och som har uppnått tillräcklig mognad ska uppgifter om honom eller henne tas in i den särskilda journal som innehåller uppgifter om donatorn. Även begäran ska tas in i den särskilda journalen. Den som har tillkommit genom en behandling som avses i 4 § andra stycket, och som har uppnått tillräcklig mognad, har rätt att ta del av de uppgifter som antecknats i den särskilda journalen och som avser andra personer som har tillkommit med könsceller från samma donator.

B Icke tillåtna behandlingar

Surrogatmoderskap är inte tillåtet i Sverige.

Spermier från en avliden donator får inte användas vid en insemination.

Ägg eller spermier från en donator som har avlidit får inte användas för befruktning.

C Begränsande bestämmelser

HSLF-FS 2018:52 (ändrat från SOSFS 2009:32) 4 kap.

Samtycke

3 § Makens, den registrerade partners eller sambons skriftliga samtycke, enligt 6 kap. 1 b § lagen (2006:351) om genetisk integritet m.m. till att insemination får utföras, ska lämnas på en särskild blankett. Makens, den registrerade partners eller sambons skriftliga samtycke enligt 7 kap. 3 § lagen om genetisk integritet m.m. till att ett befruktat ägg (embryo) får föras in i den andra makens, partners eller sambons kropp ska lämnas på en särskild blankett. Om det befruktade ägget har förvarats i fryst tillstånd efter att samtycke lämnats, ska makens, den registrerade partners eller sambons samtycke på nytt hämtas in.

När den läkare som har ansvaret för behandlingen har tagit del av samtycket, ska han eller hon bekräfta det genom signering på samtyckeshandlingen. (HSLF-FS 2016:21)

4 § Den ansvarige läkaren ska informera paret om samtyckets innebörd. Information ska lämnas om att

1. samtycket i 3 § gäller tills vidare från den dag samtyckeshandlingen har undertecknats,

2. en återkallelse kan göras muntligt eller skriftligt,

3. den ansvarige läkaren omgående ska underrättas om att samtycket har återkallats, och

4. en återkallelse gäller från den tidpunkt då läkaren underrättades om återkallelsen.

Om samtycket återkallas, ska läkaren i anslutning till underrättelsen om återkallelsen bekräfta detta genom signering på samtyckeshandlingen. (HSLF-FS 2018:52)

4 a § Ett par eller en ensamstående kvinna som vill genomgå assisterad befruktning ska informeras om att ett samtycke från en donator av spermier enligt 6 kap. 1 a § lagen (2006:351) om genetisk integritet m.m. får återkallas fram till dess insemination skett och att ett samtycke från en donator av ägg eller spermier enligt 7 kap. 2 § samma lag får åter-

kallas fram till dess befruktning skett. (HSLF-FS 2016:21)

Ett par eller en ensamstående kvinna som vill genomgå assisterad befruktning med ett donerat befruktat ägg ska informeras om att ett samtycke från en donator av ett sådant ägg får återkallas i enlighet med 7 kap. 3 a § andra stycket lagen om genetisk integritet m.m. fram till dess att införande ägt rum. (HSLF-FS 2018:52)

Bedömning och information inför assisterad befruktning

5 § En undersökning ska göras för att bedöma om

1. makar och sambor har rimliga möjligheter att få barn på naturlig väg, och

2. makar, sambor och ensamstående kvinnor som vill genomgå assisterad befruktning har medicinska förutsättningar att bli gravida på detta sätt. (HSLF-FS 2016:21)

7 § Mottagaren (kvinnan) ska testas för förekomst av markörer för följande smittämnen.

HIV 1 och HIV 2, Hepatit B, Hepatit C, HTLV I och HTLV II, Syfilis.

10 § En bedömning ska även göras för att säkerställa om det med hänsyn till kvinnans eller barnets säkerhet är lämpligt att hon genomgår en graviditet. Om graviditeten eller någon annan smitta eller sjukdom än de som anges i 7 och 8 § kan riskera kvinnans eller barnets liv eller hälsa, får en assisterad befruktning inte utföras. (8 § : tester under vissa omständigheter).

Särskild prövning vid användning av donerade könsceller

11 § Vårdgivaren ska ansvara för att det fastställs rutiner för den särskilda prövningen enligt 6 kap. 3 § första stycket och 7 kap. 5 § första stycket lagen (2006:351) om genetisk integritet m.m. Rutinerna ska dokumenteras. (HSLF-FS 2018:52)

Allmänna råd

Vid den särskilda prövningen bör läkarens bedömning utgå från parets eller den ensamstående kvinnans möjlighet och förmåga att fungera som föräldrar eller förälder under barnets hela uppväxt.

Synpunkt

Ovanstående allmänna råd har av professionen tolkats så att den kvinna som ska genomgå insemination eller IVF inte bör vara äldre än 45 år. Om behandling övervägs över denna ålder bör en prekonceptionell utredning av en specialist ha bedömt att kvinnan utan risk kan bli gravid. Assisterad befruktning bör inte utföras på en kvinna som är över 50 år.

Vid bedömningen bör hänsyn tas till parets eller den ensamstående kvinnans

- ålder,
- hälsotillstånd och eventuella funktionsnedsättningar,
- levnadsförhållanden, och
- inställning till att berätta för barnet om dess biologiska ursprung.

Hänsyn bör även tas till parets inbördes relation eller den ensamståendes sociala nätverk.

I prövningen av parets eller den ensamstående kvinnans psykologiska och sociala förhållanden bör en yrkesutövare med beteendevetenskaplig kompetens delta. I den utredningen bör samtal hållas med den ensamstående kvinnan, med paret gemensamt och med varje make, sambo eller registrerad partner för sig. (HSLF-FS 2016:21)

12 § Paret eller den ensamstående kvinnan ska ges en individuellt anpassad information om resultatet av den särskilda prövningen. Om assisterad befruktning inte medges med anledning av vad som framkommit vid prövningen, ska läkaren ge information om skälen till att behandlingen inte bedöms som lämplig och om att paret eller den ensamstående kvinnan kan begära att Socialstyrelsen prövar frågan. Beslutet att inte medge assisterad befruktning och skälen för detta ska dokumenteras. (HSLF-FS 2016:21)

Användning av könsceller

13 § Det ska finnas dokumenterade rutiner som säkerställer att läkaren inför varje behandling kontrollerar om donatorn av spermier eller ägg fortfarande är i livet och att donerade spermier eller ägg inte används om donatorn har avlidit. Inte heller får ett befruktat ägg (embryo) användas, om spermier eller ägget som har använts för befruktningen härrör från en avliden donator.

14 § Under en och samma menstruationscykel får en kvinna inte insemineras med spermier från mer än en donator. Ägg från fler än en kvinna får vid samma tillfälle inte föras in i en annan kvinnas kropp efter befruktning utanför kroppen.

15 § Efter befruktning utanför en kvinnas kropp får som regel bara ett befruktat ägg föras in i kvinnans kropp. Om risken för tvillinggraviditet bedöms som liten, får två befruktade ägg föras in. Paret eller den ensamstående kvinnan ska informeras om de risker som en tvillinggraviditet kan medföra och erbjudas samtal med barnläkare. (HSLF-FS 2016:21)

5 kap. (HSLF-FS 2018:52)

Dokumentation, arkivering och rapportering

2 § Vid assisterad befruktning ska kvinnans journal innehålla uppgifter om vilket av försöken till befruktning som har lett till graviditet.

Om kvinnan är gift eller sambo, ska journalen även innehålla makens, den registrerade partners eller sambons samtycke. (HSLF-FS 2016:21)

3 § I 6 kap. 4 § och 7 kap. 6 § tredje stycket lagen (2006:351) om genetisk integritet m.m. finns bestämmelser om att, det vid assisterad befruktning i de fall donatorn och mottagaren inte är gifta eller sambor, ska föras en särskild journal för att säkerställa barnets rätt till information om sitt genetiska ursprung. Barnets rätt till information ska säkerställas genom att uppgifterna i 1 § 5 medger full spår-

barhet till donatorn identitet. Uppgifter om donatorns identitet skall sparas i det register som, enligt 21 § i lagen (2008:286) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler, ska föras vid den vävnadsinrättning som har utlämnat de spermier eller ägg vilka använts vid befruktningen eller det befruktade ägg som använts för införande i en kvinnas kropp. (HSLF-FS 2018:52).

Genetisk undersökning och forskning

I lagen om genetisk integritet m.m., (2006:351) ingår bestämmelser om preimplantatorisk genetisk diagnostik. PGD 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.

PGD får med tillstånd av Socialstyrelsen användas för att försöka få ett barn med en sådan genupsättning att barnet skulle kunna bli donator av celler till ett svårt sjukt syskon. I lagen regleras också forskning på befruktade ägg och på ägg som varit föremål för somatisk kärnöverföring. Försök får göras längst t o m 14:e dagen efter befruktning eller kärnöverföring.

D Kompetenskrav

Assisterad befruktning med parets egna eller med donerade gameter får ske på offentligt finansierade sjukhus och kan också efter särskilt tillstånd från IVO (Inspektionen för vård och omsorg) ske på privat 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 beteende-

vetenskaplig kompetens vara knuten till verksamheten.

Uppföljning av verksamhet

Från och med 2007 rapporteras resultaten för alla behandlingar med assisterad befruktning som utförs i Sverige till i ett kvalitetsregister,

Q-IVF. Från registret publiceras årliga rapporter som redovisar antal behandlingar och behandlingsresultat. Det finns även möjlighet att använda data från registret för forskning.

SFS 2018:1283 Lag om ändring i lagen (2006:351) om genetisk integritet m.m. 8 kap. 8 §

Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får till skydd för liv och hälsa meddela ytterligare föreskrifter om

1. genetiska undersökningar inom hälso- och sjukvården,
2. fosterdiagnostik och preimplantatorisk genetisk diagnostik, och
3. befruktning utanför kroppen.

Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får meddela föreskrifter om undantag från tillståndskravet enligt 3 kap. 1 §. Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får meddela föreskrifter om hur många barn en donator enligt 6 kap. 4 § och 7 kap. 6 § får ge upphov till.

Referenser

Svensk författningssamling:

Lagen om insemination 1984:1140

Lagen om befruktning utanför kroppen 1988:711

Lagen om registrerat partnerskap 1994:1117 och 2005:445.

Lag om genetisk integritet (2006:351)

Biobankslagen 2002:297

SFS 2018:1283 Lag om ändring i lagen (2006:351) om genetisk integritet m.m.

Regeringens proposition 2017/18:155 Modernare regler om assisterad befruktning och föräldraskap

SOSFS 2009:32 Senaste version av Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS) om användning av vävnader och celler i hälso- och sjukvården och vid klinisk forskning m.m.

Ändrad: t.o.m. HSLF-FS 2018:52

FN:s barnkonvention finns på www.bo.se

SKL:s dokument finns på www.vavnad.se

2. Fertilitetens naturalförlopp. Ovarialreserv

Thomas Brodin och Jan Holte

Barnafödandet varierar stort globalt, där det genomsnittliga antalet barn som föds per kvinna (2015) ligger som lägst i Europa, Ryssland, Kina, Australien, Brasilien, USA och Kanada med färre än två barn per kvinna. Födelsetalen är något högre i delar av Mellan- och Sydamerika, Nord- och Sydafrika, arabländerna och Indien för att ligga allra högst i de centrala delarna av Afrika.

I västvärlden har trenden mot en senarelagd familjebildning under de senaste decennierna varit tydlig. I Sverige har, enligt det medicinska födelserregistret, den genomsnittliga åldern för föderskor gått från ca 26 år i mitten av 70-talet till drygt 30 års ålder 2014. Medelåldern för förstföderskor har under samma period ökat från 24 till drygt 28 år. Samtidigt har andelen förstföderskor som är 35 år eller äldre ökat från knappt 2 procent till strax över 12 procent. Mest uttalat är detta fenomen i storstadsområdena.

Fekunditet

Med reproduktiv potential – fekunditet – menas förmåga till fortplantning. Kvinnans fekunditet avtar tydligt med stigande ålder, generellt mer märkbart några år efter fyllda 30, för att upphöra ca 10 år före menopaus (1). Med infertilitet brukar avses utebliven graviditet efter ett års regelbundet oskyddat samliv.

Nästan alla konceptioner inträffar vid samlag under den sexdagarsperiod som slutar med ovulationsdagen. Förutsättningarna är bäst vid

samlag en till två dagar före ovulation (2). Glesare samliv än två gånger i veckan medför lägre sannolikhet för graviditet, medan tätare samliv medför obetydligt högre sannolikhet (3).

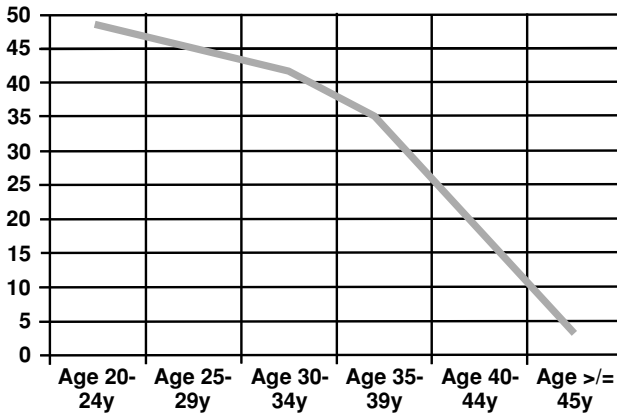
Graviditetschansen för kvinnor är högst i 20 – 25-årsåldern och anges vid aktiv barnönskan till 30 – 35 procent per cykel under de tre första månaderna. Den kumulativa graviditetschansen under ett år är drygt 80 procent. Både den månatliga chansen till graviditet och den kumulativa chansen över tid sjunker sedan gradvis med stigande ålder och i 45-årsåldern är det bara en liten andel kvinnor som fortfarande blir gravida (4).

Stora moderna longitudinella studier om människans fekunditet saknas. Historiska data ger dock intressant information. Medianåldern för att ha fött sitt sista barn ligger kring 40–41 år (5). En ofta refererad publikation (6) har sammanställt antal födda barn per 1000 gifta kvinnor i (historiska) grupper som levt utan preventivmedel. Även om antal födda varierar mellan de undersökta grupperna är den åldersbundna trenden tydlig, med ett lite långsammare avtagande från 20-årsåldern upp till drygt 35 år, därefter gör barnafödandet en mer betydande knick nedåt (figur 1).

I samma material visas att risken för barnlöshet på motsvarande sätt ökar med stigande ålder (tabell 1).

Också männens ålder har betydelse, om än inte lika uttalat och märkbar inverkan sker först något senare i livet (3, 7). Graviditetschansen påverkas dessutom av kvinnans BMI,

Figur 1



Årligt antal födda barn bland 100 kvinnor som lever i fast heterosexuell relation och som inte använder preventivmedel. Bilden bygger på 10 olika historiska populationer och är anpassad efter Menken et al, Science, 1986 (6).

Tabell 1

Ålder	Risk för barnlöshet, %
20-24	6
25-29	9
30-34	16
35-39	30
40-44	64

Ålder vid giftermål (historiska grupper) och risk för barnlöshet.

Efter Menken et al, Science, 1986 (6).

Tabell 2

Chans	Ett barn	Två barn	Tre barn
Utan IVF			
50 %	41	38	35
75 %	37	34	31
90 %	32	27	23
Med IVF			
50 %	42	39	36
75 %	39	35	33
90 %	35	31	28

Maximal kvinnlig ålder vid vilken par bör påbörja bildandet av 1,2 eller 3-barnsfamilj, för en 50, 75 respektive 90-procentig chans att uppnå önskad familjestorlek med och utan IVF.

Efter Hebbema et al, Hum Reprod, 2015 (10).

rökning och andra livsstilsfaktorer samt hur lång tid paret har försökt att få barn (8). Under första året med oskyddade samlag blir – genomsnittligt för alla åldrar – 84 procent av kvinnorna gravida.

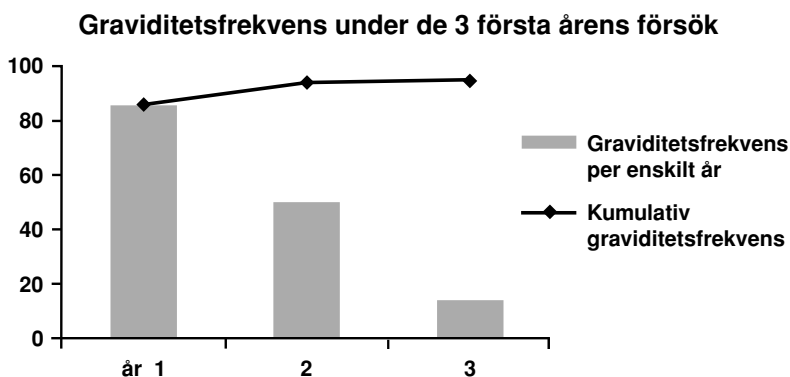
Under andra året blir hälften av de kvarvarande gravida. Fortsättningsvis tillkommer några men allt färre graviditeter per år (9) (figur 2).

Trenden att senarelägga sin familjebildning påverkar i slutändan också chansen att få den familj man önskat. En uppmärksammas stu-

die från 2015 (10) undersökte när man, utifrån kvinnans ålder, senast bör påbörja sin familjebildning för att uppnå önskat antal barn. Intressant är att det inte skiljer påfallande mycket med eller utan IVF, dvs. i den subfertila populationen kompenseras IVF mindre väl för just åldersfaktorn (tabell 2).

Den månatliga chansen till graviditet ser olika ut vid olika åldrar. En studie från 2012 (11), där man undersökt chansen till graviditet efter tre månaders resultatlösa försök, visar tydligt hur sannolikheten går ned över tid, hur

Figur 2



Graviditetschans (staplar) och kumulativ graviditetsfrekvens (linje) under tre års försök. Majoriteten lyckas under det första året, varefter några fler tillkommer i avtagande takt för att inte nå 100 procent. Bild från ARG rapport nr 64, Ofrivillig barnlöshet, SFOG, 2010.

Tabell 3

Ålder	Antal månaders försök					
	3	6	9	12	24	36
25	18	15	12	10	6	3
30	16	13	11	9	4	2
35	12	9	7	6	2	1
40	7	5	4	3	1	0,5

Sannolikhet (%) att bli gravid kommande cykel utifrån kvinnans ålder och antal månader med negativa försök.

Efter från Sozou et al, PLoS One, 2012 (11).

kvinnans ålder inverkar och att durationen är viktig (se tabell 3). Generellt kan alltså sägas att efter ett par års försök utan graviditet, oavsett ålder, är den månatliga chansen att lyckas bara några enstaka procent och indikerar att det finns någon form av begränsande faktor. Uppgiften om duration av ofrivillig barnlöshet är därför av stor vikt vid bedömning av det infertila paret och i vilken mån aktiv behandling bör eller kan erbjudas.

Studier på överblivna ägg efter IVF har visat att proportionen aneuploida ägg ökar med stigande ålder (12). På motsvarande vis har man med preimplantatoriska genetiska analyser på tidiga embryon visat hur andelen aneuploida embryon efter IVF ökar i den äldre populationen (13). Risken att få missfall beskriver mot-

svarande åldersbundna mönster (14), vilket ytterligare minskar möjligheten att få barn (figur 3). Till största delen beror detta på den åldersrelaterade ökade risken för aneuploidi hos embryot.

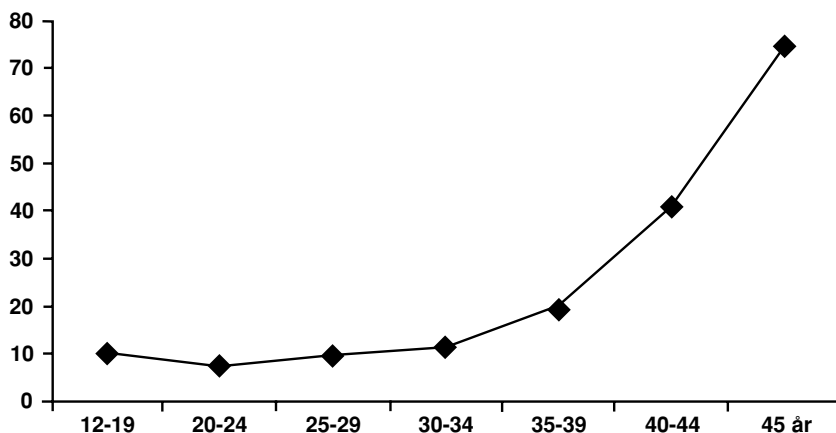
Många par har tyvärr orealistiska förväntningar på behandlingsresultat och tror många gånger att även äldre kvinnor brukar få barn bara de får hjälp med exempelvis IVF (15). Förväntningarna på en lyckad IVF behandling är stora och för många människor är assisterad befruktning lika med att få barn. Av alla de stimuleringsbehandlingar för IVF som startade i Sverige 2015 resulterade 23 procent i en förlossning (färsk IVF, alla åldrar sammanräknade; <http://www.medsocinet.com/qivf/>).

Ovarialreserv

Ovarialreserv brukar definieras som antalet kvarvarande oocyter och deras kvalitet vid varje givet tillfälle. Det är alltså ett samlingsbegrepp för äggens såväl kvantitativa som kvalitativa sidor och är en mycket viktig fertilitetsfaktor (16).

Kvinnans fruktsamhet sjunker naturligt med ökande ålder och avtar snabbare i övre 30-åren. Erfarenheterna från IVF med donerade ägg visar att detta inte har uterina orsaker utan nästan uteslutande beror på äggfak-

Figur 3



Missfallsrisk i procent (y-axeln) utifrån kvinnans ålder (grupperad, x-axeln).

Bild från ARG rapport nr 64, Ofrivillig barnlöshet, SFOG, 2010.

torer. Antalet kvarvarande oocyter minskar och parallellt med detta ses en allt sparsammare förekomst av normala euploida ägg (12). Avtagandet sker troligen med likartad hastighet oavsett utgångsnivå, vilken kan skilja sig avsevärt mellan olika individer, se nedan.

De embryonala germinalcellerna bildas i gulesäcken och vandrar till de utvecklande ovarierna där de ger upphov till oogonierna som når sitt maximala antal i graviditetsvecka 16-20, då primordialfolliklarna (en primär oocyt omgiven av ett lager pregranulosaceller) bildas. (Primordialfolliklar kallas i engelskspråkig litteratur ibland även "non-growing follicles", NGF.) Oogonierna utvecklas till primära oocyter (med 46 kromosomer) då de går in i meios I, där de sedan förblir vilande tills de antingen går under i apoptos – ödet för den absoluta majoriteten primordialfolliklar – eller rekryteras för utmognad och ovulation. Flest oocyter i ovarierna förekommer alltså halvvägs genom fosterstadiet, varefter antalet successivt avtar. Det finns en stor variation mellan olika individer i hur många primordialfolliklar som bildas i ovarierna. Genetiska faktorer spelar in, men vad som mer exakt reglerar och avgör interindividuella skillnader i ovarialreserv är okänt.

Uppgifter om hur många ägg som finns kvar i ovarierna vid födseln varierar ofta mellan 1 och 2 miljoner. En modern prediktionsmodell

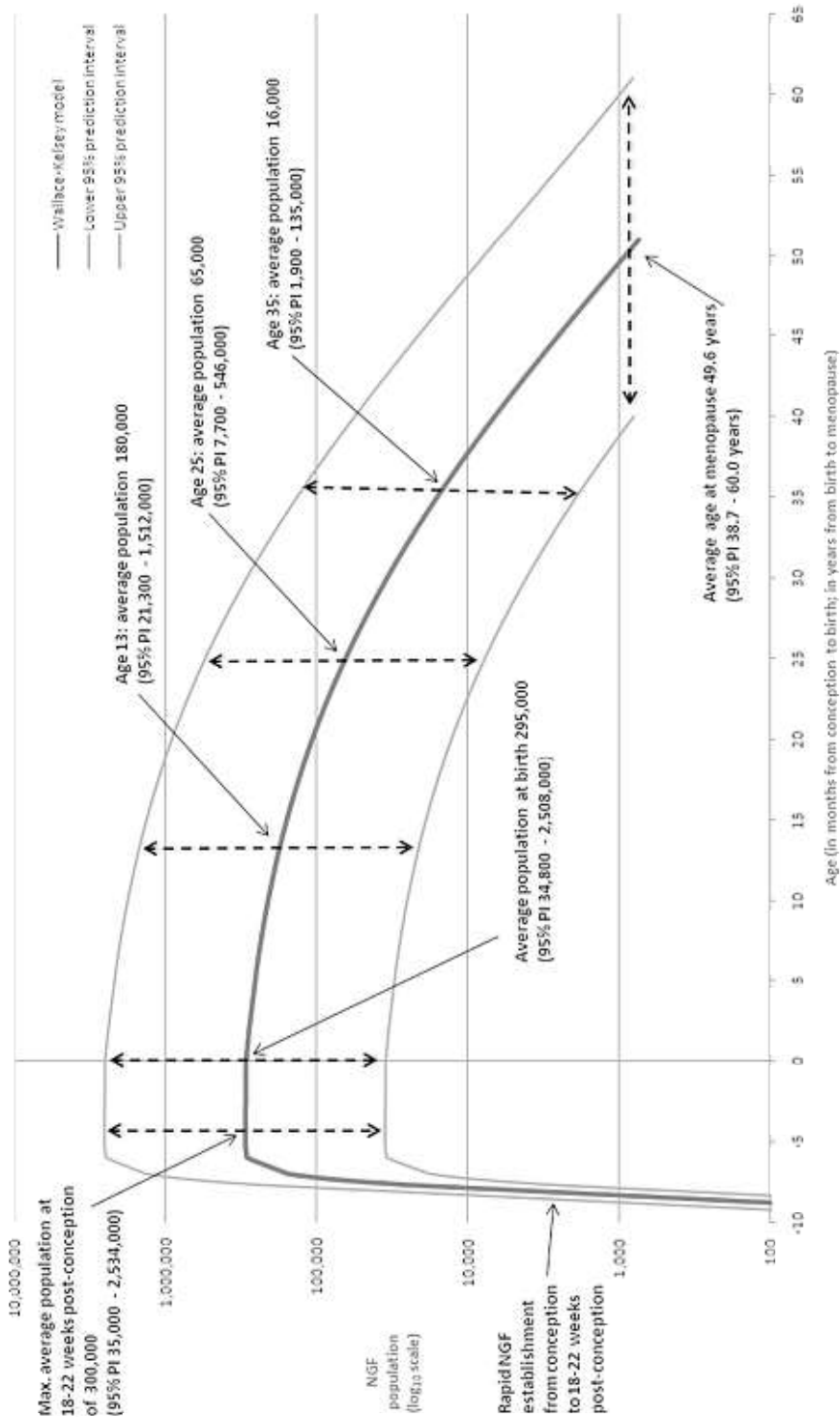
för ovarialreservens utveckling som bygger på flera inkluderade histologiska underlag publicerades 2010 (17) anger dock att det genomsnittliga antalet primordialfolliklar vid födseln är ca 300 000 med ett 95-procentigt prediktionsintervall (spridning) på ca 35 000 till 2,5 miljoner. Redan vid menarche har ca 40 procent av folliklarna gått under (figur 4 och 5). Den fertila perioden omfattar ca 400-450 cykler vilket innebär att endast en minoritet av de primordialfolliklar man föds med utvecklas till antrala folliklar och bara ca 1 promille går till ovulation (figur 4 och 5).

Det ovariella konceptet avseende reproduktivt åldrande gör alltså antagandet att kvinnans avtagande fertilitet avgörs av en negativ utveckling av ovarialreserven, där proportionen kvalitativa oocyter minskar tillsammans med det kvantitativa avtagandet av antalet primordialfolliklar (1). Det mer precisa sambandet mellan primordialfollikelantal och oocytkvalitet är dock dåligt definierat.

Skattning av ovarialreserven

Ovarialreserven kan inte mätas exakt utan bara skattas med hjälp av olika sk. proxy-variabler. Man talar här om sk. funktionell ovarialreserv, som i sin tur står i relation till den underliggande mängden primordialfolliklar. Den

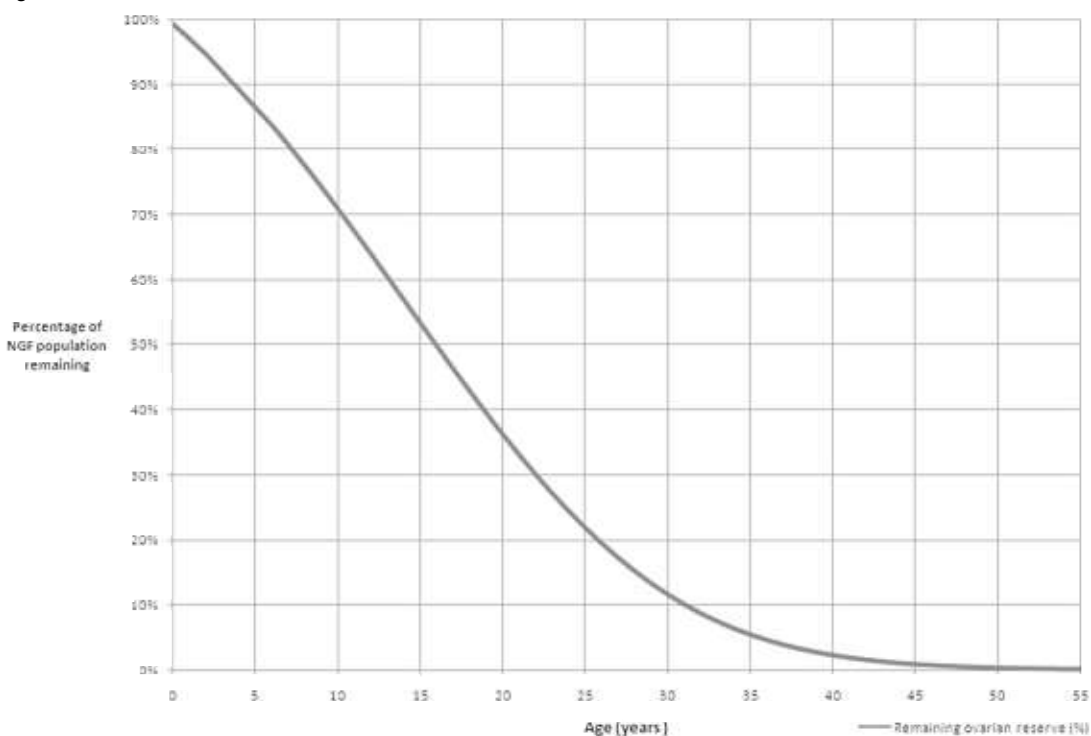
Figur 4



Utveckling av ovarialreserv enligt Wallace och Kelsey, PLoS One 2010; 5: e8772 (17). Vid födseln är genomsnittet enligt denna modell ca 300 000 primordialfolliklar, med 95 procent prediktionsintervall på ca 35 000 upp till ca 2 500 000. I det intervallet finner man alltså 95 procent av kvinnor, med de flesta samlade kring genomsnittet/medianen och med avtagande antal observationer utåt extremiteterna. Notera att skalan på Y-axeln är logaritmisk.

NGF=non-growing follicles (primordialfolliklar)

Figur 5



Procent kvarvarande primordialfolliklar jämfört med ursprungligt maxantal i relation till ålder. Enligt Wallace och Kelsey, PLoS One 2010; 5: e8772 (17). NGF=non-growing follicles (primordialfolliklar)

funktionella ovarialreserven har starkt samband med svaret vid kontrollerad ovariell hyperstimulering (inför IVF) och visst åldersoberoende samband med behandlingsutfallet vid IVF.

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 (18, 19). 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 IVF 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 (20).

Menscykellängden speglar ovarialreserven och fungerar som enkel indikator, men ger alltför oprecis information i det individuella fallet.

Gonadotropiner, halt i serum

Basala (cykeldag 2-4) nivåer av S-FSH ger viss prediktion av ovarialreserven och denna förbättras om S-LH analyseras samtidigt. En kombination av höga S-LH (>4,4 E/L) och låga S-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).

Analys av gonadotropinnivåer, liksom menscykellängd, för förståelse av ovarialreserv har dock underordnad betydelse i jämförelse med ultraljudsundersökning och mätning av AMH (se nedan) (22). Rutinmässig analys av FSH och LH kan därför avstås vid utredning av barnlöshet.

Vaginalt ultraljud, ovariemorfologi och antralfollikelräkning (AFC)

Morfologisk bedömning av ovarierna inbegriper mätning av ovarialstorlek samt räkning av det totala antalet antrala och växande folliklar. Generellt inkluderas folliklar i storleken 2 – 10 mm. En större dominant follikel eller en corpus luteum ska inte räknas med.

Sambandet mellan antralfollikelräkning ("antral follicle count", AFC) och funktionell ovarialreserv är välkänt sedan länge (23). Det är viktigt att scanna igenom hela ovariet noggrant och att inte missa de små antralfolliklarna. AFC ger ett bättre estimat av ovarialreserven än mätning av äggstocksstorleken, men kräver en mer tränad undersökare (24) och en ultraljudsapparat med god upplösning. Metoden ger direkt en uppfattning om ovarialreserv men har nackdelar med relativt stor variation både hos en enskild undersökare men också mellan olika undersökare (25) och bedömningen försvåras vid t ex obesitas och vid ovariepatologi och vid avvikande anatomi i lilla bäckenet.

AMH

Antimülleriskt hormon, AMH, är en numera en välanvänd markör för ovarialreserv och har i Sverige använts kliniskt i ökande omfattning sedan början av 2000-talet. AMH produceras av granulosa-cellerna i preantrala och små antrala folliklar. AMH är delaktigt i regleringen av rekrytering av primordialfolliklar till utmognad och bidrar dessutom till utvecklingen av en dominant follikel genom att inhibera effekten av FSH. Mängden cirkulerande hormon korrelerar starkt till antralfollikelmängden (26).

En klar fördel med AMH-analysen jämfört med ultraljudsbedömning av ovarierna är att den är oberoende av undersökarens skicklighet. Generellt har AMH betraktats vara tillräckligt nivåstabil över menscykeln och kan därmed analyseras oberoende av cykeldag. Analysmetoderna har dock skiftat genom åren. De olika lab-kiten har presterat olika och uppvisat problem med provinstabilitet, reproducerbarhet och metodberoende nivåer (27, 28) vilket har försämrat klinisk tillförlitlighet och försvårat vetenskapliga studier.

Sedan 2015 har svenska laboratorier gått över till automatiserade analysmetoder (Roche Elecsys resp Beckman Coulter Access) vilka minimerar dessa problem och ger tillförlitligare svar. Även om de båda analysmetoderna ger kliniskt jämförbara svar (29) gäller fortfarande att man i viss mån behöver tolka svaren metodspecifikt (30). Framför allt är värdena inte jämförbara med värdena från tidigare analysmetoder.

Obesitas tycks inte påverka AMH-nivåer. Däremot kan tillstånd som påverkar follikelaktivering och utveckling, såsom graviditet, amning, p-pillerbruk, behandling med GnRH-analoger, bidra till (falskt) låga AMH-nivåer (31). På motsvarande vis kan AMH-nivåer hos kvinnor med hypogonadotrop hypogonadism vara falskt låga.

Laboratorierna ger svar i olika enheter, antingen pmol/L eller µg/L. AMH 1 µg/L motsvarar 7,14 pmol/L. Den kliniska innebörden av så skilda numerära värden gör att det är mycket viktigt att hålla reda på vilken enhet man arbetar med respektive kommunicerar mellan olika enheter.

AMH eller AFC?

Studier visar att AFC och AMH är jämförbara framför allt avseende responsprediktion vid IVF (32), och värdet av AMH-mätning har ifrågasatts (33). Nackdelarna med AFC (intra- och interobserver variabilitet, tekniska svårigheter, otränad undersökare mm.) gör att argument förts fram att använda ultraljud för att i första hand bedöma anatomin i bäckenet och

att använda AMH som primärt mått för funktionell ovarialreserv och responsprediktion – förutsatt att man når en internationell standard för AMH och överlag använder robusta automatiserade analysmetoder (31). Tills vidare lär dock båda metoderna användas tillsammans, där överensstämmelse mellan AMH och AFC ger en god ovarialreservskattning som beslutsunderlag och vid rådgivning inför IVF-stimulering.

Klinisk betydelse av ovarialreserv och ovarialreservskattning

Ovarialreservskattning kan inte användas som ett test för att avgöra vem som kan och vem som inte kan bli gravid. De olika metoderna för skattning av ovarialreserven är i första hand kvantitativa och deras samband med kvinnans fertilitet bör därför tolkas med försiktighet. Ovan beskrivna metoder har ett begränsat värde att förutsäga graviditet i det individuella fallet.

Kombination av olika mätmetoder (framför allt AFC och AMH) ger ett något ökat prediktivt värde och den prognostiska säkerheten kan tillsammans med ålder nå drygt 60 procent för graviditet och fött barn efter IVF (sensitivitet), vilket är att betrakta som ett lågt värde. Dock är förmågan att förutsäga ovarialrespons vid FSH/hMG-stimulering desto högre (22). 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).

Samband mellan AMH-nivå och chans till naturlig konception finns visat men har på senare tid ifrågasatts. I en stor studie på kvinnor utan tidigare anamnes på infertilitet där man mätte tid till graviditet under sex månader respektive ett år såg man ingen negativ inverkan av lågt AMH (i studien definierat som $<0,7 \mu\text{g/L}$) jämfört med de med högre AMH-nivå och motsvarande ålder (34). Även om studien inte har levande fött barn som

utfall stöder den att man inte kan använda ovarialreservskattning, här i form av AMH, som mått på om man kan bli gravid eller ej.

Vissa studier talar för att olika mått på ovarialreserv ger viss information även om de kvarvarande oocyternas kvalitativa (funktionella) skick med en högre proportion kvalitativa oocyter hos dem med väl bevarad ovarialreserv, även efter åldersjustering (35, 36), medan andra argumenterar emot ett sådant samband. Samma studier (35, 36) visar också att det, på gruppnivå med ovarialreservmått, går att prediktera levande födda barn efter IVF. Sambandet mellan chans till barn och funktionell ovarialreserv är log-linjärt. 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).

Ovarialreservens individuella spridning har sannolikt främst genetiska orsaker. Bäst ovarialreserv har kvinnor med polycystiska ovarier (35). Ovarialreserven försämras signifikant av mångårig rökning. Ovarialkirurgi, även med atraumatisk teknik, minskar ovarialreserven. Risk för försämring kan också finnas vid andra adnexoperationer, sannolikt genom kärlpåverkan. Cytostatika, strålbehandling och tuboovarialabscesser kan dramatiskt försämra ovarialreserven (1, 37-39). Det finns ingen visad vinst med att operera endometrium i fertilitetsbefrämjande syfte inför IVF. Tvärtom påverkas både ovarialreserv och graviditetsutfall negativt (40, 41). Även efter mer distinkt operativ reduktion av äggstocksvävnad som unilateral ooforektomi var utfallet efter IVF signifikant sämre jämfört med dem med intakta äggstockar (42).

Vid IVF avspeglar sig variationen i ovarialreserv genom svaret vid gonadotropinstimulering. Nedsatt svar ses vid minskad ovarialreserv. Således finns evidens för ökad risk för dålig respons och bruten stimulering vid tecken till nedsatt ovarialreserv. På motsvarande sätt finns evidens för kraftigt svar med risk för överstimulering vid god ovarialreserv.

Prediktionsmodeller för ovarialreserv och graviditet ska främst ses som rådgivande för

paret och läkaren. Tester som talar för en låg ovarialreserv kan styra den fortsatta handläggningen mot skyndsamt IVF-försök alternativt äggdonation. Om testerna talar för god ovarialreserv kan det stödja en mer expectativ hållning hos yngre par, alternativt ge incitament till fler IVF-behandlingar om de första inte resulterar i graviditet. Nivån på den funktionella ovarialreserven är vägledande för

FSH/hMG-dosen vid IVF-stimulering, samt om man vid sådan bör planera för GnRH-antagonist ("kort" stimulering) eller nedreglering med GnRH-agonist ("lång" stimulering), se kapitlet "Hormonstimulering vid Assisterad befruktning". Ovarialreserven bör dessutom alltid beaktas vid bedömningen av om en kvinna ska genomgå adnexkirurgi för benigna förändringar, inklusive endometriom.

FAKTARUTA

Fekunditet = förmåga till fortplantning.

Den fertila perioden är för kvinnan i regel över 10 år före menopaus.

Bäst chans till konception har man under den 6-dagarsperiod som avslutas med ägglossningsdagen.

Efter två års resultatlösa försök – oavsett ålder – är chansen till naturlig konception liten och durationen är i sig indikation för aktiv behandling, såvida inget annat talar emot.

Chansen till graviditet avtar med stigande ålder och för kvinnan är avtagandet mer markant i övre 30-åren. Samtidigt ökar risken för missfall. Orsaken är ökande proportion aneuploida ägg och embryon. Detta hänger samman med det åldersberoende avtagandet av ovarialreserven.

Ovarialreserv = antalet kvarvarande ägg och deras kvalitet.

Ovarialreserv är log-normalfördelad mellan individer. Den interindividuella spridningen av ovarialreserv är stor. Bäst ovarialreserv återfinns bland kvinnor med PCO.

Rökning påverkar ovarialreserven negativt.

Ovarialreserv kan inte mätas exakt, utan kan bara skattas.

Menscykellängd, halten av gonadotropiner (cykeldag 2-4), AFC och halten av cirkulerande AMH, är alla uttryck för ovarialreserven. Av dessa fungerar AFC och AMH bäst. FSH och LH behöver inte mätas rutinmässigt vid skattning av ovarialreserv.

Tillstånd som långvarigt hämmar follikelrekryteringen kan bidra till falskt låga AMH-nivåer

Uttryck för ovarialreserv kan inte användas som test för om en kvinna kan bli gravid eller ej.

Möjligen speglar mått på ovarialreserv även proportionen kvalitativa ägg, men detta är omtvistat.

Ovarialkirurgi som inte är tvingande bör undvikas i fertil ålder om kvinnan inte är klar med sin familjebildning, p.g.a. risk för negativ och irreversibel påverkan på ovarialreserven.

Referenser

1. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 141-154.
2. Dunson DB, Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. *Hum Reprod* 1999; 14: 1835-1839.
3. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 51-56.
4. Heffner LJ. Advanced maternal age-how old is too old? *N Engl J Med* 2004; 351: 1927-1929.
5. Eijkemans MJ, van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, te Velde ER. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Hum Reprod* 2014; 29: 1304-1312.
6. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986; 233: 1389-1394.
7. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002; 17: 1399-403.
8. NICE Clinical Guideline. Fertility problems: assessment and treatment 2017. www.nice.org.uk/guidance/cg156.
9. te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HD. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet* 2000; 355: 1928-1929.
10. Habbema JD, Eijkemans MJ, Leridon H, Te Velde ER. Realizing a desired family size: when should couples start? *Hum Reprod* 2015; 30: 2215-2221.
11. Sozou PD, Hartshorne GM. Time to pregnancy: a computational method for using the duration of non-conception for predicting conception. *PLoS One* 2012; 7: e46544.
12. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 2003; 112: 195-203.
13. Minasi MG, Colasante A, Riccio T, Ruberti A, Casciani V, Scarselli F, et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum Reprod* 2016; 31: 2245-2254.
14. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-1712.
15. Maheshwari A, Porter M, Shetty A, Bhattacharya S. Women's awareness and perceptions of delay in childbearing. *Fertil Steril* 2008; 90: 1036-1042.
16. Macklon NS, Fauser BC. Ovarian reserve. *Semin Reprod Med* 2005; 23: 248-256.
17. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 2010; 5: e8772.
18. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967; 12: 77-126.
19. van Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJ, Blankenstein MA, de Jong FH, Looman CW, et al. Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women. *Hum Reprod* 2003; 18: 495-501.
20. Brodin T, Bergh T, Berglund L, Hadziosmanovic N, Holte J. 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.
21. Brodin T, Bergh T, Berglund L, Hadziosmanovic N, Holte J. High basal LH levels in combination with low basal FSH levels are associated with high success rates at assisted reproduction. *Hum Reprod* 2009; 24: 2755-2759.
22. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Comparing four ovarian reserve markers - associations with ovarian response and live births after assisted reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 1056-1063.
23. Tomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 220-3.
24. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 685-718.
25. Deb S, Jayaprakasan K, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR, Raine-Fenning NJ. Intraobserver and interobserver reliability of automated antral follicle counts made using three-dimensional ultrasound and SonoAVC. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 477-483.
26. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 688-701.
27. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, et al. Anti-Mullerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod* 2012; 27: 3085-91.
28. Nelson SM, La Marca A. The journey from the old to the new AMH assay: how to avoid getting lost in the values. *Reprod Biomed Online* 2011; 23: 411-420.

29. Nelson SM, Pastuszek E, Kloss G, Malinowska I, Liss J, Lukaszuk A, et al. Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, antimullerian hormone assays. *Fertil Steril*. 2015; 104: 1016-1021.
30. Iliodromiti S, Salje B, Dewailly D, Fairburn C, Fanchin R, Fleming R, et al. Non-equivalence of anti-Mullerian hormone automated assays-clinical implications for use as a companion diagnostic for individualised gonadotrophin dosing. *Hum Reprod* 2017; 32: 1710-1715.
31. Iliodromiti S, Anderson RA, Nelson SM. Technical and performance characteristics of anti-Mullerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 698-710.
32. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 46-54.
33. Magnusson A, Nilsson L, Olerod G, Thurin-Kjellberg A, Bergh C. The addition of anti-Mullerian hormone in an algorithm for individualized hormone dosage did not improve the prediction of ovarian response-a randomized, controlled trial. *Hum Reprod*. 2017; 32: 811-819.
34. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA* 2017; 318: 1367-1376.
35. Holte J, Brodin T, Berglund L, Hadziosmanovic N, Olovsson M, Bergh T. Antral follicle counts are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction, with superior treatment outcome in women with polycystic ovaries. *Fertil Steril* 2011; 96: 594-599.
36. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Antimullerian hormone levels are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1107-1114.
37. Smoking and infertility. *Fertil Steril* 2004; 81: 1181-1186.
38. Maltaris T, Seufert R, Fischl F, Schaffrath M, Pollow K, Koelbl H, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 130: 148-155.
39. Tarlatzis BC, Zepiridis L. Perimenopausal conception. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 93-104.
40. Ruiz-Flores FJ, Garcia-Velasco JA. Is there a benefit for surgery in endometrioma-associated infertility? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012 Jun; 24: 136-40.
41. Brink Laursen J, Schroll JB, Macklon KT, Rudnicki M. Surgery versus conservative management of endometriomas in subfertile women. A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 727-735.
42. Lind T, Holte J, Olofsson JI, Hadziosmanovic N, Gudmundsson J, Nedstrand E, et al. Reduced live-birth rates after IVF/ICSI in women with previous unilateral oophorectomy: results of a multicentre cohort study. *Hum Reprod*. 2018; 1: 238-247.

3. Utredning

Elizabeth Nedstrand och Evangelia Elenis

Kapitlet är – där inte annat framgår – baserat på clinical guidelines, National Institute of Health Care Excellence, som är evidensbaserade, från 2013 med uppdatering 2017. (1)

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, sambo, registrerad partner eller ensamstående. 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 är att personen eller paret förstår information och instruktioner.

Personen/paret skall även göras medvetna om att behandling i vissa fall kan leda till medicinska komplikationer.

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. Sedan 1 april 2016 har även ensamstående kvinnor enligt lag möjlighet att utredas inför 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 infertilitetsbehandling. 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 (2). Om kännedom finns eller om man fattar misstanke om psykosocial problematik hos paret eller en ensamstående 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 bedömning 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.

Initial rådgivning till par som försöker få barn

Par ska göras uppmärksamma på:

- när de har störst chans till graviditet i en regelbunden menscykel
- att de flesta som försöker bli gravida blir det inom 2 år
- att vikt, både högt BMI (över 30) och lågt BMI (under 19) påverkar graviditetschanserna
- att rökning skadar könsceller
- att läkemedel som inte är ordinerade av läkare och säljs receptfritt kan påverka både manlig och kvinnlig fertilitet
- att metoder inom komplementär medicin är dåligt studerade och att effekten på fertiliteten är osäker
- att ålder är den viktigaste faktorn för kvinnan

Hur genomförs utredningen?

Utredning av barnlöshet omfattar båda i paret och anpassas individuellt. Idag är det tillåtet med behandling av ensamstående kvinna och då utreds hon somatiskt och med en särskild prövning. Se tredjepartsdonation, Socialstyrelsens rekommendation, kapitel 19.

Standardutredning inkluderar för kvinnans del bedömning av ovarialreserv, uterus- och tubarundersökning och eventuellt ovulation, samt för mannens del spermaprov. Redan från början bör en planering göras så att utred-

ningen blir tidseffektiv. Den bör i flertalet fall bli klar inom ett par månader. En onödigt utdragen utredning kan i värsta fall försämrare paret's prognos.

I utredningen ingår bedömning av kvinnans allmänna hälsa, och eventuell medicinerings bör anpassas till graviditet. Kontroll av blodtryck och sköldkörtelhormoner rekommenderas, då avvikande värden kan vara av betydelse utan att ge symtom. En rubbing i sköldkörteln 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 föreskrifter och utförs lämpligen tidigt under utredningen, se kapitlet om Lagar och/eller infektionssjukdomar (kapitel 10) Immunitet mot rubella bör kontrolleras hos kvinnan, och om immunitet saknas bör vaccination föreslås.

Förslag till utredningsgång:

- 1 **Båda:** Anamnes och infektionsscreening
Kvinnan: Menscykelanamnes, BMI, Blodtryck, Gynekologisk undersökning inklusive vaginalt ultraljud med AFC
s-AMH
s-TSH
s-FT4
s-Prolaktin, tas vid amenoré
Ovulation: egenkontroll med LH stickor
Klamydia/gonorré i urin eller cervixsekret.
Uterus och tubarundersökning
Mannen: Spermaprov, ett prov, om ej normalt nytt prov och undersökning av genitalia
- 2 Fortsatt utredning är beroende av anamnes, infertilitetsduration, kvinnans ålder och resultat av utredning enligt punkt 1 och 2
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 över 38 år och/eller har nedsatt ovarialreserv och då endast utreda det som behövs inför IVF.

BMI- har betydelse för fertiliteten

Kvinnor med BMI över 30 som inte har ägglossning kan rekommenderas att minska i vikt för att öka chansen till spontan graviditet.

Fetma och särskilt svår fetma med BMI över 35 försämrar kvinnans chans till en normal graviditet och förlossning och ökar komplikationsriskerna under förlossning. Fetma ökar också missfallsrisken, både i spontan graviditet och efter IVF behandling (3,4).

De flesta IVF kliniker Sverige har en BMI gräns på 35 för kvinnan för att få genomgå assisterad befruktning. Några få kliniker har en BMI gräns på 30.

Även männens BMI kan påverka utfallet efter IVF och feta män har inte sällan påverkade spermaprov. Det finns idag ingen BMI gräns för män inför IVF behandling. Information om mannens BMI och påverkan på hans reproduktionshormoner och spermaprov och hälsa generellt bör dock ingå i rådgivningen vid utredningen (5).

Utredningen ska göras utifrån en helhetssyn 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.

Utredning av lesbiska och/eller ensamstående kvinnor tas upp i kapitel 19. För dem gäller förutom här föreslagen utredning även särskild prövning av yrkesutövare med beteendevetenskaplig kompetens. För ensamstående kvinnor tas särskild hänsyn till deras sociala nätverk.

Kvinnan

Ovarialreserven kan skattas med hjälp av följande mätmetoder:

Vad gäller menscykellängd, ovariemorfologi, gonadotropiner och s-AMH, se kapitel 2 och 15 för fördjupning om ovarialreserv.

Ovulation

Utgångspunkten för bedömning av ovulation är blödningsmönstret. Regelbundna normal-långa 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 menscyklfasen. Utvecklingen av den preovulatoriska follikeln kan följas liksom dess omvandling till corpus luteum. Samtidigt kan endometriets karakteristiska förändringar från hypoeogent utseende under follikelfas till hyperekogent i lutealfas ses.

Ovulationsrubbningar klassificeras enligt WHO in i tre grupper:

- Grupp I: hypotalamisk-hypofysär rubbning (hypotalamisk amenorre eller hypogonadotrop hypogonadism)
- Grupp II: hypotalamisk-hypofysär-ovariell dysfunktion (framför allt PCOS)
- Grupp III: ovariell svikt (prematur ovariell insufficiens- POI)

Rådgivning till grupp I. Öka i vikt om BMI är under 19 och minska på träningsmängden tills menstruationen kommer igång. Kvinnor i grupp 1 svarar inte på behandling med aromatashämmare (Letrozol) som ovulationsstimulerare utan behöver FSH/LH preparat i injektionsform för att inducera ägglossning.

Rådgivning till grupp II. Kvinnor med BMI över 30 skall informeras om att gå ner i vikt och informationen ska också vara att detta kan vara det som behövs för att inducera spontan ägglossning och att det har positiv inverkan på graviditet och förlossning.

Kvinnor i grupp II kan ges aromatashämmare för ovulationsinduktion. De skall erbjudas ultraljudsmonitorering under stimulering de första cyklerna. Om de inte blivit gravida efter sex cykler, erbjud lågdosstimulering med FSH preparat eller erbjud IVF med antagonistcykel.

Rådgivning till grupp III. Provstimulering, IVF eller diskussion om äggdonation.

Prematur Ovariell Insufficiens (POI)

Prematur ovariell insufficiens är en relativ vanlig orsak till primär amenorré. De allra flesta fall av ovariell insufficiens har en okänd genes. Av kända orsaker är de vanligaste iatrogen orsakade efter kemoterapi eller strålning vid cancerbehandling eller kirurgi. Omkring 20 procent av prematur ovariell insufficiens orsakas av autoimmuna sjukdomar som tyreoidit, Addisons sjukdom eller diabetes typ 1. Även kromosomavvikelser förekommer i den gruppen, såsom Turner syndrom och fragile X.

Diagnosen prematur ovariell insufficiens ställs med blodprover och kriteriet på hypergonadotrop hypogonadism är FSH nivåer över 40E/L hos kvinna under 40 år. Prevalensen är ca 1 procent (7,8).

Basal utredning vid hypergonadotrop hypogonadism är FSH mätningar, två gånger med en månads intervall, mätning av s-AMH och kromosomanalys på blod. Att räkna antralfolliklar kan vara svårt då ovarierna oftast är små och inaktiva.

Prognosen för graviditet för kvinnor med prematur ovariell insufficiens är dålig.

För kvinnor som fortfarande är yngre och har en oregelbunden mens kan graviditeter uppkomma spontant i ca 5-10 procent av fallen.

IVF behandling misslyckas ofta pga. för få folliklar och ägg och alternativet för dessa kvinnor är att erbjuda äggdonation.

Om kvinnan inte önskar fertilitetsbehandling ska man inte glömma bort att erbjuda substitutionsbehandling med östrogen, vilket är indicerat för kvinnor med POI (7,8).

Tyreoidea

Sjukdomar i sköldkörteln kan ligga bakom infertilitet och påverka möjligheten att behålla en graviditet. Subklinisk hypotyreos ökar risken för prematur födsel, låg födelsevikt, missfall, gestationshypertyreos och fetal död. Riskerna ökar vid ett s-TSH över 4,0. Vid TSH värden över 4,0 kan man se en vinst i att behandla med tyreoidhormon då man sett att kvinnor som behandlas har lägre missfallsfrekvens än de som inte får behandling (9).

Klinisk hypotyreos: TSH förhöjt, fritt T4 sänkt. Subklinisk hypotyreos: TSH förhöjt, fritt T4 normalt. TPO-antikroppar, som är en markör för autoimmun sjukdom, finns hos 10-15 procent av frisk kvinnlig befolkning.

Två stora randomiserade placebokontrollerade studier har visat att subklinisk hypotyreos under graviditet inte har kunnat kopplas till försämrat neurokognitivt utfall för barnen (10,11).

Alla gravida kvinnor erbjuds screening inom mödrahälsovården. Med de nya rönen och rekommendationerna internationellt gällande behandling av hypotyreos under graviditet har man inom mödrahälsovården i Sverige och IVF Sverige bestämt följande trimesterspecifika referensintervall för TSH:

- 1:a trimestern 0,1-4,0 mIU/L
- 2:a trimestern 0,2-4,0 mIU/L
- 3:e trimestern 0,3-4,0 mIU/L.

Referensintervallen kan skilja något beroende på vid vilket laboratorium analysen gjorts.

TPOAk positivitet indikerar ett inflammatoriskt tillstånd i tyreoida som vid ökad belastning, såsom graviditet eller hormonstimulering i samband med IVF behandling, kan medföra en underfunktion. Tyroxinbehandling kan därför övervägas av kvinnor i denna undergrupp om IVF behandling planeras (svag rekommendation, låg kvalitet på evidens).

Kvinnor med upprepade missfall blir som regel lätt gravida och har primärt inte någon infertilitetsproblematik. American Thyroid Association (ATA) (11), anger i sina riktlinjer att det vetenskapliga stödet för tyroxinbehandling av euthyroida kvinnor med positivitet för TPOAk är otillräckligt men att behandling med en låg dos tyroxin (25-50 µg) kan övervägas i vissa fall. ESHRE däremot, har i sina riktlinjer gällande behandling av upprepade missfall rekommenderat att tyroxinbehandling till euthyroida kvinnor med TPOAk endast skall ske inom ramen för kliniska studier (12). Nyligen publicerades "Tabletstudien" där euthyroida kvinnor med infertilitet och/eller upprepade missfallsproblematik randomiserades till lågdos tyroxin eller placebobehandling. Slutsatsen i studien var att man inte kunde påvisa någon fördel av lågdos tyroxinbehandling avseende levande födda barn eller färre missfall i vare sig IVFgruppen eller i gruppen kvinnor med spontan graviditet (13). Samtidigt har en metaanalys publicerats med resultat som pekar på en positiv effekt på minskat antal missfall och ökat antal levande födda barn för euthyroida kvinnor med autoimmun tyreoidasjukdom som får tyroxin i tidig graviditet, både vid graviditet som uppkommit genom IVF och spontant (14).

För kvinnor med infertilitet och upprepade missfall har Fert-ARG och Endokrin-ARG därför föreslagit att alla kvinnor screenas med TSH och fT4 med omkontroll av proverna och tillägg av TPOAk om TSH är över 2,5 mIE/L.

Om TSH ligger mellan 2,6–4,0 mIE/L vid första provtagningen och TPOAk är kända sedan tidigare kan tyroxinbehandling övervägas om kvinnan har en anamnes med upprepade missfall och/eller ska genomgå assisterad

befruktning. Evidensgraden för nyttan av denna behandling får fortfarande anses som låg. Se även kapitel 8 om upprepade missfall.

Hyperprolaktinemi som orsak till anovulation/amenorre'

Kvinnor med ovulationsstörningar pga. hyperprolaktinemi skall erbjudas behandling med dopaminagonister. Behandling kan pågå fram till konstaterad graviditet. Dopaminagonister passerar placenta och kan påverka fostret och ska därför sättas ut under graviditet.

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 frukostigt, eftersom det är en enkel och billig metod för att förbättra bedömningen av uteruskaviteten. Oftast görs utredning av tuborna samtidigt och då kan även uterus bedömas. Vid behov och vid misstanke om intrakavitära förändringar som kan störa implantation eller som är misstänkt patologiska kan komplettering göras med hysteroskopi. Se även kapitlet om kirurgi.

Tubor

Tubarskada som orsak till kvinnlig infertilitet förekommer i varierande frekvens i olika delar av världen. I västvärlden anges den till 12-35 procent i olika rapporter (15) Traditionellt har utredning av tubarfaktorn drivits extensivt, men med förbättrade IVF-resultat har behovet av kirurgiska åtgärder 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 trachomatis 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 (16).

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 (17). Den vanligaste beskrivna komplikationen efter HSG är infektion, som rapporterats i 1-3 procent.

Hystero-salpingo Contrast Sonography (HyCoSy)

Andra svenska förkortningar för kontrast-ultraljud 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 med både HSG och laparoskopi i flera studier (17). Den vanligaste ultraljudskontrasten för att bedöma uterus och tubarpassage som används i Sverige är The ExEm® Foam Kit. Den innehåller hydroxyethylcellulosa och

glycerol och ger en tydlig bild av livmodern (18). De vanligaste komplikationerna är buksmärtor och skuldersmärtor som följd av peritoneal retning. Alla patienter med komplikation efter HSS eller HSSG 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 passagerövning har diskuterats i flera decennier. I en Cochraneöversikt demonstrerades en signifikant högre graviditets- och födelsefrekvens när oljelöslig kontrast jämfördes med ingen genomspolning (19). Den enda randomiserade studie som jämfört vattenlöslig kontrast vid HyCoSy med ingen genomspolning visade inte någon skillnad i vare sig graviditets- eller födelsefrekvens (20).

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 intraluminara adherenser. Laparoskopi kan göras 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 komplikationsfrekvensen vid laparoskopi med genomspolning, men data från stora observationsstudier med diagnostiska laparoskopier visar en komplikationsfrekvens mellan 0,06 procent och 0,20 procent de viktigaste utgörs av skador på kärl, tarm och urinvägar. Laparoskopisk fertilitetskirurgi kräver hög kompetens, dels för bedömningen av prognos och ställningstagande till kirurgi, dels för själva operationen.

Hysteroskopi

Vid upptäckt av myom, polyp eller uterusanomalier och vid upprepade missfall kan det finnas ett värde i att göra hysteroskopi. Metoden möjliggör resektion av myom och polyper som stör kaviteten, polyper och septum kan delas.

Dessutom ger hysteroskopi en bra överblick av anatomin när man med ultraljud inte kan fastställa anatomin säkert med HSS eller HSSG

Tubarfaktorn – Sammanfattning

Rutinutredning för alla:

- Anamnes, transvaginalt ultraljud och klamydiatest/ev. serologi
- Kvinnor utan misstanke om tidigare infektion eller endometriosis samt negativ klamydiaserologi:
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.
- Hysteroskopi för intrakavitära förändringar

Mannen

Hos minst 20 procent av infertila par är manlig faktor den enda förklaringen till oförmåga att bli gravid och hos ytterligare 30 procent, är det en bidragande faktor till parets problem. Genom att undersöka mannen är det möjligt att upptäcka åtgärdbara tillstånd, selektera det mest lämpliga behandlingsalternativet för paret och även diagnostisera bakomliggande åkommor, som annars odiagnostiserade kan leda till bestående och även livshotande hälsoproblem.

Manlig fertilitetsscreening bör innehålla:

- 1) Anamnes
- 2) Klinisk undersökning, kroppslig och genital
- 3) Laboratorieanalyser (spermaanalys och eventuell hormonstatus)

Anamnes

Har mannen gett upphov till graviditet eller har han barn i nuvarande eller tidigare relation?

Hereditet för infertilitet?

Genital kirurgi och trauma

Anamnes på bräckkirurgi, testistorsion, kryptorkism eller trauma.

Annan bäckenkirurgi

Hälsohistoria

Social bakgrund/Livsstil

STATUS

Allmäntillstånd

BMI

Kroppskonstitution

Sekundära könskaraktéristika (skäggväxt, kroppsbehåring, alopeci, fettfördelning)

Luktsinne

Ljumsckbräck

Klinisk kroppslig och genital undersökning

Inspektion och palpation av manliga genitalia ska alltid göras i stående ställning.

Skrotum: Man ska kontrollera om det förekommer hydrocele (vattenbräck) eller varicocele (åderbräck).

Testis: Testikelstorlek uppskattas med hjälp av en orchidometer (normal volym runt 15-25 ml). Testikelns konsistens är normalt fast och elastisk; mjukhet tyder på atrofi medan lokal förhårdnad kan tyda på tumörtillväxt.

Epididymis: Man kan oftast palpera dess huvud (caput). En tydligt palpabel epididymis kan orsakas av ödem (t.ex. stas av sekret och inflammation) eller av spermieinnehållande cysta (spermatocele). Vas deferens (sädesledare) kan palperas genom funikeln och avsaknad bör noteras.

Penis: Storlek, förhud

Spermaanalys

Provinlämning

För att kunna tolka resultatet på ett pålitligt sätt är en standardiserad abstinensstid på 2-4 dagar att rekommendera. Föreslå om möjligt att mannen presterar provet på plats (fertilitetsklinik) strax innan analys. Alternativt kan provtagning ske hemma, men provet måste transporteras till laboratoriet för analys inom 60 min och förvaras intill kroppen (undvik att utsätta provet för temperaturväxlingar). Provet ska helst framkallas genom masturbation och samlas i en steril behållare. I remissen bör det framgå total abstinensstid samt förekomst av hög feber eller systemisk inflammatorisk sjukdom de sista tre månaderna innan analysen.

WHO har angivit referensgränser baserade på resultat från 4,500 män som har åstadkommit spontan graviditet inom 12 månader vid oskyddat regelbundet samliv. Dessa referensvärden är de som oftast används idag på laboratorier i Sverige och i övriga världen (21,22).

Parameter	Nedre referensvärde (95 % CI)
Volym av ejakulat (ml)	1.5 (1.4; 1.7)
Spermiekoncentration (milj/ml)	15 (12; 16)
Total antal spermier (milj)	39 (33; 46)
Motila spermier (procent)	40 (38; 42)
Progressivt motila spermier (procent)	32 (31; 34)
Morfologiskt normala spermier (procent)	4 (3; 4)
Vitalitet (Levande spermier, procent)	58 (55; 63)

Om spermaanalysen är normal, bedöms utredningen som fullständig efter ett enda prov. Skulle analysen däremot vara avvikande, krävs ytterligare ett konfirmerande prov efter ca 8-10 veckor. Vid gravt avvikande provsvar

behöver man inte vänta så länge utan kan istället kontrollera om provet efter 1-2 veckor. Vidare andrologisk bedömning är då indicerad.

Det är viktigt att skilja mellan tre avvikelser:

- Oligozoospermi: Spermiekoncentration mindre än 15 milj/ml.
- Astenozoospermi: mindre än 32 procent är progressivt motila spermier.
- Teratozoospermi: mindre än 4 procent av spermier har normal morfologi.

När alla tre avvikelser sammanträffar, kallas syndromet Oligo-Asteno-Teratozoospermi (OAT) och kan tyda på genetiska avvikelser eller obstruktion av den manliga genitalkanalen.

Tolkning

- Låg volym av ejakulat (<1 ml) kan vara stressrelaterat, men kan även tyda på patologi (t.ex. retrograd ejakulation, agenesi av vas deferens, stenosis i spermietransportsystemet pga. kronisk inflammation etc.)
- Spermieantal: kan påverkas negativt vid kortare tidsintervall mellan ejakulationer men är bättre prognostisk markör än spermiekoncentration då det sista påverkas av seminalplasmans volym och sekretion från prostata och sädesblåsor.
- Motiliteten: Eftersom spermierörlighet minskar över tid, är det viktigt att provet analyseras inom 30-60 minuter efter provinlämning vid en standardiserad temperatur (oftast 37°C). Motiliteten kan också bedömas med hjälp av datorstödd spermieanalys (Computer Assisted Sperm Analysis, CASA), men värdet av undersökningen i ett IVF laboratorium har ifrågasatts.
- Vitalitet: Det är viktigt att urskilja om spermerna är levande eller om deras immobilitet kan bero på andra orsaker (t.ex. ciliefekter som vid Kartagener syndrom). Detta kan undersökas med hjälp av eosin lösning (så kallad supravitalfärgning) som färgar de döda cellerna, då deras cellmembran inte är intakt.

- **Morfologi:** Efter färgning med så kallad "modifierat Papanicolaou-färgning för spermier" kan ett utstryk av provet användas för att bedöma spermernas morfologi enligt "Tygerberg Strict Criteria", d.v.s. andel spermatozoer med normal morfologi som kan komma fram till oocyten.

På enstaka laboratorier i Sverige erbjuds även följande analyser:

1. **Sperm DNA fragmentering**
Metoden används för att bedöma möjliga skador på spermielkromatin genom att skilja mellan dubbel- och enkel-strängat DNA (denaturerat DNA). DNA fragmenteringsgrad (DFI, index) verkar vara en lovande prediktiv fekunditetsmarkör. Fragmenteringsgrad högre än 30 procent har associerats med nedsatt fertilitet in vivo.
2. **Biokemiska markörer i seminalplasman:**
 - **Fruktos:** avspeglar vesicula seminalis sekretoriska funktion; avsaknad eller extrem låg koncentration av fruktos kan tyda på agenesi av vesicula seminalis, vilket oftast förekommer i kombination med agenesi av vas deferens.
 - **Zink:** avspeglar prostatafunktion; onormalt låg halt kan vara tecken på störningar.
 - **Alfa-glucosidas:** avspeglar epididymis sekretoriska funktion; onormalt låg nivå tyder på CBAVD eller obstruktion av vas deferens och epididymis.

Det är viktigt att betona att de normalvärden för spermaanalys som används idag, inte reflekterar en normal spermiekoncentration i den allmänna populationen; de är inte heller lika med det minimum som behövs för konception. Män med värden utanför referensområdet i spermaanalys kan vara fertila och omvänt kan män som har värden inom referensområdet vara infertila. Graviditetsfrekvensen varierar också beroende på den kvinnliga partners ålder och fertilitetsstatus (23,24).

Vad leder utredningen till?

Under utredningen framkommer ofta en eller flera faktorer som medför nedsatt graviditetsschans, d.v.s. subfertilitet. Hos cirka 15 procent av paren ger utredningen ingen förklaring. Efter utredningen bedöms om behandling är möjlig. Finns det olika tänkbara åtgärder och vilka är graviditetsschanserna med dessa? De medicinska 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 graviditetsschansen 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 graviditetsschans och det finns skäl för expektans. 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 ovanligt. Behandling med donerade gameter eller adoption kan också vara ett alternativ. Om prognosen vid behandling är alltför dålig bör behandling inte genomföras.

(Be)handlingsplan:

- Om parets prognos för graviditet utan behandling är god, avvakta med behandling. Paret får fortsätta med egna försök 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: ovulationsrubbning, klar spermavvikelse, lång infertilitetsduration eller begynnande ovarialsvikt.
- Om prognosen även vid behandling är alltför dålig eller om kontraindikation framkommit, behandla inte.

- Om utredningen påvisat avsaknad av egna könsceller eller om prognosen vid behandling är alltför dålig, diskutera donationsbehandling

FAKTARUTA

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

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

Syfte med fertilitetsutredning:

- Diagnos
- Prognos utan och med behandling
- (Be)handlingsplan grundad på diagnos och prognos
- Information till den/de som utretts

Tänk på

- Psykosociala aspekter
- Livsstilsfaktorer
- Helhetssyn

Medicinsk standardutredning innehåller:

- Bedömning av ovarialreserv och ovulation
- Bedömning av tyreoidaefunktion
- Bedömning av uterus och 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. Fertility problems: assessment and treatment Clinical guideline [CG156] Published date: February 2013 Last updated: September 2017. National Institute for Health Care Systems. www.nice.org.uk.
2. 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.
3. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *prod Biomed Online*. 2011; 23: 421-39.
4. Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, Remohí J, Meseguer M. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril*. 2010; 93: 447-54.
5. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, Van Wely M, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013; 19: 221-31
6. 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
7. Maclaran K, Panay N.J Premature Ovarian failure. *Fam Plann Reprod Health Care*. 2011; 37: 35-42
8. Luisi S, Orlandini C, Regini C, Pizzo A, Vellucci F, Petraglia F. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. *J Endocrinol Invest*. 2015 ;38: 597-603
9. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017; 27: 315-89
10. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, et al Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2012 ;366: 493-501. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012; 366: 1650
11. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, Reddy UM, et al Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2017; 376: 815-25
12. Guideline on the management of recurrent pregnancy loss ESHRE 2017

13. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before conception. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1316-25
14. Rao M , Zeng Z, Zhou F et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity : a systematic review and meta-analys. *Hum Reprod Update*. 2019; 25:.344-361
15. Alcázar JL, Martínez-Astorquiza Corral T, Orozco R, Domínguez-Piriz J, Juez L, Errasti T. Three-Dimensional Hysterosalpingo-Contrast-Sonography for the Assessment of Tubal Patency in Women with Infertility: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81: 289-95
16. 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.
17. Luciano DE, Exacoustos C, Luciano AA. Contrast ultrasonography for tubal patency. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014; 21: 994-8
18. Van Schoubroeck D1, Van den Bosch T, Meuleman C, Tomassetti C, D'Hooghe T, Timmerman D. The use of new gel foam for the evaluation of tubal patency. *Gynecol Obstet Invest*. 2013; 75: 152-6
19. Luttjeboer F, Harada T, Hughes E et al. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (3): CD003718.
20. Lindborg L, Thorburn J, Bergh C, Strandell A, The influence of HyCoSy on spontaneous pregnancy – a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2009; 24:1075-9.
21. 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.
22. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril*. 2004; 81: 1181-6.
23. Axelsson J, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Silfver KÅ, Stenqvist A, Giwercman A. The Impact of Paternal and Maternal Smoking on Semen Quality of Adolescent Men *PLoS One*. 2013; 8: e66766
24. Evaluation of the infertile male-ASRM 2015 Guidelines on Male Infertility- European Association of Urology 2010. Optimal evaluation of the infertile Male -American urological association 2011. *Andrologi bok-S.A.*, 2017

4. Livsstilsfaktorer och Reproduktiv hälsa

Lana Salih Joelsson och Anna Karin Lind

Betydelsen av livsstilsrelaterade faktorer som negativt kan påverka fertiliteten har diskuterats allt oftare under de senaste 10 åren (1-3).

Studier har visat att kombinationen av flera negativa livsstilsfaktorer tillsammans, såsom fetma, rökning och överkonsumtion av alkohol, ökar risken för fertilitetsproblem, tidig förlossning, låg födelsevikt och tillväxthämning. En kumulativ effekt ses med allt lägre fekunditet ju fler negativa livsstilsfaktorer paret har (1).

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) rekommenderar att personer som planerar en graviditet tidigt informeras om effekterna av livsstilsvanor samt får stöd i att göra nödvändiga förändringar (4).

Vikt

Den världsomfattande epidemin av övervikt är ett växande problem. Konsekvenserna av övervikt och fetma för hälsan är välkända avseende livshotande kroniska sjukdomar såsom hjärt-/kärlsjukdomar, diabetes och vissa former av cancer. Många studier har också visat att övervikt, framför allt fetma, har betydande konsekvenser för fertiliteten hos både män och kvinnor. Enligt Folhälsomyndighetens undersökning 2016 (5) uppgav 28 procent av svenska kvinnor ett BMI 25-30 och 15 procent BMI över 30 medan endast 3 procent hade BMI under 18,5 kg/m². För män var motsvarande siffror 42, 15 respektive 1 procent.

WHO:s definition av övervikt och fetma baserat på BMI, dvs 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

Viktens påverkan på fertiliteten

Effekter på hypotalamus- hypofys- och äggstocksaxeln resulterar i nedsatt fertilitet hos överviktiga genom påverkan på äggcellernas kvalitet och endometriets receptivitet (6).

Flera studier har visat att det tar längre tid både för överviktiga och underviktiga kvinnor, jämfört med normalviktiga, att uppnå graviditet oavsett menscykelkaraktär (7-10). 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 (11). Man har också kunnat påvisa en ökad missfallsrisk hos kvinnor med övervikt.

Något ökad missfallsrisk har även påvisats hos underviktiga kvinnor. Undervikt samt låg nivå av kroppsfett hos kvinnor förknippas även med äggstocksdisfunktion och infertilitet.

Det är relativt få studier som har undersökt om övervikt hos mannen påverkar fertiliteten och om viktreduktion har en positiv inverkan. Övervikt och fetma är sammankopplat med minskad spermiemotilitet, minskad ejakula-

tionsvolym och minskad spermiekoncentration samt ökad DNA-fraktering med stigande BMI, möjligen resulterande i minskad fertilitet (12-14). 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. Förmodligen förbättras alla dessa parametrar vid viktnedgång (15, 16).

Viktens påverkan vid assisterad befruktning

Förutom påverkan på spontan konception har under- och överviktiga kvinnor sämre förutsättningar vid assisterad befruktning. Överviktiga kvinnor kräver högre doser FSH vid ovulationsstimulering inför IVF jämfört med normalviktiga kvinnor (17) samt har en ökad risk för missfall (18). Övervikt minskar chansen att få barn vid en IVF behandling och den chansen minskar med varje BMI enhet över 25 (19-21). Detta har även visats i äggdonationsstudier där chansen till graviditet minskar betydligt med ökat BMI hos kvinnor som mottar donerade äggceller (22).

Även underviktiga kvinnor kan ha en ned-satt chans att få barn vid IVF (23).

Obstetriska risker

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 (24, 25). Dessutom ökar fetma risken för neuralrördefekter, hjärtmissbildningar, bukvägsdefekter och läpp-gomspalt hos barnet. Möjliga missbildningsmekanismer är metabola förändringar, latent diabetes typ II, näringsfattig kost, större behov av till exempel folsyra samt kronisk hypoxi och hyperkapné. Dessutom är det svårt att med ultraljud diagnosticera missbildningar på grund av tekniska begränsningar vid ultraljudsundersökningar

av feta (26). Feta föräldrar har större risk att få feta barn som i sin tur har ökade hälsorisker, både fysiska och psykiska (27).

Undervikt hos kvinnor ökar risk för prematur födelse och lågt födelsevikt (28).

Evidens för olika behandlingsformer

Viktminskning ökar chansen att bli gravid och minskar graviditetsriskerna. En viktminskning på 5-10 procent kan leda till spontan ägglossning, regelbundna menstruationer och ökad chans till spontan graviditet hos överviktiga kvinnor (29, 30). Allmänt kan en viktminskning på 10 procent uppnås med livsstilsändringar (lågkaloridiet och måttlig till intensiv fysisk aktivitet). Livsstilsförändringar som leder till viktminskning är viktigt, men även utan viktminskning kan fysisk aktivitet minska tiden till graviditet hos överviktiga och obesa (31). Allmänt har överviktiga kvinnor rekommenderats viktnedgång innan IVF behandling, dock har endast ett fåtal studier kunnat visa att chansen att få barn ökar. I en nyligen publicerad nordisk multicenterstudie där kvinnor med BMI mellan 30 och 35 randomiserades till ett viktminskingsprogram innan IVF, eller IVF direkt, kunde man inte påvisa någon skillnad i antalet födda barn. Dock blev fler spontant gravida efter viktminskning (32).

Obesitaskirurgi i kombination med livsstilsförändringar är en mer effektiv behandling än enbart konservativ behandling. Obesitaskirurgi anses förbättra menstruations- och ägglossningsrubbnings hos anovulatoriska överviktiga kvinnor (33). Innan graviditet planeras bör kvinnan ha vikt- och nutritionsstabiliserats. Hur lång tid som bör förflyta mellan viktminskning och graviditetsförsök är ännu inte helt klarlagt. Den allmänna uppfattningen är att graviditet bör skjutas upp 12 till 18 månader efter kirurgin för att undvika näringsbrist. Det finns möjligen en ökad risk för intrauterin tillväxthämning samt förtidsfödelse och graviditeten får därför ses som en högriskgraviditet (34).

Tobak

Tobaksrökning har många långsiktiga, negativa hälsoeffekter för kvinnor, män och deras barn. Nästan 14 procent av kvinnorna använde tobak tre månader före graviditeten i Sverige 2013. Andelen gravida kvinnor som röker vid inskrivning på mödrahälsovård minskade från 31 procent 1983 till 6 procent 2013. Rökning påverkar varje steg i den naturliga reproduktiva processen såsom follikelutveckling, hormonproduktion, embryoutveckling, tubartransport samt implantation (35). Studier har visat att ovarialreserven minskar snabbare hos rökare och menopaus inträffar tidigare (35). Både nuvarande och tidigare regelbundna rökare har förlängd tid till graviditet jämfört med icke-rökare (36).

Hos män har studier visat ett samband mellan rökning och minskat antal spermier, spermernas rörlighet och spermimorfologi (37). Söner till mödrar som rökt under graviditeten, har lägre antal spermier än män som inte exponerats för tobak in utero (38, 39).

Effekten av rökning vid assisterad befruktning har också undersökts i flera studier och även här visar majoriteten en negativ påverkan. Man finner sämre stimulerings svar med färre oocyter, ökad risk för missfall, ökad risk för utomkvedshavandeskap och lägre chans till levande födda barn. (40-41). Både aktiv och passiv rökning kan minska kvinnornas chans vid IVF med mer än 40 procent och risken att inte bli gravid är fyra gånger högre hos kvinnor som har rökt i mer än fem år (42). Metaanalyser har visat att rökare behöver nästan dubbelt så många IVF-cykler som icke rökare för att uppnå graviditet (43).

Tobaksrökning under graviditeten är den viktigaste orsaken till en rad negativa graviditetsutfall, inklusive placentaavlossning, missfall, prematur födsel, låg födelsevikt, tillväxthämning, intrauterin fosterdöd, perinatal död, neonatal dödlighet och sjuklighet (44, 45).

Snus

Forskning om hälsoeffekter av snusbruk under tiden före graviditet är begränsad. Studier har dock visat ökad risk för låg födelsevikt, prematur förlösning, intrauterin fosterdöd (46) och spädbarns apné (47). Nikotin klassificeras som ett reproduktionstoxiskt ämne (48) och nikotin exponering under fosterutvecklingen har varaktigt negativa konsekvenser.

Alkohol

Alkohol är teratogent, men hur alkohol påverkar kvinnlig fertilitet är oklart. Det är väletablerat att överkonsumtion av alkohol påverkar både kvinnlig och manlig fertilitet men man har ännu inte kunnat visa vid vilken konsumtionsnivå de negativa effekterna blir märkbara (3).

Män som konsumerar mer än 5 standardglas per vecka (1 standardglas innehåller ca 12 gram ren alkohol vilket motsvaras av ca 15 cl vin, 33 cl starköl, 50 cl folköl eller 4 cl whisky) förefaller ha nedsatt spermie kvalitét, framför allt om de konsumerade mer än 25 standardglas per vecka eller drack alkohol dagligen (49, 50).

När det gäller alkoholens inverkan på utfallet vid IVF är studierna få och inte samstämmiga. En studie av knappt 5000 IVF cykler mellan 1994 och 2003 visade en signifikant minskning av chansen till levande födsel där kvinnan konsumerade mer än 4 standardglas per vecka. Om både mannen och kvinnan hade denna konsumtion minskade chansen ytterligare (51). I en amerikansk kvinnlig kohort fann man dock inte att en låg till måttlig alkoholkonsumtion (högst ett standardglas per dag) påverkade resultatet vid IVF (52).

Måttlig alkoholanvändning (upp till 5 standardglas/vecka) under graviditet har förknippats med nästan en fyrfaldig ökning av risken för missfall i första trimestern. Tre eller flera episoder av berusningsdrickande (mer än 5 standardglas/tillfälle) ökar risken för intrauterin fosterdöd (53, 54). Tillväxthämning och fetalt alkoholsyndrom (FAS) är välkända konsekvenser av alkoholbruk under graviditet.

Kvinnan bör därför helt avstå från alkohol under graviditeten.

Koffein

Ett högt koffeininlag har förknippats med ned-satt reproduktiv förmåga (55). En kopp kaffe innehåller 100-130 mg koffein beroende på koppstorlek, men även på kaffesort och tillag-ningssätt. Te, coladrycker och choklad inne-håller också koffein i mindre mängder. Det finns endast ett fåtal studier som har studerat effekten av koffeininlag på kvinnlig fertilitet (56, 57). Högt koffeininlag (350 -699 g/dag) under graviditeten är förknippat med högre risk för missfall och även risk för låg födelse-vikt (58).

Vad gäller män är kunskapsläget ännu mer begränsat. Män som dricker mer än sju liter Coca Cola per vecka och/eller i övrigt har ett mycket högt koffeininlag (> 800 mg/dag) har en minskad spermakoncentration, totalt sper-mieantal och högre testosteronnivåer (59).

Trots att det finns fler studier som stöder än motsäger samband mellan koffein och fer-tilitetsutfall och att flera av dem visar en dos-relation, kan man ändå inte dra säkra slutsat-ser då studierna är behäftade med metodpro-blem. WHO rekommenderar dock att kof-feininlaget begränsas till mindre än två kop-par kaffe per dag.

Psykisk ohälsa

Infertilitet är stressande och många par oroar sig för att stress ska försämra deras graviditet-schans. Stressen av den bristande uppfyllelsen av en önskan om ett barn har associerats med psykisk ohälsa såsom förlust av självkänsla, ilska, depression, ångest samt relationsproblem (60, 61). Depressionsnivåer hos patienter med infertilitet har jämförts med patienter som har diagnostiserats med cancer. Om stressen i sig kan påverka chansen till graviditet är omde-batterat. Studier har visat att ångest och depres-sion är förknippade med infertilitet och sämre resultat vid ART (62-65). Psykologisk stress hos män kan påverka spermiekoncentration,

rörlighet och morfologi (66).

En metaanalys från 2015 av 39 studier visa-de att Kognitiv beteendeterapi kan vara ett effektivt sätt att minska ångest hos IVF pati-enter och även förbättra graviditetsutfallet (67). På grund av heterogenitet mellan de till-gängliga studierna med avseende på de meto-dologisk kvalitet, intervention och form är det fortfarande svårt att dra säkra slutsatser.

Fysisk aktivitet

Träning på elitidrottsnivå kan öka risken för hypothalamisk störning och ovulationsrub-bning, särskilt vid samtidig kaloribrist och låg kroppsvikt (68). Ortorexi innebär en fixering vid en "hälsosam" livsstil kännetecknad av överdriven träning och nyttigt ätande (69). Ofta är kaloriintaget alldeles för lågt i förhål-lande till träningsmängden. Ortorexi har vissa likheter med andra ätstörningar. Det är vik-tigt att denna grupp kvinnor identifieras så att adekvat behandling kan ges innan graviditet planeras.

Träning på motionsnivå anses allmänt häl-sofrämjande och motverkar övervikt. Kvinnor som motionerar förefaller ha större chans att få barn vid IVF jämfört med dem som inte motionerar och missfallsrisken är inte ökad. Att motionera under graviditeten har visat sig vara befrämjande för både den blivande modern och barnet (70).

Endokrinstörande ämnen (Endocrine disrupting chemicals-EDCs)

Det är välkänt att exponering för miljöfarliga ämnen kan leda till cancer och missbildning-ar. Under de senaste drygt två decennierna har det även uppmärksamats att exponering för olika kemikalier kan leda till endokrina stör-ningar. Gravida kvinnor och små barn är sär-skilt känsliga för dessa endokrinstörande ämnen som bland annat finns i plaster, kos-metika, flamskyddsmedel, bekämpningsme-del och andra produkter. Dessa kemikalier liknar hormoner och stör den reproduktiva

hälsan hos män och kvinnor (71, 72). Data pekar även på ett samband mellan exponering för endokrin-störande ämnen och epigenetiska effekter som kan påverka kommande generationer (73). Följaktligen förespråkar WHO och andra internationella organisationer att hälso- och sjukvårdspersonal i reproduktionsmedicinsk vård ska informera om endokrin-störande ämnen och hur dessa, om möjligt, kan undvikas.

Pre-konceptionell vård (PCC) och Reproduktiv livsplan

Många kvinnor och män saknar kunskap om fertilitet, optimal tidpunkt för graviditet, åldersrelaterad nedgång och livsstilsfaktorer som kan påverka fertiliteten. Det är därför inte ovanligt att man avvaktar med graviditet och dessutom har en är orealistiskt hög tilltro till reproduktionsmedicinska behandlingar om graviditet uteblir. Idag är många kvinnor ofta friska och mycket väl fungerande långt efter att deras fertilitetspotential har starkt avtagit och underskattar den minskning i fertiliteten som sker med åldern (74). Såväl maternella som perinatale risker vid graviditet ökar med kvinnans ålder (75). Även mannens ålder har betydelse. Med stigande ålder hos mannen ökar genetiska och epigenetiska förändringar i spermerna, vilket kan föras vidare till ett barn och förmodligen orsaka en mängd olika sjukdomar (76). Det är också visat att, oavsett kvinnans ålder, ökar risken för missfall med stigande ålder hos mannen (77).

Perioden före befruktningen har betydelse för kvinnors, mäns och kommande generationers hälsa. Faktorer såsom kost och näringsstatus, som kan modifieras före befruktningen, påverkar den intrauterina miljön och utvecklingen av fostret. Pre-konceptionell vård (PCC) är inget nytt koncept, men begreppet och riktlinjerna har utvecklats avsevärt under de senaste två decennierna. Fortfarande finns det dock brist på homogena riktlinjer i Europa (78, 79). PCC innebär till exempel tillskott av folsyra för alla kvinnor som försöker bli gravi-

da, minskad alkoholkonsumtion, tobaksstopp, uppnå eller bibehålla normal vikt samt även screening för infektioner. Genom att eliminera riskfaktorer och optimera kvinnans hälsotillstånd kan de maternella och perinatale riskerna vid en graviditet minska (80).

För att öka medvetenhet om effekterna av ålder och livsstil, i relation till fertilitet och reproduktiv hälsa, har förebyggande åtgärder såsom information och fertilitetsrådgivning uppmärksamats allt mer (81, 82). Idag bör diskussion kring reproduktiv livsplanering ingå vid reproduktionsmedicinsk vårdkontakt med personer i fertil ålder.

FAKTARUTA

Övervikt och fetma minskar chansen att uppnå graviditet, både spontant och vid assisterad befruktning.

Risken för missfall och obstetriska komplikationer ökar vid övervikt.

Även undervikt är negativt.

Rökning och annat nikotinbruk ska helt undvikas under graviditet och då graviditet planeras.

Alkoholintag bör begränsas då graviditet planeras och kvinnan ska helt avstå från alkohol då hon väl är gravid.

WHO rekommenderar max 2 koppar kaffe/dag då graviditet planeras.

WHO förespråkar att hälso- och sjukvårdspersonal i reproduktionsmedicinsk vård ska informera om endokrin-störande ämnen och hur dessa, om möjligt, kan undvikas.

Information om reproduktiv livsplanering bör ingå vid reproduktionsmedicinsk vårdkontakt med personer i fertil ålder.

Referenser:

1. Dondorp W, De Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, et al. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2010; 25: 578–83.
2. Hammarberg K, Setter T, Norman RJ, Holden CA, Michelmores J, Johnson L. Knowledge about factors that influence fertility among Australians of reproductive age: a population-based survey. *Fertil Steril*. 2013; 99: 502–7.
3. Anderson K, Norman R, Middleton P. Pre-conception lifestyle advice for people with subfertility - Cochrane Database of Systematic Reviews - Anderson - Wiley Online Library. *Cochrane Libr*. 2010; 4: 1–33.
4. Gameiro S, Boivin J, Dancet E, De Klerk C, Emery M, Lewis-Jones C, et al. ESHRE guideline: Routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction - A guide for fertility staff. *Hum Reprod*. 2015; 30: 2476–85.
5. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/folkhalsans-utveckling/levnadsvanor/overvikt-och-fetma/>
6. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014; 26: 445–60.
7. Jensen TK, Scheike T, Keiding N et al. Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology*. 1999; 10: 422–8.
8. 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.
9. 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.
10. Hassan MA and Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril*. 2004; 81: 384–92.
11. Larsen SH, Wagner G, Heitman BL. Sexual function and obesity. *Int J Obes*. 2007; 31: 1189–98.
12. 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: 2222–31.
13. Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, Sundaram R, Schisterman EF, Buck Louis GM. Erratum: The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: Data from the LIFE study (*Hum Reprod* 2014; 29: 193–200)
14. Hammiche F, Laven JSE, Twigt JM, Boellaard WPA, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RP. Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples. *Hum Reprod*. 2012; 8: 2365–72.
15. 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.
16. Hakonsen L, Thulstrup A, Aggerholm A, Olsen J, Bonde J, Andersen C, Bungum M, Ernst E, Hansen M, Ernst E et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health*. 2011; 1: 24
17. Pinborg A, Petersen GLGL, Schmidt L. Recent insights into the influence of female bodyweight on assisted reproductive technology outcomes. *Womens Health (Lond Engl)*. 2013; 9: 1–4
18. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. 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
19. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: An updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2011; 23: 421–39
20. Moragianni VA, Jones SL, Ryley DA, D M. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2012; 98: 102–8
21. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, Goldfarb JM, Muasher SJ. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril*. 2016; 105: 663–9
22. Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, DeUgarte DA, Fowler SA, Tuuli MG. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013; 28: 2720–7
23. Cai J, Liu L, Zhang J, Qiu H, Jiang X, Li P, Sha A, Ren J. Low body mass index compromises live birth rate in fresh transfer in vitro fertilization cycles: a retrospective study in a Chinese population. *Fertil Steril*. 2017; 107: 422–9
24. Johansson S, Villamor E, Altman M, Bonamy A-KE, Granath F, Cnattingius S. Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: a population based cohort study in Sweden. *BMJ*. 2014; 349: g6572.
25. ACOG. Practice Bulletin No 156: Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015; 126: e112–26
26. 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: 160711

27. 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
28. Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS, Crawford S, Kissin DM, Jamieson DJ. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril* 2016; 106: 1742-50.
29. Kort JD, Winget C, Kim SH, Lathi RB, D M. A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertil Steril* 2014; 101: 1400-3
30. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 267-280.
31. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis AH, Hatch EE. A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. *Fertil Steril* 2012; 97: 1136-42
32. Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlström PO, Kluge L, Larsson I, Loft A, Mikkelsen-Englund AL, Stenlöf K, Wistrand A, Thurin-Kjellberg A. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2017; 32: 1621-30.
33. Tan O, Carr BR. The impact of bariatric surgery on obesity-related infertility and in vitro fertilization outcomes. *Semin Reprod Med* 2012; 30: 517-28.
34. Willis K, Lieberman N, Sheiner E. Pregnancy and neonatal outcome after bariatric surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29: 133-44.
35. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 76-95.
36. Radin RG, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Riis AH, et al. Active and passive smoking and fecundability in Danish pregnancy planners. *Fertil Steril* 2014; 102: 183-91.e2.
37. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol* 2016; 70: 635-45.
38. Storgaard L, Bonde JP, Ernst E et al. Does smoking during pregnancy affect sons' sperm counts? *Epidemiology* 2003; 14: 278-86
39. 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.
40. Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M et al. Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 596-9.
41. 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.
42. Benedict MD, Missmer SA, Vahratian A, Berry KF, Vitonis AF, Cramer DW, et al. Secondhand tobacco smoke exposure is associated with increased risk of failed implantation and reduced IVF success. *Hum Reprod*. 2011; 26: 2525-31.
43. Hornstein MD. Lifestyle and IVF Outcomes. *Reprod Sci* 2016; 23: 1626-9.
44. Aliyu MH, Lynch O, Wilson RE, Alio AP, Kristensen S, Marty PJ, et al. Association between tobacco use in pregnancy and placenta-associated syndromes: a population-based study. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 729-34.
45. Pineles BL, Hsu S, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analyses of perinatal death and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2016; 184: 87-97.
46. Inamdar AS, Croucher RE, Chokhandre MK, Mashyakh MH, Marinho VCC. Maternal Smokeless Tobacco Use in Pregnancy and Adverse Health Outcomes in Newborns: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res* 2015; 17: 1058-66.
47. Baba S, Wikstrom A-K, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of smoking and snuff cessation on risk of preterm birth. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 297-304.
48. State Of California Environmental Protection Agency O of EHHA. SAFE DRINKING WATER AND TOXIC ENFORCEMENT ACT OF 1986, Chemicals known to the state to cause cancer or reproductive toxicity; proposition 65 list of chemicals. 2016;
49. Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, Candiani M, Chiaffarino F, Viganò P, Noli S, Parazzini F. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2017; 34: 38-47.
50. Jensen TK, Gottschau M, Madsen JOB, Andersson A-M, Lassen TH, Skakkebaek NE, et al. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open* 2014; 4: e005462-e005462.
51. Rossi B V, Berry KF, Hornstein MD, Cramer DW, Ehrlich S, Missmer SA. Effect of alcohol consumption on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 136-42.

52. Abadia L, Chiu YH, Williams PL, Toth TL, Souter I, Hauser R, Chavarro JE, Gaskins AJ; EARTH Study Team. The association between pre-treatment maternal alcohol and caffeine intake and outcomes of assisted reproduction in a prospectively followed cohort. *Hum Reprod* 2017; 32: 1846-1854
53. Strandberg-Larsen K, Nielsen NR, Gronbaek M, Andersen PK, Olsen J, Andersen A-MN. Binge drinking in pregnancy and risk of fetal death. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 602-9.
54. Bailey BA, Sokol RJ. Prenatal alcohol exposure and miscarriage, stillbirth, preterm delivery, and sudden infant death syndrome. *Alcohol Res Health* 2011; 34: 86-91.
55. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: A review. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 209-23.
56. Hatch EE, Wise LA, Mikkelsen EM, Christensen T, Riis AH, Sorensen HT, et al. Caffeinated beverage and soda consumption and time to pregnancy. *Epidemiology* 2012; 23: 393-401.
57. Wesselink AK, Wise LA, Rothman KJ, Hahn KA, Mikkelsen EM, Mahalingaiah S, et al. Caffeine and caffeinated beverage consumption and fecundability in a preconception cohort. *Reprod Toxicol* 2016; 62: 39-45.
58. James JE. Review?: higher caffeine intake during pregnancy increases risk of low birth weight. *Evid Based Nurs* 2015; 0: 2014-5.
59. Jensen TK, Swan SH, Skakkebaek NE, Rasmussen S, Jørgensen N. Caffeine intake and semen quality in a population of 2,554 young danish men. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 883-91.
60. Volgsten H, Ekselius L, Poromaa IS, Svanberg AS. Personality traits associated with depressive and anxiety disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 27-34.
61. Galhardo A, Pinto-Gouveia J, Cunha M, Matos M. The impact of shame and self-judgment on psychopathology in infertile patients. *Hum Reprod* 2011; 26: 2408-14.
62. Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, Sweeney AM, Buck Louis GM. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study--the LIFE study. *Hum Reprod* 2014 May; 29: 1067-75.
63. Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L, Lundkvist Orjan, Sundstrom Poromaa I. Risk factors for psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2010; 93: 1088-96.
64. Matthiesen SMS, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R. Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): A meta-analysis. *Hum Reprod* 2011; 26: 2763-76.
65. Cesta CE, Viktorin A, Olsson H, Johansson V, Sjölander A, Bergh C, et al. Depression, anxiety, and antidepressant treatment in women: association with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2016; 105: 1594-1602.e3.
66. Li Y, Lin H, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: Systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril* 2011; 95: 116-23
67. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgård NG, Ingerslev HJ, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e006592
68. 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: 141-7.
69. Costa CB, Hardan-Khalil K, Gibbs K. Orthorexia Nervosa: A Review of the Literature. *Issues Ment Health Nurs* 2017; 38: 980-988
70. Davenport MH, Kathol AJ, Mottola MF, Skow RJ, Meah VL, Poitras VJ, Jaramillo Garcia A, Gray CE, Barrowman N, Riske L, Sobierajski F, James M, Nagpal T, Marchand AA, Slater LG, Adamo KB, Davies GA, Barakat R, Ruchat SM. Prenatal exercise is not associated with fetal mortality: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2019; 53: 108-115
71. Patel S, Zhou C, Rattan S, Flaws JA. Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on the Ovary1. *Biol Reprod* 2015; 93: 1-9
72. Wang C, Yang L, Wang S, Zhang Z, Yu Y, Wang M, et al. The classic EDCs , phthalate esters and organochlorines , in relation to abnormal sperm quality?: a systematic review with meta- analysis. *Nat Publ Gr* 2016; (January): 1-11.
73. Ho S-M, Cheong A, Adgent MA, Veevers J, Suen AA, Tam NNC, et al. Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. *Reprod Toxicol* 2017; 68: 85-104.
74. Birch Petersen K, Hvidman HW, Sylvest R, Pinborg A, Larsen EC, Macklon KT, Andersen AN, Schmidt L. Family intentions and personal considerations on postponing childbearing in childless cohabiting and single women aged 35-43 seeking fertility assessment and counselling. *Hum Reprod* 2015; 30: 2563-74
75. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 727-33.
76. Gunes S, Hekim GN, Arslan MA, Asci R. Effects of aging on the male reproductive system. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 441-54.

77. Belloc S, Hazout A, Zini A, Merviel P, Cabry R, Chahine H, et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas* 2014; 78: 22–9.
78. Stephenson J, Patel D, Barrett G, Howden B, Copas A, Ojukwu O, et al. How Do Women Prepare for Pregnancy? Preconception Experiences of Women Attending Antenatal Services and Views of Health Professionals. *PLoS One* 2014 ;9: e103085.
79. Backhausen MG, Ekstrand M, Tydén T, Magnussen BK, Shawe J, Stern J, et al. Pregnancy planning and lifestyle prior to conception and during early pregnancy among Danish women. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* 2014; 19: 57–65.
80. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker DAJM, Hutchinson J, Cade JE, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet* 2018; 391: 1830-1841.
81. Hammarberg K, Norman RJ, Robertson S, McLachlan R, Michelmore J, Johnson L. Development of a health promotion programme to improve awareness of factors that affect fertility, and evaluation of its reach in the first 5 years. *Reprod Biomed Online* 2017; 4: 33–40.
82. Stern J, Larsson M, Kristiansson P, Tyden T. Introducing reproductive life plan-based information in contraceptive counselling: an RCT. *Hum Reprod* 2013; 28: 2450–61.

5. Psykologiska aspekter på reproduktiv hälsa

Gunilla Sydsjö och Agneta Skoog Svanberg

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

Det vetenskapliga underlaget för psykologiskt stöd till infertila och barnönskande par och individer 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. (1-4).

Samtalsrådgivning vid infertilitet

Det centrala problemet i samband med rådgivning och stöd för par som är ofrivilligt barnlösa, är parets/individens uppnådda 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 eller den ensamstående får adekvat information om behandlingsalternativ

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 procent 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/individens 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/individen 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 framtidsstro. Parets och individens förmåga att hantera barnlösheten är avgörande för deras framtida hälsa och välbefinnande (4).

Vad är det normala sorgearbetet och vad är det patologiska?

Ofrivillig barnlöshet och oförmåga att få de barn man önskar kan leda till en existentiell livskris (5). Studier har visat att ca 15-20 procent 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).

För samkönade par och kvinnor som är ensamstående och väljer att genomgå behandling är det mycket knapphändigt med information om deras psykiska reaktioner och välbefinnande efter behandling så väl lyckad som vid behandling där man inte blir gravid och får barn.

Syftet med stödsamtal är att hjälpa paren/individerna att uttrycka känslor, identifiera orsaken till påfrestningarna, ge strategier för att minska stress, och för parets/individens 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:

- kvinnans och mannens 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/individens autonomi
- kulturella faktorer
- informationsbehov

Vilka personer bör ge stödsamtal?

Att ge psykologiskt stöd och identifiera stödbehov 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/individen 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/individer behöver extra mycket stöd men det är ett fåtal som behöver sjukskrivas av medicinska eller psykologiska skäl. Vid IVF-behandlingar är parets/individens behov av stöd och information störst vid tiden runt äggaspirationen och embryoåterföringen samt före och efter graviditetstesten (9).

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

Avslut på behandling, nyorientering och framtiden.

För många par/individer 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

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 fem år?

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

När man inte blir gravid efter en IVF-behandling är det vanligt att man vill påskyn-da 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. Behandlings-teamets uppgift är att försöka hjälpa indivi-den/paret att gå vidare i livet oavsett slutresul-tat av behandlingarna (7,8).

Graviditet och föräldraskap

Paret/individen kan behöva hjälp med över-gången från barnlös/infertil till gravid. I detta ingår att normalisera känslor av ambivalens och oro inför graviditeten. Vissa par/individer som blivit gravida med donerade ägg eller sper-mier kan på nytt behöva diskutera tankar om barnets ursprung samt konsekvenser för fram-tiden (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 rap-porteras få en bättre äktenskaplig och jämlik relation samt ser positivt på sitt föräldraskap. De anser att barnen har god hälsa och utveck-las 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 individer bör erbjudas utvidgat stöd i form av kontakt med psykiatriker/psykolog/psykoterapeut (7,8,13-17).

Psykosocial kontraindikation för infertilitetsbehandling

För vissa par där en av parterna eller båda har psykiatrisk sjukdom, missbruk eller personlig-hetssyndrom kan en graviditet vara skadlig både för individen och för ett eventuellt barn. Dessa par och individer bör erbjudas psyko-logisk bedömning innan utredning eller behandling påbörjas. Även för ensamstående som önskar behandling är det nödvändigt att utreda hur individens hälsotillstånd påverkar möjligheten att ge barnet goda uppväxtförhål-landen. I Lagen om assisterad befruktning betonas, i samband med donation, att paret/ individen ska vara friska 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 tillgo-dose 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 alterna-tivt inte kan ge sitt samtycke till behand-ling
- när paret eller en av parterna har barn som är föremål för samhällets omhändertagan-de.
- då par har pågående svåra relationsproblem

Vid ägg och spermiedonation måste paret eller individen genomgå en särskild prövning

Socialstyrelsens kunskapsstöd (19) vid bedömning av par eller ensamstående som önskar behandling med donerade könsceller påtalar vikten av att göra en utredning och prövning av medicinska, sociala och psykologiska förhållanden för att säkerställa barnets rätt att växa upp under goda förhållanden. Enligt de allmänna råden bör läkarens bedömning vid den särskilda prövningen utgå från paret eller den ensamståendes möjlighet och förmåga att fungera som föräldrar eller förälder under barnets hela uppväxt (4 kap. 11 § SOSFS 2009:32).

Vid bedömningen bör hänsyn tas till paret eller den ensamståendes

- ålder,
- hälsotillstånd och eventuella funktionsnedsättningar,
- levnadsförhållanden, och
- inställning till att berätta för barnet om dess biologiska ursprung

Hänsyn bör även tas till paret inbördes relation eller den ensamståendes sociala nätverk. I prövningen av paret eller den ensamståendes psykologiska och sociala förhållanden bör en yrkesutövare med beteendevetenskaplig kompetens delta. I den utredningen bör samtal hållas med den ensamstående eller med individerna i paret. För att få ett tillräckligt underlag för den helhetsbedömning som ska göras i den psykologiska och sociala delen av den särskilda prövningen kan det ibland, särskilt vid tveksamhet, behövas flera samtal med respektive sökande. Då får sökanden också möjlighet att själv reflektera över föräldraskap mellan samtalstillfällena.

Paret eller den ensamstående ska ges en individuellt anpassad information om resultatet av den särskilda prövningen. Om assisterad befruktning inte medges med anledning av vad som framkommit vid prövningen, ska läkaren ge information om skälen till att behandlingen inte bedöms som lämplig samt om att paret eller den ensamstående kan begära att Social-

styrelsen prövar frågan. Beslutet att inte medge assisterad befruktning och skälen för detta ska dokumenteras (4 kap. 12 § SOSFS 2009:32). Sökanden kan även få information om hur en prövning av beslutet går till samt kontaktuppgifter till den enhet på Socialstyrelsen dit sökande kan vända sig.

Den psykosociala bedömning som görs inom den särskilda prövningen syftar till att sätta barnets bästa främst (19).

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
7. Guidelines for Counselling in infertility ESHRE. Ed Boivin & Kentenich 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

FAKTARUTA

Individer/par som söker hjälp och behandling för barnlöshet har ofta ett behov av att få stöd och hjälp under utredning och behandling. Detta bör ske på utredande och behandlande klinik.

Följande teman kan anses centrala:

- 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
- Par och individer som söker för att bli behandlade med donerade gameter genomgår särskild prövning. Barnfokus bör vara en del av bedömningen även vid behandling med egna gameter.
- Socialstyrelsens kunskapsstöd vid bedömning av par eller ensamstående som önskar behandling med donerade könsceller påtalar vikten av att göra en utredning och prövning av medicinska, sociala och psykologiska förhållanden för att säkerställa barnets rätt att växa upp under goda förhållanden. Enligt de allmänna råden bör läkarens bedömning vid den särskilda prövningen utgå från parets eller den ensamståendes möjlighet och förmåga att fungera som föräldrar eller förälder under barnets hela uppväxt (4 kap. 11 § SOSFS 2009:32).

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: 3262-7.
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.
16. Ethics committee of the American Society for Reproductive Medicine. Informing offspring of their conception by gamete donation. *Fertil Steril* 2004; 81: 527-31.
17. Gameiro S, Boivin J, Dancet E, Emery M, Thorn P, Van den Broeck U, et al. Qualitative research in the ESHRE Guideline 'Routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction - a guide for staff'. Guideline Development Group of the ESHRE Guideline on Psychosocial Care in Infertility and Medically Assisted Reproduction. *Hum Reprod* 2016; 31: 1928-9.
18. Boivin J, Gameiro S. Evolution of psychology and counseling in infertility. *Fertil Steril* 2015; 104: 251-9.
19. Assisterad befruktning med donerade könsceller SoS 2016-12-36

6. Adoption

Gunilla Sydsjö och Agneta Skoog Svanberg

Adoption är en möjlighet för barn som inte kan växa upp med sina biologiska föräldrar att få nya föräldrar och samtidigt ett sätt för både par och ensamstående att bilda och utöka sin familj. 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/individer har värt sig för tanken på adoption – det ses som ett misslyckande, inget annat fungerar, alla kommer att veta att man är infertil eller har problem att ha en relation och en partner att få barn tillsammans med - nu kommer man att tycka synd om oss - är exempel på tankar som kan dyka upp hos paren/individen.

Den vanligaste formen av adoption i Sverige är internationell adoption. Under 2017 adopterades 142 barn och 2016 adopterades 259 barn genom de auktoriserade adoptionsorganisationerna i Sverige (1). Genomsnittskostnaden för en adoption är 244 000 och försäkringskassan ger ett bidrag på 75 000 kronor.

Adoptioner regleras dels av ett svenskt regelverk, 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). En ny proposition om adoptionsregler har kommit 2017 i denna proposition vill man underlätta för närstående adoption och man har även gjort en förändring i föräldrabalken, (2)

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 under-

lag för den utländska förmedlingskontakten, som har att välja föräldrar till ett visst barn. SOSFS 2008: (3).

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).

Vem eller vilka får adoptera?

Enligt svensk lag får sambor, gifta par och ensamstående adoptera

Man måste vara minst 18 år för att få adoptera

Det finns ingen övre åldersgräns för att få adoptera.

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.

- Får inte förekomma i kriminal- eller socialregister.
- Restriktion finns vid vissa kroniska sjukdomar. 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
- Par som söker ska leva i ett stabilt förhållande
- Ensamstående som söker provas särskilt avseende fungerande socialt nätverk
- 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 adop-

tant 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 vänner 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 (4).

Uppföljningsstudier i Sverige på 211 adoptivbarn och deras adoptivföräldrar visade att

barnen generellt är väl integrerade och har en god identitetsutveckling (5-7).

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 fällande 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 – speciellt utsatta är barn som upplevt trauma och flera separationer under sin tidiga barndom (8).

FAKTARUTA

2017 adopterades 142 barn och 2016 adopterades 259 barn genom de auktoriserade adoptionsorganisationerna i Sverige. Genomsnittskostnaden för en adoption är 244 000 och försäkringskassan ger ett bidrag på 75 000 kronor.

Adoptioner regleras dels av ett svenskt regelverk, dels av de olika givarländernas regler.

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.

Referenser

1. www.mfof.se
2. Regeringens proposition Modernare adoptionsregler 2017/18:121
3. Socialstyrelsens allmänna råd om socialnämndens handläggning av ärenden om adoption. SOSFS 2008:8
4. 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
5. Cederblad M, Irhammar M, Mercke AM et.al. Identitet och anpassning hos utlandsfödda adopterade ungdomar. 1994 Inst för barn- och ungdomspsykiatri Lunds Universitet
6. 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.
7. Cederblad M. Sammanställning av forskning avseende adoptivbarn och deras liv efter adoptionen. SOU Adoption - till vilket pris? 2003;49:11-75
8. Hjern A, Lindblad F, Vinnerljung B. Suicide, psychiatric illness, and social maladjustment in inter-country

7 Kirurgi

7 a. IVF och hydrosalpinx

Annika Strandell

Tubarinfertilitet var den första och i början den enda indikationen för IVF, men idag är tubarfaktor indikation för behandling i endast ca 20 procent. Dålig prognos vid tubarfaktor kan ha förklarats av förekomsten av hydrosalpinx, som sedan 90-talet är en känd negativ faktor vid IVF-behandling (1). Förekomsten av hydrosalpinx vid IVF innebär att chansen att få barn endast är hälften, jämfört med grupper med annan typ av tubarfaktor (2). Denna negativa effekt ses hos kvinnor med vätskefyllda tubor och effekten är större vid bilateral hydrosalpinx jämfört med unilateral (3,4). I praktiken innebär det att kvinnor med hydrosalpinx som är synliga med ultraljud (och därmed vätskeinhållande) bör informeras om en försämrad prognos om inga åtgärder vidtas inför IVF. I detta avsnitt beskrivs vilka behandlingar inför IVF som kan vara aktuella för att motverka den negativa effekten av hydrosalpinx.

Definitioner

Hydrosalpinx är ett begrepp som täcker ett heterogent spektrum av tubarpatologi som har distal ocklusion gemensamt. En strikt definition är en vätskefylld tuba pga. distal ocklusion efter infektion (*pyosalpinx*). Idag används begreppet mer generellt, vilket innebär att ocklusion kan ha orsakats av en annan bukinfektion med adherenser och sekundär ocklusion av tuban. Av två olika former är *hydrosalpinx simplex* tunnväggig, distenderad och vätskefylld med utslätade plicae, medan *hydrosalpinx follicularis* inte har någon central kavitet utan plicae

har fuserat och bildat små håligheter. Den senare formen kan därför inte innehålla någon vätska, men kallas ändå i praktiken för hydrosalpinx. *Sactosalpinx* används som en synonym till hydrosalpinx men den strikta definitionen är en dilaterad tuba till följd av retinerat sekret.

Mekanismer som kan förklara att hydrosalpinx orsakar låg implantation

Det finns väsentligen tre teorier som försöker förklara varför förekomsten av hydrosalpinx påverkar implantationen negativt. Samtliga bygger på att det finns ett läckage av vätska från tuban in i uterus.

- Potentiella embryotoxiska egenskaper i hydrosalpinxvätskan har värderats i många studier; framförallt på musembryon men även på humana embryon. Sammanfattningsvis tycks embryon växa sämre i hydrosalpinxvätska utan att man kunnat identifiera någon gemensam embryotoxisk faktor (5).
- Hydrosalpinxvätskans påverkan på endometriets receptivitet har studerats i många studier. Vissa cytokiner och tillväxtfaktorer som är viktiga under implantationsfasen är nedreglerade då det finns en hydrosalpinx, men uppregleras efter salpingektomi (6,7).
- Hydrosalpinxvätskans närvaro i uterus skapar ett vätskeskikt som kan försämma förutsättningarna för implantation och det har spekulerats kring att embryon följer med en vattnig flytning ut ur kaviteten (8,9).

Behandling av hydrosalpinx inför IVF

Samtliga åtgärder syftar till att permanent eller tillfälligt hindra hydrosalpinxvätska att nå uteruskaviteten.

Salpingektomi

Salpingektomi är undersökt i flera randomiserade studier, varav den största kommer från en stor skandinavisk multicenterstudie (10). I dessa första interventionsstudier jämfördes salpingektomi mot ingen kirurgisk behandling och resultatet var tydligt; chansen till graviditet dubblerades (OR för pågående graviditet var 2,2; (95 procent CI: 1,3; 3,8) (11).

Det finns en oro att salpingektomi skulle påverka ovarialfunktionen post-operativt och ge ett lägre utbyte av oocyter vid den efterföljande stimuleringen. En sammanställning av samtliga randomiserade studier kunde inte påvisa någon sådan risk (Figur 1). Medelskillnaden i antal oocyter var 0,2 (95 procent CI: 0,9; 1,3). För patienter med en redan nedsatt ovarialreserv kan dock ett kirurgiskt ingrepp nära ovariet vara av betydelse. Ingreppet bör alltid ske med exakt precision och utbredd användning av diatermi bör undvikas.

Tubarligering

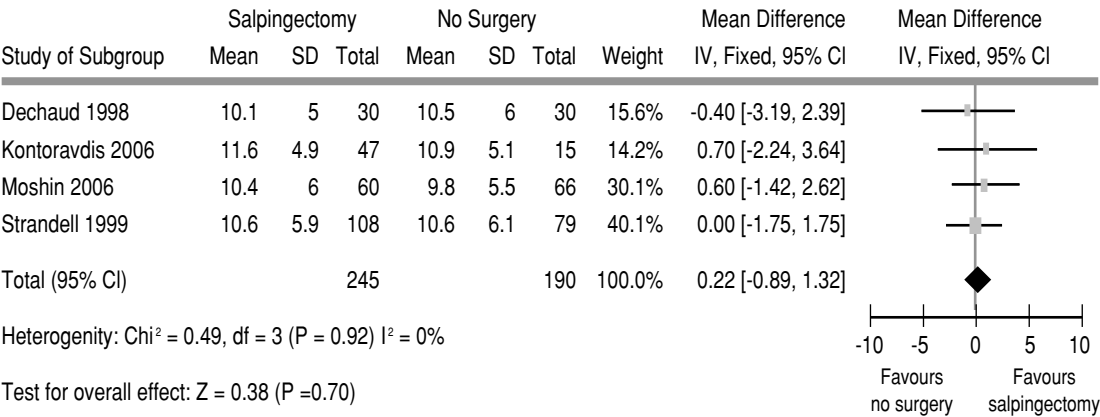
Proximal ligering av tuborna via laparoskopi är undersökt i en liten randomiserad studie, som jämförde både med salpingektomi och ingen kirurgi (12). Endast salpingektomi visade en signifikant förbättring jämfört med ingen kirurgi. Ytterligare en liten randomiserad studie, endast publicerad som abstrakt har inkluderats i en Cochrane review (11). Då blir chansen till graviditet efter tubarligation förbättrad jämfört med ingen kirurgi (OR för klinisk graviditet var 4,8 (95 procent CI: 2,3; 10,0). Då salpingektomi jämfördes med tubarligering påvisades ingen statistisk skillnad mellan metoderna (RR för levande fött barn var 1,2 (95 procent CI: 0,8; 1,8). Det vetenskapliga underlaget för att rekommendera tubarligering i första hand är dock bristfälligt, men metoden har ett värde då en laparoskopisk salpingektomi är svår pga. adherenser.

Tubarockklusion via hysteroskopi

Steriliseringsimplantatet Essure började användas för patienter med kontraindikation för laparoskopi. En sammanställning av fallserier påvisade en förhöjd missfallsrisk jämfört med andra interventioner (13). En efterföljande

Figur 1.

Meta-analys av randomiserade studier som jämför salpingektomi med ingen kirurgi inför IVF avseende antal aspirerade oocyter vid den efterföljande stimuleringen.



de multicenter randomiserad studie jämförde Essure med salpingektomi och visade att chansen till graviditet minskade kraftigt med Essure (RR för levande fött barn var 0,5 (95 procent CI: 0,3; 0,8) (14). Hysteroskopisk sterilisering kan därför inte rekommenderas som förbehandling inför IVF.

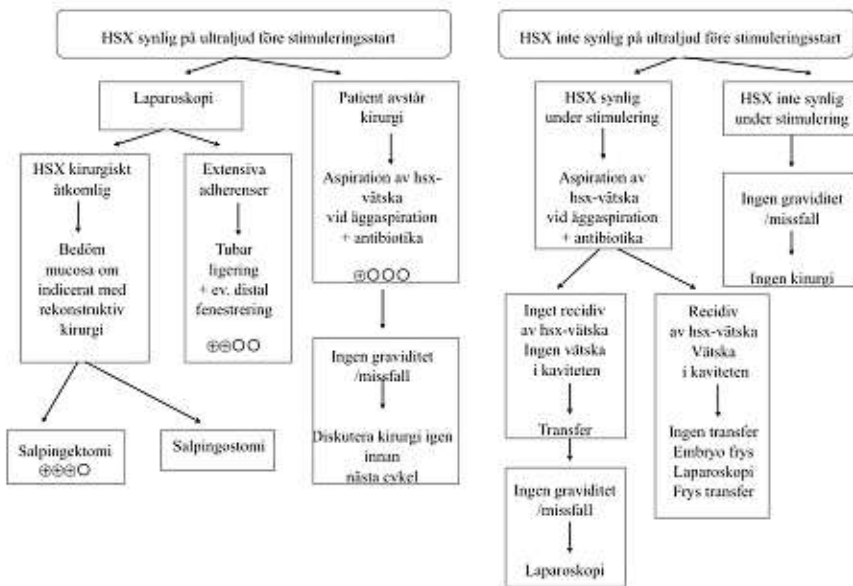
Aspiration av hydrosalpinxvätska

Endast en randomiserad studie har jämfört aspiration av hydrosalpinxvätska i anslutning till äggaspiration med ingen intervention (15). Studien avslutades i förtid pga. svårigheter att rekrytera patienter, varför någon konklusion inte kunde dras trots en graviditetsfrekvens på 31 procent jämfört med 18 procent.

Hydrosalpinxvätska recidiverar ofta snabbt och kan ses redan ett par dagar efter aspiration. Transfer av embryo bör undvikas då en hydrosalpinx är synlig med ultraljud. Istället kan samtliga embryon frysas för en senare transfer efter att patientens hydrosalpinx har åtgärdats kirurgiskt. Om en hydrosalpinx blir synlig först under stimuleringen, kan aspiration av vätskan i samband med äggaspiration vara ett alternativ. Om vätskan inte recidiverar och är synlig på ultraljud kan embryotransfer utföras. Aspiration bör ske under antibiotikaskydd. I publicerade studier har doxycyklin använts och infektioner har varit sällsynta.

I Figur 2 presenteras en översikt över behandlingsmöjligheter och dess evidensgrad.

Figur 2.



Behandlingsstrategier vid hydrosalpinx (HSX) och IVF, samt det vetenskapliga underlaget för åtgärderna enligt GRADE.

FAKTARUTA

Förekomsten av hydrosalpinx som syns vid ultraljudsundersökning är en tydlig negativ faktor för chansen att bli gravid och få barn efter IVF. Patienterna bör alltid få rådgivning inför IVF. Salpingektomi är förstahandsmetod och innebär att chansen till graviditet och barn fördubblas. Vid adherenser i buken kan tubarligering vara ett säkrare alternativ för att undvika kirurgiska komplikationer och påverkan på ovarialfunktionen.

Den psykologiska påfrestningen att samtycka till salpingektomi i en infertilitets-situation kan vara betydande. Hos kvinnor som avstår från operation inför IVF, kan aspiration av hydrosalpinxvätska utföras under antibiotikaskydd i samband med äggaspiration. Transfer av embryo bör inte utföras om vätskan har recidiverat.

Även en unilateral hydrosalpinx bör åtgärdas. Det ökar chansen även till en spontan graviditet.

Referenser

1. Strandell A, Waldenström U, Nilsson L, Hamberger L. Hydrosalpinx reduces in-vitro fertilization/embryo transfer rates. *Hum Reprod* 1994; 9: 861-3.
2. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer: *Fertil Steril* 1998; 70: 492-9.
3. deWit W, Gowrising CJ, Kuik DJ et al. Only hydrosalpinges visible on ultrasound are associated with reduced implantation and pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 1696-1701.
4. Wainer R, Camus E, Camier B et al. Does hydrosalpinx reduce the pregnancy rate following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997; 68: 1022-6.
5. Strandell A. The influence of hydrosalpinx on in-vitro fertilisation and embryo transfer – a review. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 387-95.
6. Lessey BA, Castelbaum AJ, Buck CA, et al. Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 62: 497-506.
7. Ajonuma LC, Ng EH, Chan HC. New insights into the mechanisms underlying hydrosalpinx fluid formation and its adverse effect on IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 255-64.
8. Mansour RT, Aboulghar MA, Serroux GI, Riad R. Fluid accumulation of the uterine cavity before embryo transfer: a possible hindrance for implantation. *J Vitro Fertil Embryo Transfer* 1991; 8: 157-9.
9. Eytan O, Azem F, Gull I et al. The mechanism of hydrosalpinx in embryo implantation. *Hum Reprod* 2001; 16: 2662-7.
10. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U et al. Hydrosalpinx and IVF outcome: A prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999; 14: 2762-9.
11. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BWJ. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD002125. DOI: 10.1002/14651858.CD002125.pub3.
12. 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.
13. Barbosa MW, Sotiriadis A, Papatheodorou SI, Mijatovic V, Nastri CO, Martins WP. High miscarriage rate in women treated with Essure® for hydrosalpinx before embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48: 556-65.
14. Dreyer K, Lier MC, Emanuel MH, Twisk JW, Mol BW, Schats R, Hompes PG, Mijatovic V. Hysteroscopic proximal tubal occlusion versus laparoscopic salpingectomy as a treatment for hydrosalpinges prior to IVF or ICSI: an RCT. *Hum Reprod.* 2016; 31: 2005-16.
15. Hammadieh 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: 1113-7.

7b. Endometriepolyper

Pietro Gambadauro

Endometriepolyper är väggfasta eller skaftade intrauterina förändringar som består av körtlar, stroma och blodkärl som täcks av epitel (1). Polyperna är ofta asymtomatiska.

Polypektomi är indicerat för behandling av blödningsrubbningar eller för att utesluta malignitet i utvalda fall (2). Det är också etablerad praxis att behandla endometriepolyper hos asymtomatiska kvinnor som är subfertila och/eller planeras för fertilitetsbehandling (3). Denna praxis är motiverad av en möjlig fertilitetspåverkan, även om bevis på sambandet mellan endometriepolyper och den reproduktiva funktionen kommer från få och heterogena källor.

Endometriepolyper tycks vara mer förekommande hos subfertila kvinnor, särskilt hos de med tidigare misslyckade ART-behandlingar (4) eller de med endometrios (5). Trots prevalensen, har endast en randomiserad studie om det reproduktiva utfallet efter hysteroskopisk polypektomi (moderat kvalitetsbevis) identifierats i den senaste Cochrane-översikten (6). Spanska forskare rekryterade 215 subfertila kvinnor med ultraljudsdiagnostiserade polyper, innan de genomgick intrauterin insemination (7). Kvinnorna randomiserades till antingen hysteroskopisk polypektomi eller diagnostisk hysteroskopi med polypbiopsi. Kirurgisk behandling ökade signifikant chansen för klinisk graviditet (OR 4,41 (95 procent CI: 2,45; 7,96; 204 kvinnor (6)). Dessutom inträffade 65 procent av graviditeterna i studiegruppen spontant, före planerad insemination (7). Fertilitetspåverkan av endometriepolyper är därför trolig även om orsaken inte är klarlagd. Intrauterina förändringar kan

teoretiskt ha en mekanisk påverkan, som troligtvis ökar med storleken. Endometriepolyperna är ofta små och mer än hälften av polyperna i RCT-studien hade en diameter under 11 mm (medelvärde 16 mm, range 3-24 mm) (7). Detta tyder på en funktionell påverkan som stöds av ett antal observationer av progesteronresistens, inflammatoriska förändringar och onormala implantationsfaktorer i livmödrar med endometriepolyper (8-12). Detta tycks överensstämma med den senaste observationen av fördubblad risk för biochemisk graviditet bland kvinnor med polyper som blev gravida genom IVF (13). Oavsett indikationen är polypektomi via hysteroskopi den rekommenderade behandlingen (14) och dess kostnadseffektivitet som fertilitetsfrämjande åtgärd fastslogs i en nyligen genomförd ekonomisk utvärderingsstudie baserad på beslutsträdsmodellering (15). Hysteroskopi på mottagning, istället för på operation, möjliggör både snabb diagnostik och behandling (16) samt förbättrar kostnadseffektivitetsprofilen ytterligare av hysteroskopisk polypektomi (15).

FAKTARUTA

Endometriepolyper hos kvinnor som är subfertila och/eller planeras för fertilitetsbehandling bör behandlas med hysteroskopisk resektion.

Referenser

1. Peterson WF, Novak ER. Endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1956; 8: 40-9.
2. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 992-1002.
3. Pereira N, Petrini AC, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD. Surgical Management of Endometrial Polyps in Infertile Women: A Comprehensive Review. *Surg Res Pract* 2015; 2015: 914390.
4. Barri PN, Coroleu B, Clua E, Tur R, Boada M, Rodriguez I. Investigations into implantation failure in oocyte-donation recipients. *Reprod Biomed Online* 2014; 28: 99-105.
5. Shen L, Wang Q, Huang W, Wang Q, Yuan Q, Huang Y, Lei H. High prevalence of endometrial polyps in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2011; 95: 2722-4.e1.
6. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (2): CD009461.
7. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, Engels V. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1632-5.
8. Al-Jefout M, Black K, Schulke L, Berbic M, Luscombe G, Tokushige N, Manconi F, Markham R, Fraser IS. Novel finding of high density of activated mast cells in endometrial polyps. *Fertil Steril* 2009; 92: 1104-6.
9. Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertil Steril*. 2011; 95: 2690-2.
10. Ben-Nagi J, Miell J, Yazbek J, Holland T, Jurkovic D. The effect of hysteroscopic polypectomy on the concentrations of endometrial implantation factors in uterine flushings. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: 737-44.
11. Richlin SS, Ramachandran S, Shanti A, Murphy AA, Parthasarathy S. Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications for implantation. *Hum Reprod* 2002; 17: 2742-7.
12. Bozkurt M, ?ahin L, Ula? M. Hysteroscopic polypectomy decreases NF-? B1 expression in the mid-secretory endometrium of women with endometrial polyp. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 189: 96-100.
13. Elias RT, Pereira N, Karipcin FS, Rosenwaks Z, Spandorfer SD. Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization outcomes. *J Minim Invasive Gynecol* 2015 ; 22: 590-4.
14. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol* 2012 ;19: 3-10.
15. Mouhayar Y, Yin O, Mumford SL, Segars JH. Hysteroscopic polypectomy prior to infertility treatment: A cost analysis and systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 213: 107-115.
16. Gambadauro P, Martínez-Maestre MA, Torrejón R. When is see-and-treat hysteroscopic polypectomy successful? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 178: 70-3.

7c. Uterusfaktorn

Milan Milenkovic'

Myom (leiomyom) är en benign muskelknota som uppkommer från monoklonalt delade, glatta muskelceller utgående från livmoderns myometrium. Myom är den vanligaste, benigna, gynekologiska tumören och diagnostiseras i Europa hos ca 40 procent av kvinnor i 35 års åldern och hos upp till 70 procent i 50 års åldern (1). En svensk studie har dock visat betydligt lägre förekomst av myom hos en grupp slumpmässigt, utvalda kvinnor med 3,3 procent vid 25-32 års ålder och 7,8 procent i åldern 33-40 år (2).

Myom kan vara lokaliserat submuköst (SM), intramuralt (IM) eller subseröst (SS). Enligt FIGO 2011 (3) klassificeras myomen i klass 0, 1 och 2 (submukösa myom), klass 3 och 4 (intramurala myom) samt klass 5, 6 och 7 (subserösa myom).

Det finns god evidens för att behandla symptomgivande myom men när det gäller behandling av myom i fertilitetsbefrämjande syfte är evidensen svagare. Studierna är inkonsekventa gällande faktorer som patientens ålder, myomens antal, storlek och lokalisering, metod för myomektomi och behandlingsresultat (4). Patienter med stora myomatösa livmodrar är sällan inkluderade i studier. Flera studier har använt IVF som modell för att utvärdera effekten av myom och myomektomi på fertilitetsutfall. Vid IVF måste man emellertid också ta hänsyn till effekten av ovariell stimulering på endometriefunktionen (5). Mekanismerna för hur myom påverkar fertiliteten är sammanfattade i två översiktsartiklar (6, 7). Myom kan mekaniskt påverka fertiliteten genom att blockera ägglädare, störa kavi-

teten och cervixkanalen samt påverka transporten av gameter. Även implantationen, uteruskontraktilitet samt endometriets receptivitet kan påverkas. Myom kan likaså ha en inverkan på det tekniska momentet vid embryo-transfer (8, 9).

De kliniska frågeställningar vi ofta ställs inför, vid nyupptäckt myom i samband med en infertilitetsutredning, är:

- minskar förekomsten av myom (lokalisering, antal, storlek) fertilitetschanserna?
- förbättrar behandling av myom chansen till graviditet, både spontant och efter assisterad befruktning?
- minskar graviditetskomplikationerna efter behandling av myom?

Submukösa myom (SM) FIGO 0,1,2

En meta-analys av kvinnor med SM visade signifikant lägre implantationsgrad, graviditetsfrekvens, antal pågående graviditeter och levande födda barn jämfört med kvinnor utan myom (9). I meta-analysen visades också en positiv effekt av myomektomi gällande klinisk graviditet men ingen signifikant skillnad gällande pågående graviditet/levande födda barn eller missfall (9). En randomiserad prospektiv studie av 181 patienter i meta-analysen, varav 52 med SM, visade att 43,3 procent blev spontant gravida inom 1 år jämfört med 27,2 procent i en kontrollgrupp utan kirurgi (10). Det bör noteras att patienter med mer än två myom större än fyra cm inte inkluderades i studien.

Intramurala myom (IM) FIGO 3 och 4

Påverkan av IM på fertiliteten är omdebatterad. En nyare retrospektiv studie som jämförde IVF- utfall hos 151 patienter med IM där myomet inte nådde endometriet utan var helt IM beläget med en kontrollgrupp på 453 patienter utan myom, visade lägre graviditetsfrekvens och förlossningar i myomgruppen med IM större än två cm (11). Författarna konkluderade att IM större än två cm bör opereras för att förbättra graviditetsutfallet (11). En liknande konklusion, att IM större än 1,5 cm påverkar IVF resultaten på ett negativt sätt har redovisats i en retrospektiv kohortstudie (12). Andra studier har visat att myom mindre än 5 cm, som inte engagerar kaviteten (IM och SS), inte har någon inverkan på IVF och graviditetsutfall (13). Ytterligare en retrospektiv studie har visat att IM och SS 4-7 cm påverkar graviditetsfrekvens efter IVF, men inte myom mindre än 4 cm (14). I en spansk studie har man retrospektivt analyserat 1035 äggdonationscykler, avseende graviditetsutfall, för att evaluera effekten av myom som inte engagerar kaviteten (15). Där fann man ingen skillnad mellan grupperna beträffande implantation, graviditetsfrekvens, missfallsfrekvens eller pågående graviditeter efter 26 graviditetsveckor.

Subserösa myom (SS) FIGO 5, 6 och 7

Somigliana och kollegor visade i en prospektiv studie att SS mindre än fem cm inte påverkar graviditetsfrekvens eller frekvensen levande födda barn efter IVF behandling (14). I en meta-analys visades ingen skillnad gällande graviditetsutfall och fertilitet mellan kvinnor med SS och kontrollgruppen utan myom (9).

En retrospektiv kohortstudie av 144 patienter som genomgick myomektomi visade att patienter med SS myom större än sex cm hade minskad graviditetsfrekvens jämfört med kvinnor med SS mindre än sex cm (22,9 respektive 70,8 procent) (16).

En stor prospektiv kohortstudie av gravida kvinnor har inte visat på ökad risk för missfall hos patienter med myom jämfört med gravida kvinnor utan myom (17). IM ger inte ökad risk för missfall efter IVF enligt en retrospektiv kohortstudie (11). Emellertid har man visat dubbel så stor risk i en annan retrospektiv studie där 143 kvinnor med myom jämfördes med 715 gravida kvinnor utan myom (14 respektive 7,6 procent). Risken för missfall ökade med antal myom, medan storlek och lokalisation av myomet inte påverkade missfallsfrekvensen (18). En översiktsartikel, som inkluderat flera retrospektiva kohortstudier, konstaterade högre risk för obstetriska komplikationer hos patienter med myom (ökat antal kejsarsnitt, placentapatologi, prematurbörd, intrauterin tillväxthämning, postpartumblödning och hysterektomi) (19). Evidensgraden är dock för svag för att rekommendera myomektomi för förebyggande av obstetriska komplikationer. Kliniska erfarenheter visar att man bör avvaka med graviditet minst 3 månader efter myomektomi (20). Prevalensen uterusruptur under graviditeten efter myomektomi är ca 1 procent (21, 22). I en totalpopulation är prevalensen uterusruptur 0,05 procent. Det saknas litteratur angående andra graviditetskomplikationer efter myomektomi. Litteraturen gällande effekten av myomektomi på missfallsfrekvens är inkonsekvent. Casini et al visade i en prospektiv studie att myomektomi minskade risken för missfall hos patienter med SM (50 respektive 38 procent)(10). En senare Cochrane-analys inkluderande Casinis artikel kunde dock inte påvisa någon statistisk signifikant skillnad (23). I en nyare retrospektiv studie visade man på en signifikant reduktion av missfall både efter laparoskopisk som öppen kirurgi (24).

Adenomyos

Adenomyos består av endometriekörtlar som växer in i myometriet och tillståndet är förknippat med smärta, blödningar och subfertilitet. Tidigare har diagnosen ställts först postoperativt hos kvinnor över 40 år som

genomgått hysterektomi, därför är prevalensen inte känd (25). Emellertid kan man idag ställa diagnosen med kvalificerat transvaginalt ultraljud och magnetkamera med tämligen hög sensitivitet (26).

Sambandet mellan adenomyos och subfertilitet är inte helt klarlagt. Studier pekar mot en genetisk dysreglering, abnorm uterin peristaltik, påverkan på implantation och decidualisering samt ökad koncentration av fria radikaler i endometriet (27). Det saknas tyvärr robusta kliniska studier som jämför fertiliteten hos kvinnor med och utan adenomyos. En retrospektiv studie som har jämfört äggrecipenter med adenomyos, endometriös utan adenomyos och frisk uterus visade ingen skillnad i implantationsfrekvens men missfall var vanligare i adenomyosgruppen, 13,1 procent jämfört med 6,1 respektive 7,2 procent, och därmed färre antal fullgångna graviditeter, 26,8 procent jämfört med 38 procent respektive 37,1 procent (28).

Två meta-analyser har visat en minskad chans för graviditet och levande födda barn samt ökad risk för missfall, hos patienter med adenomyos som genomgått IVF (29, 30). De studier som ingick i meta-analyserna var dock heterogena och en del av patienterna hade också endometriös.

Förbehandling med GnRH agonister har föreslagits för kvinnor som genomgår IVF, på ett liknande sätt som vid endometriös, dock är den vetenskapliga styrkan svag.

Intrauterina adherenser

Intrauterina adherenser, Ashermans syndrom, uppstår efter en endometrieskada på gravid eller icke-gravid uterus. De vanligaste symtomen är amenorre, hypomenorre, infertilitet och upprepade missfall. Intrauterina adherenser kan dock förekomma helt utan symtom (31).

Ashermans syndrom kan leda till infertilitet (32) och det första symtomet på intrauterina synekier kan vara sekundär infertilitet (33). Subfertilitet kan också vara en konsekvens av cervixstenos eller ett abnormt endo-

metrium som kan påverka implantationen (33). Prevalensen av synekier är ca 1,5 procent hos kvinnor i fertil ålder (34). Ashermans syndrom kan uppstå iatrogen efter diagnostisk skrapning, efter abdominell myomektomi (35), efter resektion av septum i livmodern eller efter resektion av intramurala myom (36). Endometrit som riskfaktor för Ashermans syndrom är omdebatterat (31). Intrauterina synekier orsakas sannolikt av skada på det basala endometrie cellslagret. (37). Hydrosonografi för diagnostik av intrauterina adherenser har en sensitivitet på 75 procent och specificitet på 42 procent (38). Diagnosen bekräftas med hysteroskopi som även är den bästa tekniken för adherenslösning. Målsättningen med behandlingen är att uppnå en anatomisk normal kavitet, regelbunden menstruation och ökad graviditetschans (39). Retrospektiva kohortstudier visar att 56,9 - 97,8 procent av patienterna får regelbunden menstruation efter hysteroskopisk adherenslösning (32, 39). Normal menscykel efter kirurgi korrelerar positivt med graviditetsfrekvens, medan svår adherensbildning har en negativ korrelation (32). Adherenslösning resulterar i normal kavitet i 62,5 till 95 procent av fallen (39, 40). Patienter med massiva synekier behöver upprepade ingrepp (39) för att nå resultat. En systematisk översikt av 36 studier visar graviditetsfrekvens på 63 procent och födelsefrekvens på 75,4 procent (33) efter adherenslösning. Graviditeter som uppstår efter adherenslösning har en förhöjd risk för placentapatologi (33). Det finns också fallrapporter som beskriver intrauterin tillväxthämning, prematur förlösning och uterursruptur (31) efter adherenskirurgi.

Uterusmissbildningar

Medfödda missbildningar av livmodern uppstår i fosterstadiet på grund av en abnorm utveckling av de Müllerska gångarna. Det finns flera klassifikationssystem gällande uterina missbildningar (41, 42). Uppskattad prevalens av medfödda missbildningar av livmodern i en oselektad population är 5-6,7 procent och

7,3 procent i en infertil population (43). Prevalensen ökar till 16,7 procent hos kvinnor med upprepade missfall (43). Elva till 30 procent av kvinnor med medfödda missbildningar av livmodern har också njurmissbildningar (42). Diagnos av medfödda uterina missbildningar ställs med icke invasiva metoder så som 3D ultraljud och MR (44).

Trettio procent av alla kongenitala uterusmissbildningar utgörs av en skiljeväg i uterus (43). Den kan vara partiell, komplett och ha en eller två cervices. Uterina septa upptäcks ofta under en infertilitetsutredning, men sambandet mellan infertilitet och septa är omdebatterat (45, 46). En prospektiv studie har visat sämre graviditetsutfall efter IVF hos patienter med septum jämfört med en kontrollgrupp (47). Observationsstudier visar högre graviditetsfrekvens efter septumdelning hos kvinnor med infertilitetsproblematik (48-50). I en studie med 689 patienter med septum och 15060 kontroller kunde man visa en missfallsfrekvens på 41 procent jämfört med 12 procent (51). En meta-analys har visat att kvinnor med uterint septum också har högre risk att drabbas av prematur placentalösning, prematur förlossning, intrauterin tillväxthämning samt onormal förlossningsbjudning (46). Det saknas randomiserade studier som utvärderar effekten av septumdelning. I en retrospektiv fallstudie av 361 patienter med skiljeväg kunde man påvisa att missfallsfrekvensen sjönk efter septum operation (52). I en annan studie kunde man visa att IVF- utfallet också var bättre efter septumdelning (50). Ytterligare en meta-analys av resultat efter septumoperation visade en relativ risk för missfall på 0,37 (95 procent CI: 0,25; 0,55) och risk för prematur födelse på 0,66 (95 procent CI: 0,29; 1,49) (46). Graviditetsförsök kan påbörjas ca åtta veckor efter septumdelning (53, 54).

FAKTARUTA

Myom kan mekaniskt påverka fertilitet genom att blockera äggledare och störa kaviteten och cervixkanalen samt påverka transport av gameter, implantation, uteruskontraktilitet och endometriets receptivitet.

Kvinnor med submukösa myom verkar ha lägre implantationsgrad, graviditetsfrekvens, pågående graviditeter och levande födda barn jämfört med kvinnor utan myom.

Subserösa myom mindre än fem cm verkar inte påverka graviditetsfrekvens eller levande födda barn efter IVF behandling.

Intramurala och subserösa myom fyra till sju cm kan påverka graviditetsfrekvensen efter IVF men myom mindre än 4 cm verkar inte påverka graviditetsfrekvensen.

Patofysiologin gällande sambandet mellan adenomyos och subfertilitet är inte klarlagd.

Det saknas robusta kliniska studier som jämför fertilitet hos kvinnor med och utan adenomyos.

Hydrosonografi för diagnostik av intrauterina adherenser har hög sensitivitet. Diagnosen bekräftas med hysteroskopi som även är den bästa tekniken för adhe-renslösning.

Trettio procent av alla kongenitala uterina missbildningar utgörs av en skiljeväg i uterus.

Observationsstudier visar bättre graviditetsfrekvens efter septumdelning hos kvinnor med infertilitetsproblematik. Det saknas dock randomiserade studier som utvärderar effekten av septumdelning.

Referenser

- Brännström M, Myom, Gynekologi sid 271-275, Studentlitteratur ISBN, 978-91-44-04793-5
- Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2000;79(3):202-7.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2011;113(1):3-13.
- Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertility and sterility*. 2017;108(3):416-25.
- Liu Y, Lee KF, Ng EH, Yeung WS, Ho PC. Gene expression profiling of human peri-implantation endometria between natural and stimulated cycles. *Fertility and sterility*. 2008;90(6):2152-64.
- Galliano D, Bellver J, Diaz-Garcia C, Simon C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Human reproduction update*. 2015;21(1):13-38.
- Gambadauro P. Dealing with uterine fibroids in reproductive medicine. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;32(3):210-6.
- Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertility and sterility*. 2009;91(4):1215-23.
- Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Conservative surgical management of uterine myomas. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2006;33(1):115-24.
- Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2006;22(2):106-9.
- Roy KK, Singla S, Baruah J, Sharma JB, Kumar S, Singh N. Reproductive outcome following hysteroscopic myomectomy in patients with infertility and recurrent abortions. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2010;282(5):553-60.
- Yan L, Yu Q, Zhang YN, Guo Z, Li Z, Niu J, et al. Effect of type 3 intramural fibroids on in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Fertility and sterility*. 2018;109(5):817-22.e2.
- Behbehani S, Polesello S, Hasson J, Silver J, Son WY, Dahan M. The Effect of Intramural Myomas Without an Intracavity Component on in Vitro Fertilization Outcomes in Single Fresh Blastocyst Transfer Cycles. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2018.
- Somigliana E, De Benedictis S, Vercellini P, Nicolosi AE, Benaglia L, Scarduelli C, et al. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2011;26(4):834-9.
- Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Melo NR, Abdelmassih R. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and sterility*. 2004;81(3):582-7.
- Horcajadas JA, Goyri E, Higon MA, Martinez-Conejero JA, Gambadauro P, Garcia G, et al. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(9):3490-8.
- Hartmann KE, Velez Edwards DR, Savitz DA, Jonsson-Funk ML, Wu P, Sundermann AC, et al. Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk. *American journal of epidemiology*. 2017;186(10):1140-8.
- Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, Hill JA, 3rd, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2001;29(5):261-4.
- Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(4):357-66.
- Palomba S, Zupi E, Falbo A, Russo T, Marconi D, Tolino A, et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes. *Fertility and sterility*. 2007;88(4):933-41.
- Parker WH, Einarsson J, Istre O, Dubuisson JB. Risk factors for uterine rupture after laparoscopic myomectomy. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2010;17(5):551-4.
- Tinelli A, Hurst BS, Hudelist G, Tsin DA, Stark M, Mettler L, et al. Laparoscopic myomectomy focusing on the myoma pseudocapsule: technical and outcome reports. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012;27(2):427-35.
- Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;11:CD003857.
- Campo S, Campo V, Gambadauro P. Reproductive outcome before and after laparoscopic or abdominal myomectomy for subserous or intramural myomas. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2003;110(2):215-9.

25. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Human reproduction update*. 2012; 18(4):374-92.
26. Bazot M, Darai E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2018; 109(3):389-97.
27. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reproductive biomedicine online*. 2012;24(1):35-46.
28. Martinez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortuno S, Meseguer M, Simon C, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertility and sterility*. 2011;96(4): 943-50.
29. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2017;108(3):483-90.e3.
30. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2014;29(5):964-77.
31. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome--one century later. *Fertility and sterility*. 2008;89(4):759-79.
32. Yu D, Li TC, Xia E, Huang X, Liu Y, Peng X. Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome. *Fertility and sterility*. 2008;89(3):715-22.
33. Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2010;17(5):555-69.
34. Al-Inany H. Intrauterine adhesions. An update. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2001; 80(11):986-93.
35. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertility and sterility*. 1982; 37(5):593-610.
36. Taskin O, Sadik S, Onoglu A, Gokdeniz R, Erturan E, Burak F, et al. Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2000; 7(3):351-4.
37. Khan Z, Goldberg JM. Hysteroscopic Management of Asherman's Syndrome. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2018;25(2):218-28.
38. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertility and sterility*. 2000;73(2):406-11.
39. Hanstede MM, van der Meij E, Goedemans L, Emanuel MH. Results of centralized Asherman surgery, 2003-2013. *Fertility and sterility*. 2015;104(6): 1561-8.e1.
40. Fedele L, Vercellini P, Viezzoli T, Ricciardiello O, Zamberletti D. Intrauterine adhesions: current diagnostic and therapeutic trends. *Acta Europaea fertilitatis*. 1986;17(1):31-7.
41. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2013;28(8):2032-44.
42. Oppelt P, Renner SP, Brucker S, Strissel PL, Strick R, Oppelt PG, et al. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations. *Fertility and sterility*. 2005;84(5):1493-7.
43. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Human reproduction update*. 2008;14(5):415-29.
44. Uterine septum: a guideline. *Fertility and sterility*. 2016;106(3):530-40.
45. Maneschi F, Zupi E, Marconi D, Valli E, Romanini C, Mancuso S. Hysteroscopically detected asymptomatic mullerian anomalies. Prevalence and reproductive implications. *The Journal of reproductive medicine*. 1995;40(10):684-8.
46. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reproductive biomedicine online*. 2014;29(6):665-83.
47. Prior M, Richardson A, Asif S, Polanski L, Parris-Larkin M, Chandler J, et al. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;51(1):110-7.
48. Tonguc EA, Var T, Batioglu S. Hysteroscopic metroplasty in patients with a uterine septum and otherwise unexplained infertility. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2011;113(2):128-30.
49. Mollo A, De Francis P, Colacurci N, Cobellis L, Perino A, Venezia R, et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertility and sterility*. 2009;91(6):2628-31.
50. Tomazevic T, Ban-Franzez H, Virant-Klun I, Verdenik I, Pozlep B, Vrtacnik-Bokal E. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reproductive biomedicine online*. 2010;21(5):700-5.

51. Kupesic S, Kurjak A, Skenderovic S, Bjelos D. Screening for uterine abnormalities by three-dimensional ultrasound improves perinatal outcome. *Journal of perinatal medicine*. 2002;30(1):9-17.
52. Saygili-Yilmaz E, Yildiz S, Erman-Akar M, Akyuz G, Yilmaz Z. Reproductive outcome of septate uterus after hysteroscopic metroplasty. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2003;268(4):289-92.
53. Candiani GB, Vercellini P, Fedele L, Carinelli SG, Merlo D, Arcaini L. Repair of the uterine cavity after hysteroscopic septal incision. *Fertility and sterility*. 1990;54(6):991-4.
54. Yang JH, Chen MJ, Chen CD, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Optimal waiting period for subsequent fertility treatment after various hysteroscopic surgeries. *Fertility and sterility*. 2013;99(7):2092-6.e3.

7d. Livmodertransplantation

Mats Brännström

Patientgrupper - möjliga för livmodertransplantation

Absolut livmoderfaktorinfertilitet föreligger hos kvinnor som saknar livmoder eller som har en livmoder där det inte finns förutsättningar för implantation eller fortsatt graviditet.

Avsaknad av livmodern från födseln ses vid Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndromet, som beror på en agenesi av de Mullerska gångarna (1). Mer än 95 procent av de patienter som genomgått livmodertransplantation i världen fram till och med 2018 har varit kvinnor med MRKH (se nedan). Syndromet förekommer hos ca 1 av 4500 kvinnor. Det uppträcks oftast i pubertetsåldern när kvinnan söker för primär amenorre. Undersökningar visar då typiskt en vagina som slutar blint i hymen-nivå och en avsaknad av uterus. Ovarierna ligger ofta lateralt om iliaca kärlen och mer kraniellt än normalt. Ungefär hälften av alla kvinnor med MRKH har associerade missbildningar i urinvägarna, där avsaknad av en njure eller förekomst av bäckenjäre är de vanligaste fynden (1).

Orsaker till hysterektomi i fertil ålder, med möjlighet till senare livmodertransplantation, är cervixcancer, endometriecancer samt livshotande blödning (atoni, malplacentation). Vid tidigare cancerdiagnos bör det vara ett intervall på minimum 5 år från cancerdiagnos till transplantation med associerad immun-dämpande medicinering, samtidigt som typen av tumör ska indikera att risken för cancerrecidiv är i stort sett obefintlig.

Det finns ett antal diagnoser där kvinnan har absolut livmoderfaktor-infertilitet och

samtidigt befintlig livmoder. Livmodern är i dessa fall inte funktionell beträffande implantation eller graviditet. Uttalade intrauterina sammanväxningar (Ashermans syndrom), där upprepade försök till hysteroskopisk resektion inte gett upphov till graviditetspotential, är en orsak till livmoderfaktorinfertilitet. Även myom som anses inoperabla pga. av storlek, lokalisation och/eller antal är en vanlig diagnos i denna grupp av livmoderfaktorinfertilitet med kvarvarande livmoder. Andra orsaker är kongenital livmodermissbildning (hypoplastisk uterus, unicornuat uterus, bicornuat uterus), strålskadad livmoder eller livmoder med stora defekter efter operation för myom, malplacentation, adenomyos eller annan orsak.

Preklinisk forskning om livmodertransplantation

De första djurstudierna på livmodertransplantation utfördes redan kring 1960-1970. Studierna utvecklade kirurgisk teknik men man lyckades inte uppnå graviditet i allogent transplanterad livmoder, sannolikt pga. att det vid den tiden saknades effektiv immun-dämpande medicinering för att förhindra avstötning (rejektion). Syftet med dåtidens forskning inom detta område var att transplantera livmoder med äggledare, för att i framtiden fr.a. kunna behandla tubarfaktorinfertilitet. Världens första IVF barn föddes 1978 och IVF introducerades i ett stort antal länder under 1980-talet och med kontinuerligt förbättrade behandlingsresultat. Forskningsfältet om livmodertransplantation avstannade därför helt

under 1980-talet, då det nu fanns en etablerad metod för att behandla den största gruppen av kvinnor med infertilitet beroende på anatomisk orsak i livmoder/äggledare, nämligen kvinnor med förvärvad tubarskada.

Under 1980-1990 talet introducerades effektiv immundämpande medicinering mot avstötning och nya typer av icke-vitala transplantationer utfördes, såsom transplantation av hand och larynx. Transplantationskirurgin hade nu utökat gränserna till att inte endast omfatta vitala transplantationer, utan även transplantationer med syfte att öka livskvaliteten hos recipienten. Livmodertransplantation bör karakteriseras som en livskvalitetshöjande transplantation men även som en livsskapande transplantation.

Dessa faktorer, samt att klassisk livmoderfaktoringinfertilitet kvarstod som en stor grupp av kvinnlig infertilitet utan möjlighet till behandling, låg bakom att forskningsfältet om livmodertransplantation öppnade upp igen kring millennieskiftet. Systematiska studier med användning av ett flertal djurspecies gjordes under mer än tio år. Viktiga aspekter som studerades var kirurgisk teknik, anastomosteknik, immundämpning, rejektionsdiagnostisering, samt utvecklingen av graviditet i transplanterad livmoder (2). Kunskapsläget ansågs efter en omfattande forskning vara tillräckligt för att övergå i en klinisk experimentell fas.

Typ av donator vid livmodertransplantation

Inom organtransplantation finns det principiellt två olika typer av organdonationer; donation från levande donator (LD) och donation från död donator (DD; multiorgan donator). En multiorgandonator är i Sverige förklarad hjärndöd men har kvarvarande hjärtaktivitet.

Majoriteten av livmodertransplantationer i världen har gjorts med LD och dessa har resulterat i ett flertal födselar (se nedan). En livmodertransplantation från LD, där donatorn ofta är en nära släkting (mor, syster, moster/faster mm) eller nära vän, är en betydligt mer kirurgiskt komplicerad transplantation i jämförelse

med livmodertransplantation från DD. Således är den stora nackdelen med en LD-livmodertransplantation att en tredje person, som inte har direkt nytta av transplantationen, utsätts för en betydande kirurgisk risk som inte förekommer vid DD. Fördelarna med LD är dock flera. Det finns möjlighet att planera kirurgin i god tid samt att det finns god tid att utreda att organet är funktionellt, att det inte finns premaligna lesioner (polyper, cervikal dysplasi, infektion med högrisk HPV) och att de uterina kärlen är normala och utan förträngningar av kärllumina.

Kliniska försök med livmodertransplantation och globala resultat

Det första livmodertransplantationsförsöket i världen gjordes som en LD-transplantation i Saudiarabien år 2000. En nekrotisk livmoder fick opereras bort tre månader efter transplantationen (3). Vid världens andra livmodertransplantation (4) i Turkiet år 2011, gjordes en DD-transplantation. Båda dessa försök var ej förberedda med forskning eller träning. Graviditet med levande fött barn uppnåddes aldrig och de kan därför inte anses som lyckade transplantationer, trots att stora delar av kirurgin fungerade bra.

Sverige har varit och är fortfarande internationellt ledande inom forskning och kliniska försök avseende livmodertransplantation. Världens tredje livmodertransplantation utfördes i Sverige 2012, som en första del i en studie omfattande nio transplantationer (2). Studien byggde på omfattande djurforskning (5) med mål att optimera alla delar av transplantationsprocessen inför dessa kliniska försök. Åtta recipienter hade MRKH och en recipient var livmoderfaktoringinfertil efter hysterektomi, sekundärt till cervixcancer. Innan operationerna gjordes omfattande utredning med medicinska (2) och psykologiska test (6) omfattande recipienter, recipienternas partners samt donatorer. Vidare genomgick recipient-paren IVF, där målet var att ha minimum 10 kryopreservade embryon innan transplantation. Vid IVF behandlingarna

användes agonist-protokoll och i vissa fall gjordes äggaspiration med abdominell teknik, då äggstockarna inte kunde nås med vaginalt ultraljud.

Donatorerna utgjordes av mödrar i fem fall, en moster, en syster, en svärmor och en långvarig familjevän (2). Fem av de nio donatorerna var postmenopausala vid tillfället för transplantation.

Operationerna på donator och recipient gjordes via laparotomi och genom medellinjessnitt, som gick något ovan naveln. Donatoroperationerna omfattade total hysterektomi med en kort vaginalmanschett, exkluderande äggledare och ovarier. Det uterina kärltrådet, omfattande den största djupa uterina venen och uterina artären isolerades ner till och inkluderande delar av iliaca interna bilateralt (2). Donatoroperationerna tog 10,5 till 13 timmar och de var alla utan perioperativa komplikationer och med en kort postoperativ vårdtid (sex dagar). En donator utvecklade en vesikovaginal fistel tre veckor efter operationen och den reparerades någon månad senare (2). Alla donatorer har följts noggrant under de första tre postoperativa åren och det har inte funnits några tecken på psykologiska eller medicinska komplikationer (7).

Recipientoperationerna innefattade bilaterala anastomoser av iliaca interna segment med uterina kärl med kopplingar ände-till-sida till iliaca externa kärl. Dessa operationer tog mellan fyra och fem timmar och omfattade även anastomosering av vagina samt fixation av livmoder i livmoderns normala ligament (2). Recipienterna fick normal induktions-immundämpande behandling och följdes efter operationerna med täta gynekologiska undersökningar, som även omfattade cervixbiopsier för att tidigt hitta rejektioner. De flesta patienter hade subkliniska rejektionsepisoder under det första året efter transplantation, men samtliga kunde reverseras med ökad immundämpande medicinering under en till två veckor (8). Under det första 12 månaderna efter transplantation gjordes hysterektomi i två av de nio recipienterna och orsakerna var trombos i uterinakärl kort efter transplantation i

ett fall och intrauterin infektion, med abscessutveckling, efter ca 2 månader, i det andra fallet (2). Beträffande det psykologiska välbefinnandet så visade recipienter och partners en övergående oro några få månader efter transplantationen (9).

Sju av nio kvinnor påbörjade embryo-transförsök tolv månader efter transplantation och som ett resultat av dessa har världens åtta första barn efter livmodertransplantation fötts i Sverige. Det första barnet föddes i september 2014 (10) och det följdes av det andra och tredje barnet i november 2014 (11). I kohorten av sju kvinnor har alla sju uppnått klinisk graviditet och sex kvinnor har fött barn. Två kvinnor har fött två barn var. Den kliniska graviditetsfrekvensen är således 100 procent och frekvensen av levande fött barn 85 procent. Förlossningarna har skett med kejsarsnitt. Hysterektomi har utförts efter en eller två födselar där tidpunkten för hysterektomin har bestämts av medicinska faktorer, framför allt avseende njurtoxicitet av immundämpande medicinering och av önskemål från kvinnan och hennes partner.

Förväntade resultat med födsel av barn efter livmodertransplantation har nu även uppnåtts i USA (12), efter LD-transplantation, och i Brasilien (13) efter DD-transplantation. Dessa transplantationer gjordes med traditionell laparotomiteknik.

Minimalinvasiv kirurgi har nu börjat användas vid organuttag från LD. Både klassisk laparoskopi (14) och robotassisterad laparoskopi (15) har beskrivits. Vid dessa operationer förenklades dissektionen av vener väsentligt, genom att ovaricavener användes istället för uterinavener för venöst återflöde. Emellertid behövdes ooforektomi göras med båda teknikerna.

I Sverige har det initierats en LD studie med robotassisterat laparoskopiuttag från donatorn. Tekniken har inriktats mot att även dissekera de djupa uterinavenerna för att få ett fullgott venöst avflöde och för att inte behöva stora ovariefunktion, eller göra ooforektomi. Sex operationer har genomförts 2017-2018 och minskad blödning samt förkortad vårdtid

sågs vid dessa operationer vid jämförelse med den traditionella tekniken. Den totala operationstiden var dock i dessa initiala operationer inte minskad i jämförelse med organuttag med laparotomi.

Framtiden

Mellan år 2000 och 2015 utfördes sammanlagt tolv livmodertransplantationer i världen och nio av dessa gjordes i Sverige. Forskningsfältet har under de senaste åren expanderat snabbt och under perioden 2017-2018 har det gjorts 42 livmodertransplantationer med levande födda barn i Europa, Nordamerika, Sydamerika och Asien. Det är troligt att denna snabba spridning av tekniken kommer att fortsätta, trots att livmodertransplantation är en typ av fertilitetsbehandling/transplantation som fortfarande befinner sig på det experimentella stadiet. I detta tidiga experimentella stadium är det av stor vikt att alla nya fall görs inom ramen för vetenskapliga kliniska studier och att rapportering sker till det internationella register som är upprättat inom ramen för International Society for Uterus Transplantation (ISUTx; www.isutx.org).

Det är troligt att livmodertransplantation i framtiden kommer att bli en etablerad metod men med begränsad användning. I ett nordiskt perspektiv bör det etableras ett gemensamt centrum för livmodertransplantation. Med ett befolkningsunderlag på 25 miljoner invånare beräknas efterfrågan vara 10-20 transplantationer per år.

Livmodertransplantation kan även komma att utökas till nya patientgrupper såsom transsexuella kvinnor som genomgått könskorrigering kirurgi samt kvinnor med Androgen Insensitivity Syndrome (AIS) i de fall de önskar barn med donerade oocyter.

Referenser

1. Oppelt P, Renner SP, Kellermann A et al. Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Hum Reprod* 2006; 21: 792-7.

2. Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, et al. The first clinical uterus transplantation trial: a six months report. *Fertil Steril* 2014; 101:1228-36
3. Fageeh W, Raffa H, Jabbada A, et al. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynecol Obst* 2002; 76: 245-251.
4. Özkan O, Erman Akar M, Özkan O et al. Preliminary results of the first human uterus transplantation from multiorgan donor. *Fertil Steril* 2013; 99: 470-6
5. Brännström M, Diaz-Garcia C, Olausson M, et al. Uterus transplantation: animal research and human possibilities. *Fertil Steril* 2012; 97: 169-1276
6. Järholm S, Johannesson L, Brännström M. Psychological aspects in pre-transplantation assessments of patients prior to entering the first uterus transplantation trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015a; 94: 1035-8
7. Kvarnström N, Järholm S, Johannesson L et al. Live uterus donors of the initial observational study of uterus transplantation – psychological and medical follow-up until 1 year after surgery in the 9 cases. *Transplantation* 2017; 101: 664-70.
8. Mölne J, Broecker V, Ekberg J, et al. Monitoring of human uterus transplantation with cervical biopsies: a provisional scoring system for rejection. *Am J Transplant* 2017; 17: 1628-36.
9. Järholm S, Johannesson L, Clarke A, et al. Uterus transplantation trial: psychological evaluation of recipients and partners during the post-transplantation year. *Fertil Steril* 2015b; 104: 1010-15
10. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Live birth after uterus transplantation. *Lancet* 2015; 385: 607-16.
11. Brännström M, Bokström M, Dahm-Kähler P, et al. One uterus bridging three generations; first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation. *Fertil Steril* 2016; 107: 261-6.
12. Testa G, McKenna GJ, Gunby Jr RT, et al. First live birth after uterus transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2018; 18: 1270-4
13. Soares JM, Ejzenberg D, Andraus W, et al. First Latin uterine transplantation: we can do it! *Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71: 627-8
14. Puntambekar S, Tealng M, Kulkarni P, et al. Laparoscopic-assisted uterus retrieval from live organ donors for uterine transplant: our experience of two patients. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25: 627-31.
15. Wei L, Xue T, Tao KS, et al. Modified human uterus transplantation using ovarian veins for venous drainage: the first report of surgically successful robotic-assisted uterus procurement and follow-up for 12 months. *Fertil Steril* 2017; 108: 346-56.

8. Upprepade missfall

Lennart Blomqvist och Lena George

Inledning

Missfall är den vanligaste graviditetskomplikationen som drabbar en stor del av fertila par. Risken att få missfall är för kvinnan starkt ålderskorrelerad och rapporteras vara knappt 9 procent vid 22 år för att gradvis stiga till cirka 40 procent vid 40 års ålder i en populationsbaserad dansk registerstudie (1). Denna frekvenssiffra anger kliniskt manifesta missfall. Ungefär 50-70 procent av alla befruktade ägg leder inte till födsel av ett levande barn. (2, 3).

Definitionen av upprepade missfall är omdebatterad och skiljer sig åt mellan olika länder (4) vilket medför olika rekommendationer vad gäller prognos, utredning och behandling för denna patientgrupp. Det försvårar även jämförelse av vetenskapliga publikationer och utvärdering av evidens eftersom studiepopulationerna kan variera avsevärt.

Royal College of Obstetrics and Gynecology (RCOG) definierade 2011 upprepade missfall som minst tre missfall före graviditetsvecka 24 (5). Enligt American Association of Reproductive Medicine (ASRM) rekommenderas utredning efter två missfall i första trimestern (6). I november 2017 publicerade European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) en omfattande klinisk guideline över utredning och behandling för denna patientgrupp (7). Termen som används är Recurrent Pregnancy Loss (RPL) vilket definieras som två eller fler missfall fram till vecka 24. Det nämns också en undergrupp Recurrent Early Pregnancy Loss, REPL, definierat som två eller fler missfall till och med vecka 10. Gruppen anser att en samfäll definition kommer att underlätta framtida forsk-

ning, gemensamt beslutsfattande och psykologiskt omhändertagande av patienterna. Vissa gruppmedlemmar var dock oeniga och poängterade att de i sin kliniska verksamhet även fortsättningsvis kommer utreda först efter tre konsekutiva missfall.

Enligt SFOG, definieras upprepade missfall, som föranleder utredning, som *minst tre konsekutiva kliniska missfall i första trimestern*. Prevalens av upprepade missfall är svår att uppskatta och beror på definition och studiegrupp. Cirka 0,8-2 procent av kvinnor drabbas av tre upprepade missfall (3,7) och om vi använder definitionen minst två upprepade missfall medför det att fler, cirka 1-5 procent, inkluderas. Liksom för sporadiska missfall, är kvinnans ålder den största riskfaktorn för ett nytt missfall i gruppen kvinnor med upprepade missfall.

Utredning kan initieras både vid upprepade missfall som är primära (hos kvinnor som aldrig fött barn), och sekundära (hos kvinnor som fött barn). I detta kapitel använder vi förkortningen RPL (recurrent pregnancy loss) för upprepade missfall.

Tänka bakomliggande faktorer och prognos

Enligt litteraturen finns flera tänkbara orsaker som skulle kunna förklara att ett par drabbas av upprepade missfall. De viktigaste av dessa faktorer kommer att redovisas i detta kapitel där referenser mestadels utgörs av review-artiklar, Cochrane-rapporter och guidelines från RCOG, ESHRE och ASRM. Olika terapier har prövats genom åren men prospektiva

randomiserade studier är få. Dock har på senare tid tillkommit ett par värdefulla randomiserade kontrollerade studier.

För de flesta par med upprepade missfall kan, efter utredning, ingen specifik orsak påvisas, så kallade *oförklarade upprepade missfall*.

En arbetsgrupp inom SFOG sammanställde 2017 riktlinjer för behandling av denna patientgrupp (8). Chansen för normal graviditet efter utredning är för många par hög. En dansk kohort med 987 kvinnor med anamnes på minst tre upprepade missfall (9) följdes prospektivt i en registerstudie. Inom 5 år efter missfallsutredningen hade 81,3 procent, 69,9 procent respektive 41,7 procent av kvinnorna i åldersgrupperna 20-24, 30-34 respektive 40 år och äldre, fött barn. Även antal tidigare missfall har effekt på utfallet, där chansen till levande fött barn var cirka 71,9 procent efter tre och 50,2 procent efter sex missfall. I en svensk randomiserad studie där kvinnor med minst tre konsekutiva missfall randomiserades till behandling med acetylsalicylsyra (ASA) respektive placebo fick totalt 84,2 procent barn under studieperioden (10).

Livsstilsfaktorer

Texten nedan utgår till största delen från ESHRE guidelines "Recurrent Pregnancy Loss" november 2017 (7).

Rökning hos kvinnan såväl som hos mannen ökar risken för sporadiska missfall men är inte studerat när det gäller RPL. Par med RPL bör informeras om att rökning minskar chansen att få barn och ökar risken för komplikationer under graviditet och förlossning, varför rökstopp för kvinnan och mannen rekommenderas.

Alkohol: De flesta, men inte alla, studier visar att alkohol under graviditet ökar risken för enstaka missfall i ett dosberoende förhållande. Det saknas studier angående samband med alkoholkonsumtion och RPL. Par bör informeras om att alkoholkonsumtion under graviditet ska undvikas för att minska risk för missfall och övriga komplikationer (fetalt alkoholsyndrom).

Koffein: Några observationsstudier, men inte alla, har funnit en association mellan koffeinintag och enstaka missfall respektive RPL. Par med RPL kan informeras om att det, baserat på genomförda studier, är oklart om koffein ökar risken för missfall vid RPL.

Vikt: Obesitas för kvinnan (BMI över 30 kg/m²) är förenat med en ökad risk för sporadiska och upprepade missfall. Undervikt är associerat med enstaka missfall. Vi har inte funnit några studier på viktminskning och RPL. Dock bör par med RPL informeras om att viktminskning och strävan mot ett normalt BMI minskar risken för komplikationer under graviditet och förlossning.

Träning: Det saknas studier angående effekt av träning och risk för nytt missfall hos kvinnor med RPL. Generellt rekommenderas dock träning under graviditet vilket tycks minska risken för exempelvis preeklampsi och gestationsdiabetes.

Stress: Det finns inga studier som ger stöd för stress som orsak till RPL.

Genetiska faktorer

Aneuploidi (kromosomförhållande i cellen som avviker från det normala) hos fostret är den vanligaste orsaken till sporadiska missfall (3,11) och kan även förekomma vid, och förklara upprepade missfall. Risken för en graviditet med kromosomavvikelse korrelerar till stigande ålder hos kvinnan. Genetisk analys av graviditetsvävnad vid missfall rekommenderas inte rutinmässigt (7).

Genetiska avvikelser hos par med upprepade missfall kan vara en bakomliggande riskfaktor. Balanserad translokation hittas i ca 2-5 procent av par med RPL, hos endera kvinnan eller mannen (3,12). Bärare av en balanserad translokation har en normal fenotyp men bärarskapet kan leda till en obalanserad translokation hos fostret vilket resulterar i en ökad risk för missfall samt en ökad risk för att barnet föds med allvarlig genetisk avvikelse.

I Sverige brukar utredning av tre konsekutiva missfall inkludera kromosomanalys av kvinnan och mannen. Enligt nya riktlinjer från

ESHRE rekommenderas karyotypering av paret baserat på individuell riskbedömning (7).

Vid genetiska avvikelser rekommenderas rådgivning av klinisk genetiker. Par bör informeras att, även om en genetisk avvikelse såsom en translokation föreligger för ena parten, är den kumulativa chansen att få barn på naturlig väg god, trots en högre missfallsrisk. Gravida som inte får missfall bör erbjudas fosterdiagnostik för att kunna ta ställning till om graviditeten ska avbrytas. Ett annat alternativ är att göra IVF-behandling med preimplantatorisk diagnostik (PGD), se nedan. Vad paret väljer är ofta baserat på tidigare erfarenheter och sjukhistoria.

IVF med PGD kan minska missfallsrisken hos par med balanserad translokation, men time to pregnancy och cumulative live birth rate har inte visats vara högre för en grupp som genomfört PGD jämfört med expektans (7). Dock är få studier gjorda, med lågt antal inkluderade par, äldre tekniker använda och randomiserade studier saknas.

För par med oförklarade upprepade missfall har IVF-behandling med preimplantatorisk genetisk testning/screening för aneuploidi (PGS) använts med intentionen att identifiera och endast återföra euploida embryon. PGS är dock inte tillåtet i Sverige förutom i samband med vetenskapliga studier. Internationella publicerade data har ännu inte kunnat visa att det är en kostnadseffektiv metod när hänsyn tas till time to pregnancy och cumulative live birth rate (7).

Uterina faktorer

Texten utgår till största delen från ESHRE guidelines "Recurrent Pregnancy Loss" november 2017 (7).

Utredning av RPL bör innefatta bedömning av uterus anatomi. Hydrosonografi besvarar de flesta frågor och är oftast tillräcklig. Kongenitala uterina avvikelser är mer vanliga hos kvinnor med RPL jämfört med kontroller, men betydelsen för upprepade missfall är oklar. Förekomst av anomalier varierar mycket mellan olika studier (1,8 – 37,6 procent)

vilket tyder på att man använder olika definitioner och att det finns diagnostiska svårigheter.

Det finns väldokumenterat samband mellan uterusavvikelser och RPL, men prevalensen är oklar. Högre frekvens avvikelser har noterats i en RPL-grupp (13,3 procent) än i en normalt fertil grupp (5,5 procent) (13).

Submukösa myom, endometriepolyper och intrauterina adherenser har hittats hos kvinnor med RPL men den kliniska relevansen är oklar (14) och det finns ingen övertygande evidens att dessa avvikelser är associerade med, eller ökar risken för, RPL.

Det saknas studier som visar att generell kirurgi av uterusanomalier ökar live birth rate (LBR). Kirurgi kan övervägas i utvalda fall. Endometriepolyp större än 1 cm ska exstirperas. Det saknas bra studier gällande LBR efter kirurgi jämfört med utan kirurgi (15).

Endokrina faktorer

Tyreoidea

Enighet råder om att en välbehandlad tyreoidasjukdom inte ökar missfallsrisken, inte heller risken för upprepade missfall. Att upptäckt av tyreoidasjukdom vid graviditet eller missfallsutredning ska handläggas enligt gällande riktlinjer, är inte kontroversiellt. Problemet har varit, och är, handläggning av RPL vid förekomst av tyreoperoxidasantikroppar (TPOak) samt TSH-värden tydande på "subklinisk hypothyreos" (SH). Det är svårt att skapa klarhet i denna fråga. Granskade studier och rekommendationer är svåra att jämföra pga varierande studiekvalitet samt olika definitioner av både nivån på TPOak (>10 U/mL - <100 U/mL) och SH. Dessutom redovisas oftast resultat för missfall och tyreoidaantikroppar generellt, och inte specifikt för RPL och TPOak. Samtliga granskade studier definierar SH som lätt/måttligt ökat TSH i kombination med normalt fritt T4. Referensvärden för vad som är "lätt/måttligt/normalt" varierar dock en hel del. Normal förekomst av TPOak bland fertila kvinnor utan känd

tyreoidasjukdom är 8-13 procent (16,17) att jämföra med risken för RPL på 1-2 procent.

Granskade studier och aktuella riktlinjer gällande RPL, SH, TPOak och behandling med levothyroxin visar divergerande resultat (5, 7, 17-22). Enbart SH definierad som TSH-värden mellan 2,5 och 4,0 mU/l ökar inte risken för nytt missfall hos kvinnor med RPL. Betydelsen av samtidig förekomst av TPOak är oklar.

Screening av TPOak rekommenderas oftast för kvinnor med RPL. Underlaget är dock svagt för tyroxinbehandling av gravida kvinnor med RPL och TPOak, liksom betydelsen av TPOak.

Förekomst av TPOak hos eutyreoida kvinnor med RPL ser inte ut att påverka kommande graviditetsutfall

FAKTARUTA

Utredning av upprepade missfall ska inkludera en tyreoidautredning med analys av TSH och fritt T4. TPOak kan övervägas.

Hyper- respektive hypothyreos ska handläggas enligt gällande riktlinjer.

Subklinisk hypothyreos med TSH > 4,0 bör behandlas med levothyroxin.

Enbart subklinisk hypothyreos med TSH-värden mellan 2,5 och 4,0 är inte indikation för behandling med tyroxin. I kombination med positiva TPOak kan behandling övervägas. Evidensen är dock svag och en eventuell tyroxinbehandling bör ske inom en vetenskaplig studie.

Positiva TPOak och TSH <2,5 ökar inte risken för nytt missfall och ska **inte** behandlas.

Progesteron

Progesteron är viktigt för att skapa ett normalt sekretoriskt endometrium för normal embry- oimplantation och fortsatt graviditetsutveckling (7, 23). Vid implantation sker fortsatt progesteronproduktion från corpus luteum till 8-12 gestationsveckor då placenta tar över (24, 25).

Vi har granskat fyra arbeten gällande progesteron och upprepade tidiga missfall, en Cochrane review (26) samt tre randomiserade kontrollerade studier (24, 27, 28).

Cochrane översikten omfattade 14 studier och visade ingen signifikant skillnad i missfallsfrekvens efter progesteronbehandling, placebo eller ingen behandling. En subgrupp av 225 kvinnor med RPL visade dock en signifikant minskad missfallsrisk vid progesteronbehandling jämfört med placebo. Den byggde dock på fyra små studier med metodologiska begränsningar och oklarheter och endast två jämförde med placebo.

De tre randomiserade kontrollerade studierna är dubbel-blinda, jämför med placebo och använder definitionen minst tre oförklarade konsekutiva missfall i första trimestern. De är dock svåra att jämföra då behandlingen startar vid olika tillfällen i tidig graviditet och behandlingstiden varierar.

FAKTARUTA

Det finns otillräcklig evidens för effekt av progesteronstöd under graviditet för att förhindra missfall i gruppen kvinnor med RPL (5).

Vaginalt progesteron förbättrar inte utfallet levande fött barn hos kvinnor med oförklarad RPL.

Övriga endokrina faktorer

Denna genomgång bygger framförallt på ESHREs uppdaterade riktlinjer "Early Pregnancy Loss" från november 2017 (7). För

de flesta av nedanstående faktorer rekommenderas inte utredning men annan bedömning kan göras utifrån anamnes och hereditet. Vid välbehandlad diabetes och/eller tyreoidesjukdom ökar inte missfallsrisken. Kvinnor med dessa sjukdomar ska därför vara välinställda innan graviditet påbörjas.

Prolaktin: Kan ha betydelse för corpusluteumfunktion och progesteronproduktion. Hyperprolaktinemi har inte visat något samband med RPL. Testning rekommenderas inte annat än vid klinisk misstanke.

Ovarialreserv: Från sambandet mellan kvinnans ålder och ökad risk för RPL har antagits att minskad ovarialreserv skulle vara en missfallsorsak. Varierande studieresultat föreligger där man sett ökat FSH och minskat AMH hos kvinnor med RPL (29). Andra studier har inte funnit detta. Tester för värdering av ovarialreserv (AMH, FSH, LH, östradiol) för utredning av RPL rekommenderas inte.

Vitamin D: Vitamin D-brist har visat samband med obstetriska och fetala komplikationer, men inget samband med missfall varför test inte rekommenderas.

LH: Hög koncentration i tidig follikelfas har associerats med ökad risk för missfall. Dock är studierna små och inte entydiga. En större studie visade inget samband mellan högt LH och RPL (30). Testning rekommenderas inte.

Hyperhomocysteinemi: Hyperhomocysteinemi är en riskfaktor för venös tromboembolism. Evidensen för samband med RPL är otydliga och inga entydiga studieresultat finns. Mätning av homocystein rekommenderas inte rutinmässigt vid RPL.

PCOS: Flera studier har visat att prevalensen av polycystiska ovarier är signifikant högre hos kvinnor med RPL jämfört med kvinnor med okomplicerade graviditeter. Det är emellertid tveksamt om PCOS påverkar live birth rate. Enbart PCO-bild på ultraljud indikerar inte någon ökad missfallsrisk. Enligt Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsrad PCOS Consensus Workshop Group (31), är missfallsrisken inte förhöjd vid naturlig konception för kvinnor med PCOS, oberoende av obesitas. Missfallsrisken efter ovulationsinduk-

tion är likvärdig med den risk som finns hos andra infertila grupper (31).

Övervikt: Fetma hos kvinnor i tidig graviditet ökar risken för ett antal missbildningar hos fostret som t.ex. ryggmärgsbråck, hjärtfel och läpp-läk-gomspalt. Högt BMI ökar också risken för missfall (32)

FAKTARUTA

Gravida med välbehandlad diabetes och/eller tyreoidesjukdom har inte ökad missfallsrisk.

Tester för värdering av ovarialreserv för utredning av RPL rekommenderas inte.

Testning av progesteron i serum rekommenderas inte vid RPL.

Mätning av homocystein rekommenderas inte rutinmässigt vid RPL.

Missfallsrisken är inte förhöjd vid naturlig konception för kvinnor med PCOS, oberoende av obesitas och missfallsrisken efter ovulationsinduktion är likvärdig med den risk som finns hos andra infertila grupper.

Immunologiska faktorer

Graviditeten kan beskrivas som en immunologisk paradox. Trots att fostret representerar immunologiskt främmande vävnad är graviditeten möjlig då kvinnans immunsystem omregleras för att inte stöta bort det delvis vävnadsfrämmande fostret. Om denna immunreglering inte sker kan det leda till graviditetskomplikationer såsom upprepade missfall (33).

Förutom höga titrar antifosfolipid-antikroppar finns det ingen immunologisk biomarkör som kan användas för att rekommendera någon specifik behandling till par med upprepade missfall (5-7). Därför är utredning och kontroll av HLA-typning/antikroppar, cytokiner eller NK-celler i plasma/endometrium inte motiverat (6, 7). Flera studier visar en

association mellan förekomst av antinukleära antikroppar (ANA) hos kvinnor med RPL och fosterdöd. Det återstår att visa i randomiserade studier om det finns någon immunoterapi som har effekt för ANA-positiva kvinnor med RPL.

Det finns inget vetenskapligt underlag för att någon immunoterapi kan erbjudas kvinnor med upprepade missfall. (5, 7, 34, 35). Studier har visat att lymfocytimmunisering, intravenös immunoglobulinbehandling (IVIg) eller kortikosteroider inte kan rekommenderas som behandling vid upprepade missfall. Det finns otillräcklig evidens för att kunna rekommendera intralipidbehandling eller behandling med granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) till kvinnor med oförklarade upprepade missfall (7,8)

Dock har det utförts få högkvalitativa randomiserade studier på subgrupper av kvinnor med förekomst av en särskild immunologisk biomarkör och RPL.

FAKTARUTA

Förutom höga titrar antifosfolipid-antikroppar finns det ingen immunologisk biomarkör som kan användas för att rekommendera någon specifik behandling till par med upprepade missfall. Det finns för närvarande inget vetenskapligt underlag för någon immunoterapi som kan erbjudas kvinnor med upprepade missfall.

Trombofili

Trombofili innebär en ökad risk för venös tromboembolism (VTE) vilket kan vara medfött eller förvärvat. Orsaken kan vara antingen brist på vissa koagulationsfaktorer (protein C och S eller antitrombin) eller mutation i genen till faktor II eller V Leiden.

En normal graviditet innebär ökning av koagulationsfaktorer och hämning av fibrinoly-

sen (36-38). Detta är viktigt för att minska blödning vid förlossning men innebär också en ökad risk för tromboembolism under graviditet och puerperium (36, 37). Hemostasförändringar under graviditet har framför allt ansetts bero på ökade östrogennivåer (38).

Hereditär aktiverat protein C resistens (APC-resistens) antas till 90 procent bero på en mutation i genen till faktor V Leiden. Den har kopplats till graviditetskomplikationer som missfall, placentinfarkt, placentaavlossning, preeklampsi och tillväxthämning hos fostret. APC-resistens och faktor V-mutation finns i heterozygot familjär form hos ca 11 procent av gravida kvinnor och 0,3 procent i homozygot form (37).

Asymtomatiska gravida bärare av APC-resistens visade i en studie inte någon ökad koagulationsaktivitet jämfört med icke-bärare (39), medan en annan studie visade ökad risk för VTE (40). En review visade att bärare av APC-resistens hade en ökad risk för nytt missfall jämfört med icke-bärare (41).

I en review från 2006 kunde man visa att förvärvat protein C resistens var kopplad till högre risk för RPL i första trimestern (42).

Förekomsten av hereditär trombofili hos kvinnor med RPL är oklar. Värde av testning och behandling är kontroversiellt. Screening för hereditär trombofili rekommenderas endast inom studier eller för kvinnor med anamnestisk ökad risk för trombofili (5,7).

Protrombingenmutation (faktor II) innebär ökad risk för VTE. Divergerande resultat föreligger gällande risk för RPL (7).

Homocysteinemi är en starkt oberoende riskfaktor för VTE och förenad med allvarliga graviditetskomplikationer såsom preeklampsi, placentaavlossning och neuralrörsdefekt (36). Behandling med B-vitamin och folsyra rekommenderas (43).

Brist på protein C, fritt protein S och antitrombin är associerade med ökad risk för tromboembolism, men något signifikant samband med RPL har inte kunnat visas (7).

FAKTARUTA

Hos kvinnor med upprepade missfall rekommenderas endast screening för hereditär trombofili inom ramen för studier, eller om anamnesen talar för ökad risk för trombofili. Mer utförlig information finns i ARG-rapport nr 79, 2018 (HEM-ARG).

Antikoagulantia och RPL

Ett lyckat graviditetsutfall är beroende av en bra blodcirkulation till uterus och placenta. Ökad koagulation kan vara en förklaring till upprepade missfall i tidig graviditet (44). I en jämförelse av blodkärl i decidua från graviditeter som aborterats frivilligt respektive spontant påvisades en bristande trofoblastinvandring och defekt utveckling av spiralartärerna vid de spontana aborterna (45). Olika hypoteser har föreslagits som förklaring till en försämrad placentacirkulation; pro-trombotisk fenotyp (46), ökad förekomst av pre-koagulationsfaktorer samt minskning av antikoagulationsfaktorer (47), cirkulerande koagulationsstimulerande mikropartiklar (48), trombos i placentacirkulationen (49) samt ökad trombocyttaggregation (50). Fynd av mikroembolier och trombos i placentakärlen indikerar att antikoagulationsbehandling kan ha en positiv effekt (51).

Utifrån dessa hypoteser, men utan tydlig evidens för positiv effekt, har behandling med acetylsalicylsyra (ASA) och lågmolekylärt heparin (LMWH) eller kombination av dessa, använts för att försöka minska risken för nytt missfall i tidig graviditet hos kvinnor med tidigare upprepade missfall utan påvisbar orsak.

I en nyligen publicerad översikt (8), gällande olika behandlingsmöjligheter vid oförklarade upprepade missfall, sågs ingen positiv effekt för ASA, LMWH eller kombination av dessa för att minska risken för nytt missfall. Inte heller sågs någon positiv effekt av lågdos ASA jämfört med placebo (10).

FAKTARUTA

Det finns inget stöd för att behandling med lågdos ASA, lågmolekylärt heparin (LMWH) eller kombination av dessa minskar risken för nytt missfall för gruppen kvinnor med åtminstone tre tidigare missfall utan påvisbar orsak. ESHRE-rekommendationen från 2017, där heparin eller lågdos ASA inte rekommenderas eftersom det inte finns evidens för att en sådan behandling förbättrar chansen till levande födda barn hos kvinnor med oförklarad RPL, bör följas (7).

Antifosfolipidsyndrom

Antifosfolipidsyndrom (APS) är en viktig behandlingsbar orsak till upprepade missfall. APS innefattar förekomst av antifosfolipidantikroppar riktade mot fosfolipider i cellmembran och associeras med arteriell och venös trombos och flera graviditetskomplikationer såsom sena/ upprepade missfall, fosterdöd, prematurbörd, svår preeklampsi och placentainsufficiens (6).

Antifosfolipidantikropparna påverkar trofoblastfunktionen i placenta på flera sätt vilket leder till koagulationsaktivering med trombotisering, infarkt och försämrad perfusion (52).

I litteraturen rapporteras förekomst av antifosfolipid-antikroppar hos mellan 5 till 20 procent av kvinnor med upprepade missfall (3,6).

Laboratoriekriterier för APS innebär förekomst av mätliga till höga titrar av kliniskt relevanta antifosfolipid-antikroppar (lupusantikoagulans, antikardiolipin-antikroppar eller β 2-glykoprotein-antikroppar) vid provtagning med minst 12 veckors mellanrum (52).

FAKTARUTA

För kvinnor med upprepade missfall rekommenderas screening av antifosfolipid-antikroppar. Kvinnor som uppfyller laboratoriekriterier för APS och med en anamnes på minst tre konsekutiva missfall, rekommenderas behandling med lågdos acetylsalicylsyra 75 mg dagligen och en profylaktisk dos lågmolekylärt heparin (LMWH) med start vid positivt graviditetstest. (5-7, 53).

Psykologiska faktorer, TLC

Det finns inga randomiserade kontrollerade studier angående betydelsen av "tender, love and care"(TLC) vid upprepade tidiga missfall utan påvisbar orsak (8). Flera studier och riktlinjer har dock påpekat betydelsen av psykologiskt stöd. Tanken är inte ny och redan 1954 skrev Javert om psykoterapi som den enda behandlingsmetoden för att minska risken för nytt missfall hos kvinnor med tidigare upprepade missfall (54). I en sammanställning av Lee tyckte 74 procent av undersökta kvinnor med RPL att psykologiskt stöd och uppföljning vid missfallsklinik var den viktigaste åtgärden (55). Flera författare har, vid sidan av andra frågeställningar, påpekat betydelsen av emotionellt och psykologiskt stöd för par med minst tre konsekutiva missfall i tidig graviditet och av okänd orsak (10, 56, 57). Noggrant uppföljningsprogram, kontinuitet i vården samt lätt att få kontakt vid behov skulle kunna vara viktiga faktorer för god prognos och ett bra graviditetsutfall (10).

I en kvalitativ studie intervjuades 174 kvinnor med minst två tidigare missfall om sina önskemål vid en kommande graviditet. Av sjukvården önskade de en planering under första trimestern innefattande en kontaktdoktor, uppföljning med ultraljud, förståelse av situationen, kunskap om den obstetriska historiken samt respekt för patientens/parets situation (58).

RCOG skriver att kvinnor med upprepade missfall utan påvisbar orsak har en mycket bra prognos för framtida graviditetsutfall utan farmakologisk behandling. Omhändertagande och stöd av kunnig personal vid enhet för tidig graviditet är viktigt (5).

Missfall är en mycket negativ livsupplevelse och upprepade missfall ökar sorgen ytterligare. Läkare ska ta med de psykologiska behoven vid planering av omhändertagande av par som drabbats. Paren bör omhändertas på enhet med kunskap och erfarenhet av upprepade missfall. Interventioner/behandlingar gällande upprepade missfall utan påvisbar orsak, bör göras inom kontrollerade studier(7).

Det finns inga studier som ger stöd för stress som orsak till RPL.

Manliga faktorer

Möjliga bidragande manliga faktorer till upprepade missfall har tidigare studerats i mindre omfattning. Som nämnts ovan kan mannen vara bärare av en balanserad translokation och den kan ligga bakom en ökad missfallsrisk pga en obalanserad translokation hos fostret, vilket innebär att paret kan vara behjälpliga av IVF med PGD.

Det finns ingen tydlig association mellan sedvanliga spermaprovsparametrar såsom koncentration och motilitet och upprepade missfall. Förutom karyotypering rekommenderas ingen ytterligare provtagning av mannen. Då det är känt att ohälsosam livsstil kan orsaka DNA-skada på spermier är rådgivning viktig även till mannen avseende rökning, alkohol, motion och vikt (7). Det behövs prospektiva studier för att belysa dessa samband ytterligare.

Sammanfattning

Trots att flera internationella guidelines föreslår utredning efter två missfall rekommenderar SFOGs riktlinjer medicinsk utredning efter tre konsekutiva missfall. Basutredningen föreslås inkludera följande:

- Medicinsk och obstetrisk anamnes
- Hereditet
- Ultraljud uterus, vid behov hydrosongrafi

- Karyotyp kvinna och man
- S-TSH, T4
- Kardiolipinantikroppar, B2-glykoprotein
- Lupus-antikoagulans
- Trombosutredning vid behov; baserat på anamnes och hereditet
- Vålreglerad eventuell grundsjukdom

Icke evidensbaserad intervention eller behandling gällande uppregade missfall bör endast göras inom kontrollerade studier (ESHRE-guidelines 2017).

Referenser:

1. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-12.
2. Christiansen OB. Embryo implantation failure and recurrent miscarriage. Future directions of failed implantation and recurrent miscarriage research. *Repr Bio Med Online* 2006; 13: 71-83.
3. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368: 601-11.
4. Kolte AM, Bernardi L, Christiansen OB, et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod* 2015; 30: 495-98.
5. Royal College of Obstetrics and Gynecology. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. RCOG, Green-top Guideline, No 17, 2011.
6. American Association of Reproductive Medicine (ASRM). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; vol 98: No 5.
7. ESHRE. Early Pregnancy Guideline Development Group. Recurrent pregnancy loss. Guideline Nov 2017.
8. Råsmark-Röpke E, Hellgren M, Hjertberg R, Blomqvist L, et al. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analyses. *AOGS* 2018; 97: 921-41.
9. Lund M, Kamper-Jorgensen M, Nielsen HS, Lidegaard O, et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol* 2012; 119: 37-43.
10. Blomqvist L, Hellgren M, Strandell A. Acetylsalicylic acid does not prevent recurrent first trimester unexplained pregnancy loss: a randomized controlled trial. *AOGS* 2018; 97: 1365-72.
11. Stephenson M, Kuttah W. Evaluation of management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 2216-22.
12. Fransen M, Korevaar JC, Leschol N et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: a case-control study. *BMJ* 2005; 331: 137-41.
13. Saravolos SH, Yan J, Rehmani H, Li TC. The prevalence and impact of fibrinoids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2011; 26: 3274-79.
14. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL et al. Systemic review and meta-analyses of intrauterine adhesions after miscarriage: a cross-sectional study. *Fertil Steril* 2013; 99: 1916-22.e.19.11.
15. Sugiura-Ogasawara M, Ozaldi Y, Katano K, et al. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 514-21.
16. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, et al, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342: d2616.
17. Yan J, Sripada S, Saravolos S, et al. Thyroid peroxidase antibody in women with unexplained recurrent miscarriage: prevalence, prognostic value and response to empirical thyroxine therapy. *Fertil Steril* 2012; 96: 378-82.
18. Esplin MS, Branch DW, Silver R, et al. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1583-86.
19. Alexander EK, Pearce E. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017; vol.27: No.3.
20. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 2013; 100: 1326-31.
21. van Dijk MM, Vissenberg R, Bisschop PH et al. Is subclinical hypothyroidism associated with lower live birth rates in women who have experienced unexplained recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online* 2016; 33: 745-51.
22. Lata K, Dutta P, Sridhar S et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocr Connect* 2013; 2: 118-24.
23. Palomba S. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res* 2015; 8: 77.
24. Coomarasamy A. A randomized trial of progesterone on women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med* 2015; 373: 2141-8.
25. Malassiné. A comparison of placental development and endocrine functions between the human and the mouse model. *Hum Reprod Update* 2001; 9: 531-9.
26. Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10: Cd003511.

27. Kumar A et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2014; 102: 1357-63
28. Ismail A et al. Peri-conceptual progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Maternal-Fetal & Neonatal Med* 2018; 31: 388-94.
29. Atasever M, Soyman Z, Demirel E, et al. Diminished ovarian reserve: is it a neglected cause in the assessment of recurrent miscarriage? A cohort study. *Fertil Steril* 2016; 105: 1236-40.
30. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaies and recurrent miscarriage – a reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15: 612-5.
31. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). The Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd Consensus Workshop Group. *Hum Reprod* 2012; 27: 14-24.
32. Blomberg M. Fetma under graviditet ökar risken för både kvinna och barn. *Läkartidningen* 2015; 112DMP3.
33. Li M, Huang SJ. Innate immunity, coagulation and placenta-related adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res.* 2009; 124: 656-62.
34. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2:CD000112.
35. Stephenson MD, Kutteh WH, Purkiss S et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentred randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 2203-09.
36. Prisco D, Ciliti G, Falciani M. Hemostatic changes in normal pregnancy. *Haematologica reports* 2005; 1: 1-5.
37. Bremme K. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Practice & Research clinical haematology* 2003; 14: 153-68.
38. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2003; 29: 125-30.
39. Eichinger S, Weltermann A, Philipp K et al. Prospective evaluation of hemostatic system activation and thrombin potential in healthy pregnant women with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1232-6.
40. Lindqvist P, Svensson P, Marsal K et al. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 81: 532-7.
41. Bradley LA, Palomaki GE. Can factor V Leiden and prothrombin G2010A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes? Results from a targeted evidence-based review. *Gent Med* 2012; 14: 39-50.
42. Robertson L, Wu O. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171-96.
43. SFOG, HEM-ARG nr 79, 2018
44. Elmahashi M, Elbareg A, Essadi F, et al. Low dose aspirin and low-molecular-weight-heparin in treatment of Libyan women with recurrent miscarriage. *BioMed Central Res Notes* 2014; 7: 23
45. Dogan-Gun B, Numanoglu G, Oguz Oxdamar S. The comparison of vessels in elective and spontaneous abortion decidua in first trimester pregnancies: importance of vascular changes in early pregnancy losses. *Acta Obstet and Gynecol* 2006; 85: 402-06.
46. Greer JA. Antithrombotic therapy for recurrent miscarriage? *N Engl J Med* 2010; 362: 17.
47. Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, et al. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexpected recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2006; 86: 362-66.
48. Carp H, Dardik R, Lubetsky A et al. Prevalence of circulating procoagulant microparticles in women with recurrent miscarriage: a case-controlled study. *Hum Reprod* 2004; 19: 191-95.
49. Rai R. Is miscarriage a coagulopathy? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:265-68.
50. Flood K, Peace A, Tedesco T et al. Platelet reactivity and pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:281.e1-5.
51. Rushton D. Placental pathology in spontaneous miscarriage. *The Royal College of Obstetricians & Gynecologists* 1988; 149-57.
52. SFOG, ARG rapport nr 68, 2012. Hemostas-rubbningar inom obstetrik och gynekologi.
53. 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: CD002895.
54. Javert C. Repeated abortion, results of treatment in 100 patients. *Obstetrics and Gynecology* 1954; Vol.3, No.4.
55. Lee C, Slade P. Miscarriage as a traumatic event: a review of the literature and new implications for intervention. *J Psychosomat Res* 1996; 40: 235-44.
56. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12: 387-9.
57. Jauniaux E, Farquharson R, Christiansen OB, et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21: 2216-22.
58. Musters A, Koot Y, van den Boogaard N et al. Supportive care for women with recurrent miscarriage: a survey to quantify women's preferences. *Hum Reprod* 2013; 28: 398-405.

9. Interkurrenta sjukdomar och assisterad befruktning

Gunilla Ajne och Sissel Saltvedt

Förekomsten av kronisk sjukdom i samband med graviditet har de senaste decennierna ökat både i Sverige och internationellt. Kvinnor skaffar idag barn något senare i livet och fler har därmed utvecklat kronisk sjukdom som diabetes, hypertoni och njursjukdom. Utveckling inom assisterad befruktning, liksom medicinska och kirurgiska framsteg inom avancerade sjukdomar, gör att kvinnor med komplex sjukdomsbild har möjlighet att bli gravida eller efterfrågar assisterad befruktning. Inom reproduktionsmedicin och obstetrik behövs en kännedom om interaktioner mellan graviditet och kroniska sjukdomar. Kunskap om de fysiologiska förändringar som sker under en graviditet i relation till olika kroniska sjukdomar behövs för att förstå hur en kvinna med kronisk sjukdom kan komma att påverkas av en graviditet och hur graviditeten kan påverkas av grundsjukdomen. Därutöver behövs kännedom om vilka undersökningar som är lämpliga under en graviditet, liksom om terapeutiska möjligheter både under graviditet och amning. Vissa tillstånd är mer vanliga och då kan det finnas en vetenskaplig grund att luta sig mot i vår rekommendation till kvinnan. Andra tillstånd är mer sällsynta varvid erfarenhet och kunskapsutbyte inom professionen är nödvändig. Detta kapitel beaktar de vanligast förekommande kroniska sjukdomarna i fertil ålder.

Diabetes mellitus

Det är väl känt att diabetes utgör en medicinsk risk och att kvinnan ska vara välinställd i sin sjukdom innan graviditet. Inte bara glukosnivåer på kort sikt är av betydelse utan även ”långtidssocker”, HbA1c. Detta gäller även inför infertilitetsbehandling. Vid graviditet remitteras kvinnan till specialistmödravård. Andelen kvinnor med typ 2 diabetes ökar och olika behandlingsalternativ kan förekomma, såsom peroralt antidiabetikum i singelterapi eller i kombination med insulin. Dessa terapi-er behöver inte justeras inför fertilitetsbehandling om kvinnan är välinställd. Folsyratillskott startas innan assisterad befruktning. Diabetes är förenat med komplikationer såsom kronisk hypertoni och njurpåverkan. Blodtryck ska vara välreglerat. Nedsatt njurfunktion kan påverka graviditetsutfallet (faktaruta 1). Det är även vanligare med tyreoidearubbing, varför tyreoidestatus bör kontrolleras.

Hypertoni

Andelen kvinnor med behandlingskrävande hypertoni ökar med stigande ålder. En välreglerad hypertoni utan kärlkomplikationer utgör inget hinder för fertilitetsbehandling. Kvinnan ska ha samtalat med sin behandlande läkare angående val av terapi under graviditet. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas under graviditet. Terapibyte kan ske vid positiv graviditetstest. Under första trimestern rekommenderas

deras labetalol eller pindolol. Ett målblodtryck mindre än eller lika med 140/90 bör eftersträvas. Vid samtidig njurpåverkan bör blodtrycket vara 130/80.

En svårare och långvarig hypertoni kan ge njurpåverkan, liksom en njursjukdom kan ge hypertoni. Hypertoni i kombination med njursjukdom utgör ökad risk för komplikationer under graviditet. Prekonceptionell bedömning bör då ha skett inför graviditet. Risken ökar för utveckling av preeklampsi, fetal tillväxthämning och prematurbörd. Denna risk stiger med svårighetsgrad av kvinnans njursjukdom och hypertoni, se faktaruta 1. Vid påtaglig hypertoni och njurfunktionspåverkan kan kvinnans grundtillstånd förvärras av genomgången graviditet.

Reumatiska sjukdomar

Välreglerad reumatisk sjukdom med lättare immunoterapi och/eller antihypertensiv behandling utgör oftast inget hinder för fertilitetsbehandling/graviditet. En grundregel inför graviditet hos en kvinna med autoimmun sjukdom är att tillståndet är stabilt och att den har varit i remission tre till sex månader, samt att kvinnan har en terapi som är förenlig med graviditet. Vid avancerad sjukdom används oftare immunmodulerande behandling som inte är förenlig med graviditet. Beroende på terapi kan dessa behöva sättas ut två månader upp till två år innan planerad graviditet. Tillsammans med svensk reumatologisk förening har SFOG arbetat fram råd vid immunmodulerande behandling under graviditet och amning (2).

En prekonceptionell bedömning behövs tillsammans med kvinnan och behandlande reumatolog. Systemisk lupus erytematosus (SLE) är associerat med ökad risk för preeklampsi, tillväxthämning, förtidsbörd, IUFD samt ökad sjuklighet hos kvinnan. Risken ökar vid hypertoni och njurpåverkan, vilket gäller framför allt vid SLE med nefrit.

Både SLE, reumatoid artrit och Sjögrens syndrom är associerat med förekomst av så kallade SS-A (Ro52 och Ro60) och SS-B (La48)

antikroppar (5-75 procent). Dessa kan passera placenta. De ger ökad risk för AV-block hos fostret (framför allt vid SSA/Ro52 antikroppar) och neonatal lupus hos det nyfödda barnet (1-20 procent). Kvinnor med SLE, med eller utan SS-A/SS-B antikroppar, bör kontrolleras på specialistmödravård, och vid behov inkludera fetal hjärtrytmbedömning och fetalt hjärteEKO i andra trimestern.

Antifosfolipidsyndrom och trombossjukdom

Antifosfolipidsyndrom (APS) innebär ett tillstånd med hög risk för komplikationer och prekonceptionell bedömning skall göras. Vid tillståndet förekommer någon av de specifika autoantikropparna mot fosfolipid i cellmembran (kardiolipin/beta2-glukoprotein I antikroppar eller lupus antikoagulans) och kliniskt tillstånd som djup ven trombos eller komplicerad obstetrisk anamnes med tre eller fler tidiga missfall före graviditetsvecka 10, en eller fler oförklarliga aborter efter graviditetsvecka 10 eller en eller fler prematurbörder p.g.a. preeklampsi eller tillväxthämning före graviditetsvecka 34+0). Tio till 30 procent av kvinnor med SLE har APS-antikroppar. Kvinnor med APS ska behandlas med lågmolekylärt heparin och acetylsalicylsyra från och med hormonstimulering i samband med IVF. Vid övriga tillstånd med ökad risk för tromboembolism, t.ex. tidigare tromboembolism eller trombofili, rekommenderas trombosprofylax under graviditet enligt SFOG's scoringsystem med start vid stimulering. Se även SFOG riktlinje "Trombosprofylax vid IVF". Vid mycket hög risk för trombos eller kontinuerlig antikoagulantibehandling ska prekonceptionell bedömning göras tillsammans med koagulationsexpert och koagulationskunnig obstetriker inför en eventuell assisterad befruktning. Kvinnor med riskfaktorer för tromboembolism (riskscore mer än 1) utreds avseende trombofili före fertilitetsbehandling så att en bedömning finns för eventuell trombosprofylax (4, 5).

Hjärtsjukdomar

Med stigande ålder ökar risken för förvärvad hjärtsjukdom så som arytm, ischemisk hjärtsjukdom och hjärtsvikt. Incidensen av medfödd och ärftlig hjärtsjukdom är relativt konstant, men med bättre behandlingsalternativ kommer även barn med avancerad hjärtsjukdom uppnå vuxen ålder. En graviditet hos kvinna med hjärtsjukdom kan utgöra en allvarlig risk för kvinnans hälsa och prekonceptionell bedömning rekommenderas tillsammans med hjärtspecialist före ställningstagande till graviditet och behandling. Ny internationell statistik visar att det är de förvärvade hjärtsjukdomarna, till exempel aortadissektion, som står för majoriteten av de maternella dödsfallen med kardiell genes, troligen på grund av stigande ålder och livsstil. De flesta är inte uppmärksammade prekonceptionellt. Detta belyser värdet av anamnes inklusive hereditet, rök- och kostvanor, samt kardiovaskulärt status inför assisterad befruktning.

Tyreoidea sjukdom

Kvinnor med tyreoideasjukdom skall vara välinställda d.v.s. eutyreoidea inför assisterad befruktning. Genomgången behandlad tyreotoxikos kan ge kvarstående TSH-receptorantikroppar (TRAK) flera år efter behandling. Dessa antikroppar kan passera placenta och orsaka intrauterin tyreotoxikos. Vid ställningstagande till assisterad befruktning ska dessa antikroppar kontrolleras. Hypothyreos ska vara välreglerad och nya prover bör tas i tidig graviditet för eventuell dosjustering. Se även SFOG riktlinje ”Tyreoideasjukdom under graviditet” (3). Fostret är i första trimestern helt beroende av kvinnans tyreoideahormoner för sin neurologiska utveckling.

Inflammatorisk tarmsjukdom

Inflammatorisk tarmsjukdom (Ulcerös colit, Mb Crohn) bör vara i lugnt skede vid behandling med assisterad befruktning. Ulcerös colit har högre risk för skov under graviditet, framför allt under första och andra trimestern, än

Mb Crohn. Sjukdom i aktivt skede vid konception eller under graviditet är associerat med ökad risk för missfall och förtidsbörd. Aktivt skov kan vara svårare att häva under graviditet. Medicinsk behandling ska fortgå inför och under graviditet för att undvika skov, något som kvinnan behöver upplysas om. Majoriteten av terapierna är förenliga med graviditet, se även riktlinjer på Svensk Gastroenterologisk Förenings hemsida (6). I svårare fall görs prekonceptionell bedömning tillsammans med gastroenterolog och kvinnans remitteras till specialistmödravård. Tillväxthämning och prematurbörd är något vanligare än hos friska. Trombosrisken är förhöjd. Vid behandling med aminosalicylater ges tillskott av folsyra 2 mg/dag. Vid fulminant sjukdom under graviditet ökar riskerna för fostret påtagligt.

Epilepsi

Vid epilepsi eftersträvas monoterapi före graviditet, då risken för fetala missbildningar är högre vid polyterapi. Om möjligt undviks valproat. Extra folsyratillskott (5 mg/d) med start tre månader före konception tycks minska missbildningsrisken. Patienten bör ha regelbunden kontakt med neurolog under graviditeten för eventuell dosjustering. Ultraljudsundersökning med bedömning av fosteranatomi i andra trimestern rekommenderas.

Blodsjukdomar och ökad blödningsbenägenhet

Hemoglobinsjukdomar blir vanligare i vårt land med en ändrad sammansättning av befolkningen. Thalassemia minor är inte något ovanligt tillstånd idag. Samtidig möjlig hemoglobinopati hos manlig partner bör finnas i åtanke, då dessa kan nedärvas så att barnet blir homozygot. Detta tillstånd medför behov av blodtransfusioner hela livet. Under graviditet ges kvinnan peroralt järn och folat-tillskott. Parenteralt järn ska undvikas. Patienten bör vara informerad att om Hb sjunker för lågt under graviditeten kan det vara aktuellt med blodtransfusion. Sick-cell anemi utgör en

speciell situation under graviditet då så kallad sickle-cell kris är vanligare under graviditet och innebär risk för tromboser, hemolys, infektion och svår preeklampsi. Tillskott av folsyra ska ges.

Anamnes på ökad blödningsbenägenhet uppmärksammas före fertilitetsbehandling. Kvinnor med ökad blödningsbenägenhet såsom von Willebrands sjukdom eller bärraskap av hemofili och ovan nämnda blodsjukdomar behöver prekonceptionell bedömning av hematolog eller koagulationsexpert och kunnig obstetriker.

Psykisk sjukdom

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

Andra tillstånd med ökad obstetrisk risk

Äggdonation ökar risken för graviditetsinducerad hypertoni/preeklampsi. Dessa kvinnor är oftare något äldre, vilket adderar till risken.

Flerbördsgraviditeter är sedan länge kända för att öka den maternella risken för hypertoni under graviditet, inklusive HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets), liksom för hepatos – alla tillstånd är förenade med risk för allvarliga komplikationer hos mor och/eller foster. Förekomst av ablatio och blödning under graviditet och vid förlossning är högre vid flerbördsgraviditet än vid simplex.

Övervikt och fetma innebär ökad risk för preeklampsi, gestationsdiabetes och komplikationer i samband med förlossning, såsom instrumentell förlossning, makrosomi, skulder-

dystoci och anesthesiologiska komplikationer.

Kvinnor som tillhör någon av dessa grupper bör informeras före behandling och under graviditet bedömas av läkare på ordinarie mödravård eller specialistmödravård utöver baskontroller på mödravården. Trombosrisken är förhöjd under graviditet och ökar ytterligare vid flerbörd och övervikt.

Prevention mot graviditetsinducerad hypertoni/preeklampsi

Många kroniska tillstånd som är vanliga i kvinnans reproduktiva ålder innebär en ökad risk för preeklampsi, så som hypertoni, njursjukdom, SLE och diabetes. Högriskgrupper rekommenderas sekundär prevention med acetylsalicylsyra (8). Dosering diskuteras med förslag på 75-150 mg till natten från och med ca graviditetsvecka 10-12, se aktuell riktlinje SFOG Preeklampsi. Det är optimalt om denna planering är gjord och information given till kvinnan innan start av assisterad befruktning. Vid APS startar behandlingen tidigare, se ovan.

Prekonceptionell rådgivning är viktigt, så att kvinnan med kronisk sjukdom får så god information som möjligt inför valet att bli gravid.

Redan vid fertilitetsutredningen ingår en anamnes gällande hereditet, somatisk och psykiatrisk historia. Eventuell kompletterande utredning görs före information och ställningstagande till behandling. Patienten behöver informeras om kontroller på mödravård, vid behov specialistmödravård och eventuell kontakt med ordinarie behandlande läkare. I aktuella fall behöver kvinnan vara välbehandlad i sin grundsjukdom med läkemedel som är förenliga med graviditet. En prekonceptionell multidisciplinär bedömning är av värde i de mer avancerade fallen.

FAKTARUTA

Skattade risker i samband med graviditet vid nedsatt njurfunktion, procent (7)

S-kreatinin före graviditet (µmol/L)	Risk för komplicerat graviditetsutfall				Ytterligare försämrad njurfunktion		
	Tillväxthämning	Förtidsbörd	Preeklampsi	Perinatal död graviditet	Under graviditet	Kvarstår efter 1 år	Njursvikt
<125	25	30	20	1	2	0	0
125-180	40	60	40	5	40	20	2
>180	65	>90	60	10	70	50	35
Dialys*	>90	>90	75	50-75	-	-	-

* Dialys 5-6 ggr/vecka förbättrar det perinatale utfallet

Referenser

1. Handbook of Obstetric Medicine. Catherine Nelson-Percy. CRC Press, fifth ed 2015
2. Svensk Reumatologisk Förening. Rekommendationer avseende anti-inflammatorisk och immunmodulerande behandling i samband med graviditet och amning. <http://www.svenskreumatologi.se/>
3. SFOG riktlinjer. Tyreoideasjukdom i samband med graviditet. <http://www.sfog.se/>
4. SFOG riktlinjer. Trombos-profylax vid IVF. <http://www.sfog.se/>
5. ARG rapport Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi.
6. Svensk Gastroenterologisk Förening. Crohns sjukdom – läkemedelsbehandling, kap. VII. <http://www.gastroenterologi.se/>
7. Chronic kidney disease in pregnancy. Williams D, Davison J. BMJ 2008;336:211-5
8. ARG rapport Preeklampsi

10. Infektionssjukdomar

*Åsa Magnusson, Ann Thurin-Kjellberg, Fotios Sergouniotis,
Anders Eilard och Aylin Yilmaz*

Introduktion

Under den senaste tioårsperioden har sjukvårdens och samhällsinstitutionernas syn på blodsmitta förändrats radikalt. Det finns numera effektiv behandling mot hepatit B, hepatit C och hiv som gör att man både lever betydligt längre än tidigare och avsevärt minskar risken för att smitta andra. Enligt smittskyddslagen har personer som lever med hiv, och som är dokumenterat välbehandlade, inte längre informationsplikt om sin smitta till nya sexualpartners förutsatt att de använder kondom och inte har någon annan pågående sexuell överförbar sjukdom. Hepatit C utgör inte längre något problem vid assisterad befruktning då sjukdomen på ett enkelt sätt kan behandlas bort inför en planerad graviditet. Det finns också mycket effektiv behandling mot hepatit B och hiv för att förhindra smittöverföring i samband med graviditet och förlossning. Bland svenska infektions- och smittskyddsläkare finns en utbredd uppfattning att assisterad befruktning bör erbjudas alla kvinnor med blodsmitta (hiv och hepatit B) oavsett initial smittsamhetsgrad på samma villkor som för övriga kvinnor, förutsatt att både sjukvård och patient bidrar till att minimera risken för smittöverföring.

Alla som ska genomgå assisterad befruktning, d v s insemination eller IVF-behandling, måste testas för hiv, HTLV I, HTLV II, hepatit B, hepatit C och syfilis enligt Socialstyrelsens föreskrifter, SOSFS 2009:30 och 2009:32. 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 spermier.

För att uppnå konsensus om tolkningen av osannolik tillsattes 2003, på uppdrag av SFOGs styrelse, en arbetsgrupp med representanter från Svenska Infektionsläkarföreningen, Barnläkarföreningen, Smittskyddsläkarföreningen, Mikrobiologiska Föreningen, Fert-ARG, INF-ARG samt IVF-läkargruppen. Arbetsgruppens förslag skickades till SFOGs styrelse och diskuterades även med Socialstyrelsen. Konsensus blev att osannolik risk skulle definieras som mindre än 1/1000-1/10 000. Dokumentet publicerades 2005 04 01 i SFOG:s Medlemsblad (www.sfog.se) och är sedan dess vägledande för Sveriges IVF-kliniker vid bedömning av möjligheten för individer med blodsmitta att genomgå assisterad befruktning.

Hepatit B

Hepatit B påverkar inte graviditetsförloppet hos friska bärare, men kvinnor med svår lever-sjukdom avråds från graviditet. Risk för spont-anabort, prematurbörd och låg födelsevikt kan öka vid akut infektion (1).

Det är framför allt två faktorer som styr risken för att överföra smitta, virusmängden i blodet (HBV-DNA nivån) samt förekomsten av hepatit Be-antigen (HBeAg). De två faktorerna samvarierar så att personer med positivt HBeAg nästan alltid har höga virusnivåer.

Mängden HBV-DNA i blodet har en större inverkan på smittsamheten än HBeAg-status.

Risken för en HBeAg positiv kvinna (som nästan alltid har mycket höga virusnivåer) att föda ett barn som får kronisk hepatit B är 70 – 90 procent om ingen intervention genomförs (2). Genom att vaccinera det nyfödda barnet mot hepatit B och ge tilläggsbehandling med specifikt hepatit B immunglobulin har man kunnat reducera risken till 5 – 10 procent för de mest smittsamma kvinnorna (2). I studier (3-5) på sammanlagt 1541 barn har man inte kunnat påvisa någon smittöverföring alls om HBV-DNA är mindre än ca 200 000 IU/mL (motsvarande 1 miljon genomkopior/mL). I en av studierna (3) har man dessutom behandlat barnen enligt de svenska riktlinjerna där immunglobulin endast gavs till barn födda av HBeAg-positiva kvinnor. Införandet av behandling med virushämmande läkemedel av gravida kvinnor med högst smittorisk har ytterligare reducerat smittöverföringen. I flera publicerade studier (6-8) har man inte kunnat påvisa någon smittöverföring överhuvudtaget om kvinnan får antiviral behandling i sista trimestern och barnet erhåller vaccination plus immunglobulin mot hepatit B direkt efter förlossningen. Totalt redovisas 548 mor-barnrelationer som fullföljt protokollet i studierna och där smitta helt undvikits, mot förväntade fem till 10 procent av de födda barnen om antiviral behandling inte hade givits. Om man som krav ställer att sannolikheten skall vara mindre än fem procent ($p < 0,05$) för att helt slumpmässigt få resultatet noll smittade vid 548 graviditeter innebär det att varje enskild graviditet måste ha en risk mindre än 0,5 procent. Detta innebär att risken för vertikal hepatit B smitta är mycket låg om profylaktisk behandling ges enligt ovanstående rekommendation..

Under några års tid har man tillämpat en försiktighetsprincip, där kvinnor med HBV-DNA mindre än 15 000 genomkopior/mL (motsvarande cirka 3 000 IU/mL) accepterats för assisterad befruktning. Baserat på tillgängliga forskningsresultat är detta en väl tilltagen säkerhetsmarginal. Antiviral behandling

med tenofovirdisoproxilfumarate (TDF) under graviditet betraktas som säkert (kategori B) och ett stort antal hivpositiva och hepatit B-positiva kvinnor har behandlingserfarenhet av TDF under graviditet. Säkerheten följs i det prospektiva uppföljningsregistret "The Antiretroviral Pregnancy Registry" som nås på nätet (9).

Gränsen för antiviral behandling under spontan graviditet går idag vid HBV-DNA 200 000 IU/mL, men denna gräns är satt med säkerhetsmarginal. Barn som föds till kvinnor som fått antiviral behandling under graviditeten erhåller både vaccination och immunglobulin mot hepatit B efter förlossningen. Om kvinnan har HBV-DNA under 200 000 IU/mL ges ingen antiviral behandling under graviditeten och barnet erhåller vaccination och immunglobulin om kvinnan är HBeAg-positiv och enbart vaccination mot hepatit B om kvinnan är HBeAg-negativ.

Kvinnor

1) Kvinnan HBsAg positiv (har infektion) och HBV-DNA mer än 3 000 IU/mL

Kvinnan är i allmänhet HBeAg-positiv och risken för smittöverföring överstiger 1 procent om inte antiviral behandling under graviditet ges.

Slutsats: Remittera kvinnan snarast till infektionsklinik med önskemål om start av antiviral behandling. När virusnivån understiger 3 000 IU/mL kan assisterad befruktning erbjudas oavsett kvinnans HBeAg-status och förutsatt att optimalt omhändertagande i övrigt för att minimera smittöverföring kan erbjudas. I detta ingår att kvinnan står på antiviral behandling under hela graviditeten och att barnet erhåller vaccination och immunglobulin mot hepatit B så snart som möjligt efter förlossningen.

Denna lägre nivå jämfört med hur sponstangravid kvinnor handläggs motiveras av en extra säkerhetsmarginal för att uppnå osannolikhetskriteriet som diskuterats tidigare i dokumentet.

2) Kvinnan HBsAg positiv och HBV-DNA mindre än 3 000 IU/mL

Kvinnan är i allmänhet HBeAg-negativ och risken för smittöverföring är mycket liten om barnet omhändertas på korrekt sätt i samband med förlossningen. Kvinnan behöver inte antiviral behandling under graviditeten och barnet vaccineras mot hepatit B direkt efter förlossningen. Barn till HBeAg-positiva kvinnor ges dessutom immunglobulin mot hepatit B och som extra försiktighetsåtgärd kan man ge immunglobulin även till barn som föds av HBeAg-negativa kvinnor. Detta förfarande är sannolikt inte nödvändigt då det finns studier som visar att vaccination är tillräckligt för förhindra smittöverföring hos denna grupp.

Slutsats: *Assisterad befruktning kan erbjudas kvinnor som är HBsAg-positiva och med HBV-DNA mindre än 3 000 IU/mL. Detta gäller oavsett HBeAg-status. Den gravida kvinnan skall remitteras till enhet med kompetens för planering av omhändertagandet i samband med förlossningen, oftast är det närmaste infektionsklinik.*

Män

Behandlingen sker också här med preparerade spermier som vid all assisterad befruktning.

Emellertid kan DNA från hepatit B virus, förutom att finnas som kompletta virus i seminalplasma, också vara inkorporerat i spermiers DNA (10). Kromosomalt HBV-DNA kan inte producera nya virus utan endast vissa proteiner som hör till viruset och kan således inte överföra någon aktiv infektion. Dock kan smittöverföring inte helt uteslutas trots preparerade spermier. Därför ska seronegativ partner till man med hepatit B vaccineras innan IVF-behandling påbörjas. Därmed elimineras risken att smittämne eller sjukdom överförs till kvinnan eller barnet vid assisterad befruktning.

Slutsats: *Assisterad befruktning kan erbjudas män med hepatit B.*

Hepatit C

Vid pågående akut eller kronisk hepatit är transmissionsrisken till fostret vid partus uppe-

mot 5 procent men flerfaldigt högre vid samtidig hiv-infektion (1,11). Akut hepatit C läker spontant hos cirka 15-40 procent. Hepatit C påverkar ej graviditetsförloppet i allmänhet men kvinnor med svår leversjukdom rekommenderas prekonceptionell rådgivning (1).

Nya läkemedel har revolutionerat behandlingen av hepatit C, där man nu räknar med att nästan alla läker ut sin infektion om man genomför en komplett behandling. Detta gäller oavsett genotyp av hepatit C virus. Det förs ett nationellt register (InfCare Hepatit) över alla behandlade med de nya läkemedlen och fram till juni 2018 hade 7 701 personer i Sverige behandlats, varav 7 607 (98,7 procent) hade läkt ut sin infektion (12). Behandlingen sker i form av peroral medicinering i 8-12 veckor. Den är behäftad med få biverkningar och utläkning definieras som negativt HCV-RNA vid två tillfällen minst 12 veckor efter avslutad behandling. Personen betraktas därefter som smittfri men har inget skydd mot ny infektion vid återexponering för hepatit C virus. Sedan 1 januari 2018 erbjuds alla med kronisk hepatit C behandling oavsett sjukdomens svårighetsgrad, förutsatt att personen bedöms kunna fullfölja en behandling.

I screeningprovtagning ingår anti-HCV. Anti-HCV indikerar pågående eller utläkt infektion. Anti-HCV kan dock vara en ospecifik reaktion och ska vid positivitet konfirmeras med virologiska test för att påvisa utläkt eller pågående infektion. Vid pågående infektion är HCV-RNA positivt och personen är smittsam. Vid konfirmerat positivt anti-HCV och negativt HCV-RNA bör HCV-RNA tas om efter minst tre månader för att bekräfta att infektionen är utläkt. Kontakta virologiskt laboratorium eller infektionsklinik om det finns oklarheter kring tolkningen av serummarkörerna.

Kvinnor

Risken för överföring av hepatit C från mor till barn är upp till fem procent om kvinnan är hiv-negativ (1,11) och någon immunprofylax till barnet finns inte.

Vid påvisning av HCV-RNA bör kvinnan remitteras till infektionsklinik för att genomgå behandling. Man bör undvika kombinationer med ribavirin då det innebär en karens på fyra månader efter behandlingsavslut på grund av den teratogena effekten av ribavirin. Karensperioden för graviditet efter behandling med de nyare läkemedlen är inte studerad, men en månad uppfattas som en tillräcklig säkerhetsperiod.

Slutsats: *Efter utläkt hepatit C infektion kan kvinnan erbjudas assisterad befruktning.*

Män

Vid påvisning av HCV-RNA är det möjligt att göra assisterad befruktning med tvättade spermier. Om mannen genomgått behandling mot hepatit C med läkemedelskombination innehållande ribavirin är karensperioden för graviditet sju månader, vid övrig behandling med nya läkemedel räcker en månads karens.

Slutsats: *Assisterad befruktning kan erbjudas män med kronisk hepatit C infektion.*

Hiv

Sedan 1996 när kombinationsbehandling mot hiv introducerades har det skett en kontinuerlig förbättring av prognosen och livskvaliteten för personer med hiv som lever i Sverige. Enligt senaste data (oktober 2018) följs 7700 personer som lever med hiv (61 procent män och 39 procent kvinnor) vid Sveriges infektions- och barnkliniker (15). Drygt 95 procent av dessa står på antiretroviral behandling och de allra flesta har en välinställd behandling vilket definitionsmässigt innebär plasma hiv-RNA under 50 kopior/ml vid två på varandra följande tillfällen med tre till sex månaders mellanrum (13,14).

Enligt data från det svenska nationella kvalitetsregistret InfCare HIV, som omfattar mer än 99 procent av alla patienter med hiv inom svensk sjukvård, har fler än 95 procent av individer med pågående antiretroviral behandling "icke-mätbara" virusnivåer i plasma.

Assisterad befruktning av par där mannen har hiv och kvinnan är osmittad startades i

Sverige år 2004 och det första barnet föddes 2004.

Kvinnor

Kvinnor som lever med hiv har sannolikt en ökad risk för nedsatt fertilitet. De har också högre risk för förekomst av annan sexuellt överförd infektion som klamydia, vilket bland annat kan leda till tubarpatologi och försämrad tubarpassage (16,17).

Graviditet vid hivinfektion har inte visats försämra prognosen för hiv hos kvinnor med lätt till måttligt påverkat immunförsvar. Avancerad hivsjukdom kan medföra ökad risk för spontanabort och prematurbörd. Inga fosterskadande effekter av antiretroviral terapi finns dokumenterade (13). Missbildningsrisken hos barn födda av kvinnor som lever med hiv tycks inte vara ökad (1).

Den starkaste riskfaktorn för överföring av hiv från mor till barn är kvinnans virusnivå i plasma. Andra riskfaktorer är avancerad sjukdom och låga CD4-celltal (1). Hos obehandlade kvinnor eller kvinnor med behandlingssvikt utgör vissa obstetriska faktorer också en risk, till exempel förlossningssätt, prematuritet, lång tid mellan vattenavgång och förlossning samt korioamnionit (1,13). Hos välbehandlade kvinnor med låga virusnivåer har tid för vattenavgång och förlossningssätt inte visats ha betydelse.

Risken för överföring av hiv från mor till barn utan behandling eller andra förebyggande åtgärder är 15–25 procent under graviditet och förlossning. Om modern är obehandlad och ammar ökar risken med 10–15 procent. (1). I Sverige minskade överföring av hiv hos icke ammande kvinnor från 25 till 8 procent när zidovudinprofylax infördes 1994. Fortsatt minskad överföring noterades från 1998 relaterat till ökande andel av elektiva kejsarsnitt och användande av antiretroviral terapi. Naver et al. rapporterade en smittöverföringsfrekvens på 0,6 procent för perioden 1999–2003 (13,18). Årligen föds 60–80 barn av kvinnor som lever med hiv i Sverige. Sedan 2000 har fyra barn, som fötts av kvinnor med hiv i Sverige, smittats. Detta ger en överförings-

frekvens på 0,4–0,5 procent (13). Då denna risk för överföring av hiv till barnet inte har betraktats som tillräckligt låg, har assisterad befruktning av kvinnor som lever med hiv hittills inte varit möjlig. Dessutom erbjuds inte välbehandlade kvinnor som lever med hiv fertilitetsutredning i många delar av landet. Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV) har vid ett expertmöte i september 2017 uppdaterat rekommendationerna kring profylax och behandling av hivinfektion vid graviditet och är starkt kritisk till att välbehandlade kvinnor som lever med hiv inte är aktuella för assisterad befruktning eller fertilitetsutredning. Det pågår en studie avseende assisterad befruktning för kvinnor som lever med hiv vid Reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge där patienter från hela landet har möjlighet att delta.

Slutsats: *Enligt tidigare konsensus bedöms risken för överföring från mor till barn fortfarande för hög. Assisterad befruktning är för närvarande inte möjlig för kvinnor med hivinfektion.*

Män

Två nyligen publicerade metaanalyser (16,19) har rapporterat att inga fall av hiv överföring har setts vid assisterad befruktning hos par där mannen lever med hiv och kvinnan är osmittad. Därmed bekräftas att det vid välbehandlad hivinfektion bedöms som osannolikt att hiv överförs till kvinnan eller barnet vid assisterad befruktning med preparerade spermier (20). Spermiepreparationen är baserad på den väldokumenterade observationen, att hiv förekommer som fritt virus i seminalplasma eller cellassocierat i leukocyter eller icke-spermieceller (Non-spermatozoal cells-NSC), men verkar inte kunna binda sig till eller infektera spermier (16).

Metoden som används i nuläget för att behandla dessa par innefattar in vitro fertilisering (IVF), speciell preparation av spermaprovet, kontroll av virusförekomst i det preparerade spermaprovet och intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI), för att minska risken för virusöverföring.

Slutsats: *Assisterad befruktning är möjlig för män med välkontrollerad hiv avseende smittsamhet och medicinering.*

Syfilis (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 inte ha stigit. Vid positiv syfilis-serologi rekommenderas alltid kontakt med venerolog 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 procent av barnen tecken på kongenital syfilis vid födseln (21).

Slutsats: *Efter genomförd behandling av syfilis 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 procent (22).

Övriga sjukdomsassociationer: Tropisk spastisk parapares, myelopati och autoimmuna sjukdomar. Behandling av HTLV I finns ej (22).

Kvinnor

Utomeuropeiska studier har visat risk för smitta mor till barn på 10-25 procent. Japanska longitudinella studier har visat en 80-procentig reduktion av vertikal transmission från mor till barn där man avstått från amning. Förekomst av antikroppar hos ammade barn var

4,4 – 18,6 procent, och hos flaskuppfödda barn 3,2 – 12,8 procent, beroende på tidsperiod (23).

Slutsats: *Assisterad befruktning är 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 (24,25).

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

HTLV II

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 tre till fyra procent positiv serologi hos intravenösa missbrukare (26).

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 (24,25).

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

Zikavirus

Den vanligaste smittvägen för zikavirus är via myggburen överföring. Andra smittvägar som har rapporterats är sexuell transmission, transplacentär transmission (från gravid kvinna till foster) samt via blodtransfusion och organtransplantation (1,27).

Kliniska och epidemiologiska studier har visat att zikavirus hos den gravida kvinnan har ett orsakssamband med utveckling av mikrocefali och andra medfödda fosterskador i neuralrörssystem och ögon, något som kategoriseras i begreppet kongenitalt zikavirus syndrom. Risken för mikrocefali är högre vid infektion i första trimestern (1,27,28).

Sexuell transmission

Smittöverföring via samlag utgör en betydligt mindre vanlig smittväg jämfört med myggburen infektion. Sexuell transmission av zikavirus från en symptomatisk man till kvinna rapporterades först 2011. Smittöverföring från asymptomatisk man till kvinna rapporterades först juni 2016 och från kvinna till man juli 2016.

Zikavirus har identifierats i mycket högre koncentrationer i spermaprov jämfört med i blod och kan dessutom påvisas längre i spermaprov än i blod. Zikavirus RNA har detekterats i spermaprov upp till 188 dagar efter symptomdebut (29, 30, 31).

Det råder fortfarande oklarhet om vilka komponenter av ejakulatet som är direkt associerade med zikavirus då virus har hittats både i seminalvätska och i preparerade spermier. Förekomst av virus har rapporterats hos vaskotomerade män och hos patienten med azoospermi (27,30). Zikavirus har också, med immunologisk detektion, identifierats att kunna vara inkorporerat i spermatozoer (31).

Förekomst av zikavirus hos kvinnor verkar vara mer tillfällig än hos män. Zikavirus RNA har detekterats i cervix upp till 11 dagar efter symptomdebut och i vagina upp till 14 dagar (27,29,30).

Det råder oklarhet om detektion av zikavirus-RNA (påvisat med PCR-teknik) också

innebär smittsamhet eller om man för detta behöver påvisa virusförekomst genom odlings-teknik (1,30).

Rekommendationer

Enligt Folkhälsomyndigheten och Världshälsoorganisationen WHO rekommenderas en karenstid på 6 månader för par som önskar att bli gravida efter ett insjuknande i zikavirusinfektion eller efter vistelse i zikavirus endemiskt område utan sjukdomssymtom.

Enligt ECDC (den europeiska smittskyddsenheten) rekommenderas att man skall avstå från försök till graviditet i 8 veckor för kvinnan, om hon har varit i ett zikavirus endemiskt område och i 6 månader för mannen.

Vid speciella fall gällande assisterad befruktning kan provtagning bli aktuellt och koordineras i samråd med fertilitetsläkare och infektionsläkare. Provtagning kan i så fall initieras tidigast 32 dagar efter risk exposition för zikavirus. (28)

Slutsats: Assisterad befruktning kan erbjudas efter genomgången zikavirusinfektion eller efter resa i område med risk för exponering för zikavirus när smittorisen bedöms ha försvunnit.

Frysning av gameter/embryon vid vissa infektionssjukdomar

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 tre månaders intervall) kan gameter och embryon förvaras i samma frystank som gameter eller embryon från patienter som inte haft hepatit C.

Syfilis

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, HTLVII eller hiv bör inte förvaras i samma frystankar som gameter från HTLV I-, HTLVII- eller hiv-negativa personer. Detsamma bör gälla för embryon uppkomna med preparerade spermier från HTLV I-, HTLVII- eller hivpositiva män.

FAKTARUTA

Assisterad befruktning vid blodsmitta med hepatit B och C får ske om risken för vertikal smitta till barnet kan betraktas som osannolik, i praktiken mindre än 1/1000-1/10000.

Risken för vertikal smitta till barnet hos kvinnor med hepatit B kan minimeras med hjälp av antiviral behandling vid assisterad befruktning och graviditet samt behandling av barnet efter förlossningen med vaccination och immunglobulin.

Bedömning av smittsamhet kan i tveksamma fall göras tillsammans med infektionsläkare

Hepatit C kan med nya läkemedel behandlas till utläkning innan assisterad befruktning erbjuds.

Assisterad befruktning kan enligt gällande bestämmelser inte erbjudas till kvinnor med hiv.

Assisterad befruktning med tvättade spermier är möjlig till par där mannen är bärare an hepatit B, C eller hiv.

Referenser

1. Infpreg www.medsinet.se/infpreg
2. Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006; 332:328-36.
3. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: An Australian experience. *Med J Aust.* 2009;190:489-92.
4. Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat.* 2012;19:18-25.
5. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol.* 2013;59:24-30.
6. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology.* 2014; 60:468-76.
7. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med.* 2016; 374:2324-34
8. Jourdain G, Huong NNG, Harrison L, et al. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *N Engl J Med.* 2018; 378: 911-23
9. www.apregistry.com
10. Cai QX, Zhu YY. Is hepatitis B virus transmitted via the male germ line? A seroepidemiological study in fetuses. *Int J Infect Dis.* 2013;17:e:54-8
11. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C. et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59:765-73
12. Personligt meddelande, prof Ola Weiland, Karolinska Institutet, registerhållare InfCare Hepatit.
13. Referensgruppen för antiviral terapi. Profylax och behandling vid graviditet hos HIV-1 infekterade kvinnor, 2013-Behandlingsrekommendation. Hämtad 2017 från <http://www.sls.se/rav/>
14. Smittsamhet vid behandlad hivinfektion. Kunskapsunderlag från Folkhälsomyndigheten och Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV) 2:a uppl. Solna: Folkhälsomyndigheten; 2014. Hämtad 2018 från <http://www.folkhalsomyndigheten.se>
15. Referensgruppen för antiviral terapi. Antiretroviral behandling av hivinfektion, 2016-Behandlingsrekommendation. Hämtad 2017 från <http://www.sls.se/rav/>
16. Barnes A, Ricke D, Mena L, et al. Efficacy and safety of intrauterine insemination and assisted reproductive technology in populations serodiscordant for human immunodeficiency virus: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014; 102:424-34

17. Marques C, Guerreiro C, Soares SR. Lights and Shadows about the Effectiveness of IVF in HIV Infected Women: A Systematic Review. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2015; 2015:517208
18. Naver 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; 42:484-489
19. Zafer M, Horvath H, Mmeje O, et al. Effectiveness of semen washing to prevent human immunodeficiency virus (HIV) transmission and assist pregnancy in HIV-discordant couples: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016; 105:645-55
20. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992;340:1317-19
21. Chakraborty R and Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. *Arch Dis Child.* 2008;93:105-9
22. Bittencourt AL, Primo J, Oliveira MF. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *J Pediatr.* 2006;82:411-420
23. 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
24. 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
25. Quale AJ, Xu C, Mayer KH, Anderson DJ. T lymphocytes and macrophages, but not motile spermatozoa, are a significant source of human immunodeficiency virus in semen. *J Infect Dis.* 1997; 176:960-8
26. 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
27. European Centre for Disease Prevention and Control. Recent scientific findings based on literature reviewed after the ninth update of the ECDC Rapid Risk Assessment on Zika virus infection (19 October to 27 January 2017), 6 February 2017. <https://ecdc.europa.eu>
28. Folkhälsomyndigheten. Rekommendation för handläggning av misstänkta fall av zika virus. Februari 2017. <https://www.folkhalsomyndigheten.se>
29. Epelboin S, Dulioust E, Epelboin L, et al. Zika virus and reproduction: facts, questions and current management. *Hum Reprod Update.* 2017; 23:629-45
30. World Health Organization. Prevention of sexual transmission of Zika virus. Interim guidance update, 6 September 2016. Geneva: WHO, 2016. www.who.int
31. Dubaut JP, AgudeloHiguita NI, Quaas AM. Impact of Zika virus for infertility specialists: current literature, guidelines, and resources. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34:1237-50
32. Mansuy JM, Suberbielle E, Chapuy-Regaud S, et al. Zika virus in semen and spermatozoa. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:1106-7

11. Anovulatorisk infertilitet – utredning och behandling

Johanna Schmidt och Jan Holte

Bakgrund och diagnoser bakom anovulation

Anovulation är en av de vanligaste orsakerna till infertilitet, med en frekvens av 15-20 procent bland par som söker för önskad barnlöshet (1). Det är också en av få infertilitetsorsaker som oftast är behandlingsbar utan att IVF/ICSI behöver tillgripas. Det är därför viktigt att tillstånd med genomgående utebliven ägglossning diagnosticeras korrekt, att bakomliggande orsaker identifieras och att adekvat behandling introduceras och ges under ett rimligt antal cykler. Enligt WHO delas tillstånd med anovulation in i tre huvudgrupper: Grupp I orsakas av hypothalamisk – hypofysär svikt, sammanhängande med relativt låga gonadotropinnivåer och innebär låga nivåer av östrogen (tunt endometrium, utebliven bortfallsblödning efter gestagen), Denna grupp utgör ungefär 15 procent av de kvinnor som diagnosticeras med anovulatorisk infertilitet. Den överlägset största gruppen (80 procent) utgörs av Grupp II, vilken definieras som normogonadotrop med normala östrogennivåer (synligt endometrium, bortfallsblödning efter gestagen). Denna grupp utgörs av kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom (PCOS). I den ursprungliga WHO-klassifikationen finns också en tredje grupp (Grupp III) av kvinnor med infertilitet associerad med kronisk anovulation. Dessa kvinnor karaktäriseras av mycket låg ovarialreserv, ovarialsvikt (framför allt Premature ovarian failure, POF) med sekundärt höga gonadotropiner, ett tillstånd

som ej är behandlingsbart och inte berörs ytterligare i detta kapitel.

WHO grupp I

Orsaken till anovulation hos dessa kvinnor ligger på hypothalamisk nivå. Låg insöndring av GnRH till hypofysen medför minskad insöndring av både FSH och LH med utebliven follikelutveckling, anovulation och i allmänhet amenorré till följd. Kliniskt ses oftast relativt låga serumnivåer av FSH och LH, tunn endometrieprofil och utebliven bortfallsblödning efter gestagenbehandling. De vanligaste orsakerna är undervikt, anorexi och/eller mycket frekvent uthållighetsträning medförande förhöjda endorfinnivåer, vilket hämmar GnRH-pulsatiliteten. Idiopatiska former av hypogonadotrop hypogonadism förekommer i låg frekvens. En ovanlig genetisk orsak är Kallmans syndrom (avsaknad av vissa nervbanor i hypothalamus), som är kopplad till anosmi och utebliven pubertet. Hypofysektomi orsakar också WHO I.

Ovariereserven hos kvinnor med WHO I kan variera från låg till mycket hög, troligen med en överrepresentation av det senare, framförallt av vid sk ortorektiskt beteende.

Behandling av WHO I

Kvinnor med undervikt och/eller överdriven fysisk träning uppmanas till ökat kaloriintag och en modererad träningsmängd. I mindre uttalade fall kan detta restituera ovalutioner

eller åtminstone göra patienten tillgänglig för behandling med aromatashämmare, vilka kräver normala östrogennivåer (se nedan). Ägglossningsstimulering för patienter med hypothalamisk anovulation görs med lågdosinjektioner av hMG, med FSH i kombination med LH-tillägg eller med GnRH-pump.

Principen med en GnRH-pump är att patienten bär en dosa, vilken insöndrar GnRH-pulsar subkutant. GnRH-pump används sällan numera, även om den begränsade vetenskapliga litteraturen talar för en hög graviditetsfrekvens med låg flerbördsfrekvens. Pumpar finns att tillgå, och den farmakologiska substansen kan erhållas på licens. Anledningen till den minskade användningen är i huvudsak den speciella tekniken och att lågdosstimulering med gonadotropiner tagit över.

Lågdosstimulering med FSH vid WHO I anovulation kräver att man använder en FSH-substans med tillägg av LH-aktivitet, dvs antingen hMG eller FSH med tillägg av LH – detta pga att tillståndet innebär brist på såväl FSH som LH. Stimuleringen sköts i övrigt enligt samma principer som vid WHO II anovulation (se nedan). Dock krävs, till skillnad från vid WHO II, lutealfasstöd med daglig administrering av progesteron eller med låga doser hCG två till tre gånger per vecka, förlängt vid positivt graviditetstest. En klinisk erfarenhet är att risken för att rekrytera mer än en dominant follikel är större vid WHO I än vid WHO II, varför stort tålamod krävs och doshöjningar bör ske med största försiktighet. Om flera adekvat utförda försök tvingas avbrytas pga multipelt svar bör paret gå vidare till IVF. Vid lyckad stimulering till monofollikulärt svar bör sex till nio cykler genomföras innan man går vidare till IVF. Vid IVF avgör ovarialreserven i det enskilda fallet stimuleringsupplägget. Man bör beakta att om patienten har en mycket god ovarialreserv med risk för OHSS, kan inte sk agonisttriggar (se nedan) användas eftersom denna förutsätter en normal uppladdning av LH i hypofysen, vilket inte är fallet vid WHO I anovulation. Liksom vid ovulationsinduktion krävs LH-

aktivitet vid stimuleringen och förlängt lutealfasstöd. Generellt är fertilitetsprognosen god vid WHO I om det föreligger en god ovarialreserv. En klar fördel är dock om livsstilsåtgärder enligt ovan kan medföra en mindre hypothalamisk hämning. Även om detta inte räcker till att framkalla ovulatoriska cykler, kan de terapeutiska möjligheterna öka genom att patienten får ökade nivåer av gonadotropin och östrogen och går över i WHO II. Därmed kan patienten bli tillgänglig för perorala aromatashämmare (AH) för ovulationsinduktion och agonisttriggar vid IVF.

WHO grupp II

Denna patientgrupp, den överlägset vanligaste bland kvinnor med anovulatorisk infertilitet, definieras som normogonadotrop, och har till skillnad från WHO I-gruppen östradiolnivåer motsvarande normal tidig-mittfollikulär nivå, medförande ett synligt endometrium och gestagenbehandling ger därför bortfallsblödning. Äggstockarna har ett stort antal antralfolliklar (AF) och motsvarande höga nivåer av anti Mülleriskt hormon (AMH) uppmäts i serum. Äggstockstypen är alltså mer eller mindre tydligt av PCO-utseende och förekomsten av anovulation medför att kvinnorna omfattas av diagnosen PCOS, oavsett graden av eventuella hyperandrogena symtom. Populationsstudier talar för att den polycystiska äggstocken bör ses som änden på ett normalspektrum för mängden antralfolliklar och, troligen, den totala mängden oocyter, primära folliklar och total ovarialvolym. Såväl follikelfasens längd som sannolikheten för utebliven ägglossning och därmed mensrubbing, framför allt oligomenorré, ökar med ökande antal antralfolliklar och högre AMH-nivåer. För både AF-mängden och AMH-nivåerna gäller att fördelningen i normalpopulationen är log-normalt fördelad, vilket är viktigt att ha i åtanke när kliniska effekter ställs i relation till de bägge variablerna (se i övrigt kapitlet om ovarialreserv). Generellt ses alltså en ökad längd av follikelfasen vid ökat antal AF och AMH-nivå, med ökad frekvens anovulation.

Enligt Rotterdamkriterierna för definition av PCO krävdes endast minst 12 AF per ovarium, en siffra som med modern ultraljudsteknik visat sig vara alltför låg, varför en höjning till minst 20 AF/äggstock nyligen gjorts (2). Denna skärpning innebär att färre kvinnor får diagnosen PCO, men fler kvinnor i denna mindre grupp kommer att uppvisa störd menscykel och/eller hyperandrogenism, dvs uppfylla kriterierna för PCOS. För syftet med denna översikt kan de strikta diagnoskriterierna för PCOS lämnas utanför. Avgörande är att kliniken talar för kronisk anovulation på basen av PCO-konstitutionen, dvs stort antal AF/högt AMH samt att patienten verkligen har uteblivna ägglossningar och att andra möjliga orsaker till anovulation är uteslutna. Differentialdiagnoser vid oligo-/anovulation är hypotyreos och hyperprolaktinemi, varför TSH och prolaktin ska kontrolleras. Andra differentialdiagnoser som ska uteslutas vid uttalad eller snabbt progredierande hirsutism och/eller biokemisk hyperandrogenism är androgenproducerande tumörer, non-classic congenital adrenal hyperplasia (NCAH) och Cushings syndrom.

Avgörande i patofysiologin bakom anovulation vid PCOS är förutom ett ökat antal AF, också olika grader av insulinresistens (med efterföljande hyperinsulinemi) samt ofta hyperandrogenism. Som en tumregel kan dessa två faktorer, högt antal AF/ högt AMH och insulinresistens/hyperinsulinemi, ses som olika huvudfaktorer, där ett mycket högt antal AF, utan att kvinnan har synbara metabola avvikelser (normalvikt), kan vara förenat med anovulation, medan övervikt, insulinresistens och sekundär hyperinsulinemi kan bidra till anovulation även om äggstockarna bara har en måttlig ökning av mängden AF.

Kvinnor med PCOS har oftare oligomenorré än amenorré och anovulatoriska menorrhagier förekommer framför allt hos överviktiga patienter. Det kan vara svårt att avgöra om glesa menstruationer är anovulatoriska eller föregås av ägglossning. LH-test, ultraljudsundersökning eller progesteronanalyser kan användas, men kan vara svåra att planera tids-

mässigt. Temperaturkurvor kan vara ett alternativ för kvinnor med oligomenorré när de planerar barn. Efter ägglossning stiger temperaturen ca en halv grad och kurvan blir bifasisk. Klinisk erfarenhet från temperaturmätning talar för att ägglossningar ofta förekommer även vid uttalad oligomenorré. Det kan förstås ändå vara adekvat att försöka öka frekvensen ägglossningar vid barnönskan, varför dessa kvinnor ska erbjudas läkarbedömning.

Behandling av WHO II

Överviktiga kvinnor med PCOS bör uppmuntras till viktreduktion. Övervikt ger minskad fertilitet (3), ökad risk för missfall (4), ökade graviditets- och förlossningskomplikationer (5, 6) samt större risker för kongenitala missbildningar (6). Kvinnor som är anovulatoriska och obesa svarar dessutom sämre vid ovulationsstimulering och vid ovariell hyperstimulering för IVF (7) och uppvisar minskad live birth rate (LBR) vid IVF (8, 9). Även måttlig viktminskning har visat ökad frekvens av ovulationer och insulinkänsligheten kan i hög grad normaliseras vid minskning av, framför allt, det intraabdominella fettet (10). All typ av diet medförande minskat kaloriintag kan användas – studier har inte visat bättre effekt av viss diet, även om klinisk erfarenhet talar för att kolhydratreducerad kost leder till mindre problem av "sockersug" och därmed viktnedgång. Patienterna skall uppmuntras till regelbunden fysisk träning åtminstone 2,5 timme per vecka, inte endast promenader, utan inkluderande träning med ambitionen att nå minst 70 procent av maxpuls under cirka 30 minuter under total 90 minuter/vecka enligt internationella guidelines (11). Intressant är att uthållighetsträning även utan viktreduktion hos överviktiga kvinnor med PCOS resulterat i frekventare ovulationer. Resultat, vilka talar emot positiva effekter av livsstilsintervention och viktnedgång hos överviktiga kvinnor vid fertilitetsbehandlingar (12) och IVF-behandlingar (13) har nyligen publicerats, även om den senare studien visade att fler blev spontant gravida under viktnedgångsperioden jämfört med när

IVF startades direkt. Dessa studier avser inte specifikt kvinnor med PCOS/WHO II, varför de inte ändrar ovanstående rekommendationer.

Överviktskirurgi kan vara indicerat vid BMI 40 eller högre eller vid 35 eller högre i närvaro av obesitasrelaterade co-morbiditeter där livsstilsomläggning fallerat under minst sex månader till ett år (11, 14). Kring denna strategi råder ännu inte konsensus. Kritiker lyfter fram operationsrisker samt att studier inte övertygande visat förbättrad fertilitetsprognos efter operation (15). Dessutom får det tas i beaktande att obesitaskirurgi förlänger tiden till dess infertilitetsbehandling kan påbörjas, på grund av väntetiden till operation och därefter avvaktan omfattande sex till tolv månader för att nå viktstabilisering efter operationen (14, 16).

Första behandlingsstegen med viktreduktion, motion, ovulationsstimulering med orala antiöstrogen/aromatashämmare bör kunna skötas av alla specialister i obstetrik och gynekologi. Även behandling med orala antiöstrogen/aromatashämmare kräver emellertid goda kunskaper och noggrann ultraljudsmonitorering då risken för flerbörd är stor och målet vid all fertilitetsbehandling är simplex-graviditet.

Antiöstrogen och aromatashämmare

Farmakologisk förstahandsbehandling av anovulatorisk infertilitet typ II har i många år varit klomifencitrat (CC), ett antiöstrogen som blockerar östradiolreceptorer i hypothalamus, vilket leder till ökad FSH-insöndring och därigenom follikelutveckling. Flera RCT-studier och en meta-analys har visat ett starkt stöd för att CC i doser från 50 till 150 mg ökar frekvensen ägglossningar och chansen att få barn jämfört med placebo (hög-kvalitets evidens) (14, 17). På senare år har preparat med en annan mekanism men liknande effekt kommit att konkurrera ut CC (nu avregistrerat i Sverige), nämligen AH, vilka i välkontrollerade studier visat högre ovulationsfrekvens och

högre LBR, jämfört med CC (18). AH hämmar syntesen av östrogen från androgener och genom hypothalamisk/hypofysär feedback ökar därmed FSH-insöndringen. En högre graviditetsfrekvens vid behandling med AH jämfört med CC kan bero på att AH, till skillnad från CC, inte påverkar östrogenreceptorer centralt och i endometriet. Dessutom har AH, åtminstone teoretiskt, mindre risk än CC för multipel follikelutveckling genom att den negativa feedbacken av östrogen är bevarad. Preparatet är ursprungligen registrerat för behandling av bröstcancer. Registreringsstudierna antydde en ökad risk för malformationer hos barn till kvinnor som stått på AH vid konceptionen, vilket fördröjde introduktionen av substansen för ovulationsinduktion åtskilliga år. Nyare data kan dock inte bekräfta en överrisk för barnen (14, 19). Fortfarande finns inte preparatet registrerat i Sverige för ovulationsinduktion, varför receptet bör markeras med sic! På grund av verkningsmekanismen hos CC och aromatashämmare, vilken kräver östrogennivåer i nivån över 100 mmol/L, fungerar de inte på kvinnor med WHO I. I vissa fall kan patienten uppvisa en intermediär bild mellan WHO I och II (endometrium 3-5 mm, gestagenprovokation ger sparsam blödning). Det kan då vara värdefullt att pröva aromatashämmare initialt, och vid uteblivet svar gå vidare med lågdosstimulering med gonadotropiner.

Runt 20 procent av PCOS har visats vara CC-resistenta (20), vanligen definierat som utebliven ovulation efter doshöjning till 150 mg/dag. Frekvensen flerbörd (tvillingar eller högre) ligger upp till 11 procent enligt litteraturen (21), varför noggrann monitorering med ultraljud rekommenderas enligt internationella riktlinjer (14). Målsättningen vid behandling är utveckling av en, högst två folliklar för att kunna minimera flerbördsrisken (14). Ägglossning ska verifieras. Inget stöd finns för att regelmässig ovulationsinduktion med hCG skulle öka graviditetschansen (22), men kan vara indicerat hos den minoritet av kvinnor vilka inte får en LH-stegring trots utveckling av en follikel i mogen storlek (>17 mm). hCG-

injektion kan också övervägas för de kvinnor med PCOS vilka ligger så högt i sina basala LH-nivåer att LH-tester visar falskt positiva värden.

Adjuvant behandling med Metformin

Metformin, som är registrerat för att förbättra insulinkänsligheten hos patienter med diabetes typ II, har använts som adjuvant behandling hos kvinnor med PCOS sedan tidigt 90-tal. I randomiserade studier mot CC har metformin visat sämre effekt för utfallen frekvens ovulationer, graviditetsfrekvens och LBR, när behandlingarna inleds samtidigt och jämförs. Tillägg av metformin till CC har inte visat bättre LBR än CC ensamt, även om graviditetsfrekvensen ökade (23). Klinisk erfarenhet talar dock för att en hög andel kvinnor med PCOS upplever minskat kolhydratsug och därmed kan minska i vikt med restituerade ovulationer till följd, även om den processen tar mer tid i anspråk. Sannolikt har metformin också andra positiva effekter på insulin/sockerbalansen vilket i sig kan öka chansen till ovulation hos framför allt överviktiga kvinnor med PCOS. Tyvärr upplever en betydande andel av patienterna besvärliga gastrointestinala biverkningar av metformin, vilket gör att de upphör med behandlingen. En finsk randomiserad placebokontrollerad studie inkluderande såväl naturlig konception som ovulationsinduktion och IVF visade högre kumulativ LBR hos de kvinnor som behandlats med metformin (24), men metaanalyser talar inte för att tillägg av metformin vid ART ger bättre utfall (25). Metaanalyser har dock visat att metformin sänker OHSS-risken vid IVF hos kvinnor med PCOS (25). Det saknas ännu jämförande studier med AH jämfört med metformin och AH i kombination med metformin. Metforminbehandlingen kan fortsättas under graviditeten utan risk och metaanalyser talar för ett förbättrat obstetriskt och perinalt utfall (26). Sammantaget talar nuvarande bevisning för att metformin bör sättas in vid PCOS och infertilitet, åtminstone vid över-

vikt/obesitas (2).

Det finns än så länge otillräckligt med evidens för att rekommendera användning av andra insulin sensitiserare som d-chiro-inositol och myo-inositol (14).

Akupunktur

Det finns otillräckligt med bevis för att rekommendera akupunktur för behandling av anovulatorisk infertilitet hos kvinnor med PCOS (14).

Lågdos gonadotropinstimulering

Lågdos gonadotropinstimulering med antingen rekombinant FSH eller hMG rekommenderas som farmakologisk andrahandsbehandling om inte AH i enkel, dubbel- eller möjligen tredubbel dos lyckas inducera ovulation vid WHO II (evidens finns emellertid ej för att höjning till trippeldos av AH ger ökad förekomst av ovulation jämfört med dubbeldos) (14). Lågdos gonadotropinstimulering ger en ökad risk för flerbörd (14-22 procent) och ökad risk för OHSS (26) särskilt vid WHO II, varför denna behandling ska skötas av reproduktionsmedicinsk specialist.

Ovarian drilling

I flera länder rekommenderas laparoskopisk ovarian drilling som second-linebehandling, som alternativ till lågdos gonadotropinstimulering, då patienten uppvisar CC-resistens (14). Metoden är en modernare variant av så kallad kilresektion av ovarierna. Mekanismen är troligen densamma: den funktionella ovarialvävnaden minskar, och frekvensen ovulationer ökar därmed genom samma mekanism som medför ökad ovulationsfrekvens med ökad ålder och naturligt minskande ovarialreserv hos kvinnor med PCOS. Även om metoden (27) har visat liknande kumulativ graviditetsfrekvens som lågdosstimulering med FSH (28, 29) är det tveksamt om den bör användas annat än i undantagsfall, då resultatet är att ovarialreserven minskar. En god ovarialreserv är en av de fördelar som PCO-

konstitutionen medför, med en sannolikt längre bevarad fertilitet och senare menopaus än genomsnittet (30-32). Dessutom befaras operationen ge viss risk för adherensbildning, även om second-look operationer inte kunnat påvisa det, och enstaka fall med prematur menopaus finns rapporterade.

IVM

Det finns otillräckliga data för att rekommendera in vitro maturation (IVM) hos kvinnor med anovulatorisk PCOS (14).

IVF

IVF bör tillgripas om sex månader med ovulationsinduktion inte givit upphov till en graviditet, tidigare om patienten inte svarat på ovulationsinducerande behandlingar. Kvinnor med PCOS har generellt mycket goda resultat vid IVF, sammanhängande med deras goda ovarialreserv (33). Kvinnor med PCO/PCOS utgör den grupp som har störst komplikationsrisk med överstimulering (OHSS). Senare års erfarenheter av ovarialstimulering med antagonistprotokoll och agonisttrigger och vitrifiering av samtliga embryon (alternativ är embryoåterföring i färsk IVF-cykel med modifierat lutealfasstöd) har dock kraftigt reducerat denna risk. För mer om IVF, se kapitel 13. Hormonstimulering vid Assisterad befruktning

Hyperprolaktinemi som orsak till anovulation och behandling

Vid ovulationsstörning orsakad av hyperprolaktinemi finns stark evidens för behandling med bromokriptin (34). Dopaminagonister bör smyggas in, lämpligen som låg kvälldos, och sedan vid behov trappas upp då det ofta initialt ger biverkningar i form av illamående och hypotension. En normalisering av s-prolaktin kan ofta förväntas inom sex till åtta veckor, men ibland dröjer effekten upp till tolv veckor. Vid makroadenom avslutas behandlingen med dopaminagonist vid konstaterad

graviditet och uppföljning sker på MVC. Vid makroadenom rekommenderas endokrinologkontakt.

Sammanfattning

Anovulatorisk infertilitet är en av få orsaker till infertilitet som kan behandlas med god framgång utan att IVF behöver tillgripas. Den överlägset vanligaste orsaken är PCOS, eller WHO II, dvs normogonadotrop anovulation. Eftersom många av patienterna med PCOS är överviktiga och har olika grader av insulinresistens, är viktreduktion och ökad fysiskt träning viktiga initiala terapeutiska åtgärder. Även metformin bör erbjudas dessa patienter. Aromatashämmare (AH) är förstahandsvalet för direkt ovulationsinduktion och ger en god chans till graviditet utan hög risk för flerbörd. Lågdos FSH/hMG-stimulering bör erbjudas som nästa steg, om patienten inte får ägglossning på två till tre omgångar med dubbel dos av AH. IVF ger generellt mycket goda graviditetschanser vid PCOS och möjligheten att kombinera antagoniststimulering med agonisttrigger och totalfrys av alla embryon för senare återföring har i stort sett eliminerat risken för OHSS.

Vid anovulatorisk infertilitet av typ WHO I är genesen en hypothalamisk underfunktion med subnormala nivåer av gonadotropiner. Inte sällan finns ett ortorektiskt beteende i bakgrunden, med höga endorfinnivåer vilka hämmar GnRH-insöndringen. Behandlingen kräver därför ofta modifiering av livsstilen, sedan gonadotropinbehandling inkluderande LH-aktivitet och slutligen IVF.

FAKTARUTA

WHO I

Hypotalamisk orsak – minskad GnRH-insöndring

Amenorré

Låga östrogennivåer – tunt endometrium – ingen bortfallsblödning efter gestagen

Låga gonadotropinnivåer

BMI lågt - normalt

Ofta ortorektiskt beteende

Ovarier med varierande mängd AF, ofta multifollikulära, sparsamt stroma

AMH ofta högt, men kan vara lågt eller normalt

Minskad träning och ökat BMI första åtgärd

Lågdos hMG alt FSH+LH – sedan IVF

WHO II

Ovariell orsak – eventuellt i kombination med insulinresistens och hyperinsulinemi

Oftast oligomenorré

Normala östrogennivåer – mätbart endometrium – blödning efter gestagen

Normalt – lågt FSH, högt LH

BMI normalt - högt

Ofta androgena besvär

PCO-bild, oftast mer än 38 AF totalt, stromat ofta tydligt ekogent

AMH i allmänhet högt (> 5 mikrog/l)

Ökad träning och eventuellt minskat BMI första åtgärd

Aromatashämmare, följt av lågdos FSH eller hMG om inte ägglossning – sedan IVF

Referenser

1. Brandes M, Hamilton CJ, Bergevoet KA, de Bruin JP, Nelen WL, Kremer JA. Origin of multiple pregnancies in a subfertile population. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89:1149-54.
2. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2018;89:251-68.
3. Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;321:1320-1.
4. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obesity research*. 2002;10:551-4.
5. Dokras A, Baredziak L, Blaine J, Syrop C, Van Voorhis BJ, Sparks A. Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. *Obstetrics and gynecology*. 2006;108:61-9.
6. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103:219-24.
7. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotropin. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1992;99:128-31.
8. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Human reproduction update*. 2004;10:267-80.
9. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertility and sterility*. 2016;105:663-9.
10. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Larsson A, Berne C, Poromaa IS. Diabetes and impaired glucose tolerance in patients with polycystic ovary syndrome—a long term follow-up. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2011;26:1462-8.
11. De Sousa SMD, Norman RJP. Metabolic syndrome, diet and exercise. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2016;37:140-51.
12. Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Kuchenbecker WK, Perquin DA, et al. Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. *The New England journal of medicine*. 2016;374:1942-53.

13. Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlstrom PO, et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Human reproduction* (Oxford, England). 2017;32:1621-30.
14. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human reproduction update*. 2016;22:687-708.
15. Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, Zimmet P. Bariatric surgery for type 2 diabetes. *Lancet* (London, England). 2012;379:2300-11.
16. Legro RS, Dodson WC, Gnatuk CL, Estes SJ, Kunselman AR, Meadows JW, et al. Effects of gastric bypass surgery on female reproductive function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97:4540-8.
17. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009;Cd002249.
18. Legro RS, Brzycki RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*. 2014;371:119-29.
19. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C, Marjoribanks J. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertility and sterility*. 2015;103:353-5.
20. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotrophic oligoamenorrheic infertility. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83:2361-5.
21. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Human reproduction update*. 1997;3:359-65.
22. George K, Nair R, Tharyan P. Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008;Cd006900.
23. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*. 2007;356:551-66.
24. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Hippelainen M, Perheentupa A, et al. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97:1492-500.
25. Huang X, Wang P, Tal R, Lv F, Li Y, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2015;131:111-6.
26. Feng L, Lin XF, Wan ZH, Hu D, Du YK. Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2015;31:833-9.
27. Gjonnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertility and sterility*. 1984;41:20-5.
28. Balen AH, Braat DD, West C, Patel A, Jacobs HS. Cumulative conception and live birth rates after the treatment of anovulatory infertility: safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients. *Human reproduction* (Oxford, England). 1994;9:1563-70.
29. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005;Cd001122.
30. Schmidt J, Brannstrom M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E. Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96:2178-85.
31. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Changes in anti-Mullerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Human reproduction* (Oxford, England). 2004;19:2036-42.
32. Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Schmidt J, Brannstrom M, Trimpou P, Dahlgren E. Higher menopausal age but no differences in parity in women with polycystic ovary syndrome compared with controls. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2018.
33. Holte J, Brodin T, Berglund L, Hadziosmanovic N, Olovsson M, Bergh T. Antral follicle counts are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction, with superior treatment outcome in women with polycystic ovaries. *Fertility and sterility*. 2011;96:594-9.
34. National Institute of Health and Clinical Excellence. NICE Fertility guidelines 2004 www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Recommendations#ovulation-disorders.

12. Endometrios och fertilitet

Greta Edelstam

Sambandet mellan endometrios och infertilitet/ subfertilitet är känt sedan länge men varierande förekomst har rapporterats, delvis till följd av olika diagnostiska kriterier. Endometrios förekommer hos ungefär var tionde kvinna i fertil ålder (1) och hos 20–25 procent av infertila kvinnor (2). Med infertilitet avses att graviditet inte uppnåtts trots oskyddade samlag under ett år (3), medan subfertilitet avser reducerad sannolikhet att bli gravid inom ett år jämfört med normalt fertila (4).

Orsaker

Det finns inget entydigt samband mellan endometriosens utbredning eller lokalisation och subfertilitet/infertilitet (5). Ett flertal orsaker kan finnas såsom adhärens bildning och förändrad tubarmotilitet (6), spermiefagocytos (7), ovulationsdysfunktion, defekt fertilisering, embryotoxicitet och defekt implantation (8). En del av detta kan sannolikt förklaras av en ökad mängd makrofager i peritonealvätskan med kapacitet att frisätta prostaglandiner, cytokiner, tillväxtfaktorer och fibrinolysfaktorer (9). Förekomst av ovarialendometriom kan möjligen minska ovarialreserven (10).

Ändrad steroidproduktion i form av lägre estradiolnivåer preovulatoriskt och efter LH-peak har beskrivits liksom lägre progesteronproduktion, lägre aromatasaktivitet, defekt corpus luteumfunktion och en ökad apoptos i granulosa-cellerna (11). Även förändringar i follikelvätskan med ökade interleukin- och/eller cytokinnivåer har noterats (12). Resultaten från flera studier talar för nedsatt

antal oocyter samt lägre fertiliserings- och implantationsfrekvens (13). Efter oocytdonation från donatorer utan endometrios är graviditets- och implantationsfrekvenserna likartade för mottagare med respektive utan endometrios (14). Adenomyos kan ha en negativ effekt på inplantation som möjligen kan förbättras med GnRH agonist behandling men kontrollerade studier saknas (15).

Rådgivning

Man bör på ett tidigt stadium informera kvinnor med endometrios om att chansen för graviditet kan vara nedsatt (16). Neutral information ges om att man har större chans att uppnå graviditet vid lägre ålder (<35 år). Ovarialreserven kan bedömas genom att räkna antal antralfolliklar (AFC) eller genom hormonscreening. Om man misstänker att en kvinna med endometrios har nedsatt ovarialreserv, bör hon erbjudas rådgivning på fertilitetsenhet. Om graviditet inte är aktuell, kan information ges angående fertilitetsbevarande åtgärd.

Vid behov av preventivmedel är det enklaste alternativet kombinerade monofasiska p-piller som tas kontinuerligt för att uppnå blödningsfrihet och lindra symtomen samt minska risken för sjukdomsprogress. En fördel med p-piller jämfört med GnRH-agonist och gestagena depåpreparat är att de som regel inte leder till fördröjd återkomst av ovulatoriska cykler (17).

Behandling

Vid infertilitet och samtidig endometrios kan fertilitetsbehandling övervägas tidigare än efter ett års försök att uppnå graviditet. Faktorer som dysmenorré i naturlig cykel, dyspareuni, endometriosens svårighetsgrad, infertilitetens duration och kvinnans ålder beaktas. Kvinnor med minimal peritoneal eller ovarial endometrios samt lätta adherenser, kan behandlas laparoskopiskt (18). Remiss till fertilitetskliniken för fertilitetsbehandling övervägs postoperativt och diskuteras med kvinnan och hennes partner.

För en del par är ett normalt samliv en omöjlighet utan anovulatorisk behandling på grund av svår dyspareuni under ovulatoriska cykler. Dessa par kan erbjudas remiss till fertilitetsbehandling utan att försöka själva. Vid tilltagande smärtor, ändrad behandling eller förnyad kirurgisk åtgärd, bör kompletterande information skickas till remissmottagaren. Det är önskvärt att endometriosläkare och fertilitetsläkare tillsammans planerar behandlingen av patienten inför IVF.

Hormonell terapi

Det finns ingen evidens för att hormonell behandling i form av enbart gestagener eller GnRH-agonister har positiv effekt på fertiliteten vid endometrios (19).

Däremot finns begränsad evidens för ökad graviditetsfrekvens efter lång nedreglering inför IVF (20) men detta kan dock medföra en dags längre stimulering (21) och ökad total mängd gonadotropiner (22).

Behandling med Depo-Provera bör undvikas om graviditetsönskan föreligger inom en nära framtid (23).

Kirurgisk terapi

Borttagande av endometriosförändringar i buken minskar smärtorna och kan bidra till att reducera den inflammatoriska processen (24). Studier har visat att laparoskopisk exstirpation av endometrioshärdar i buken och försiktig lösning av eventuella adherenser ökar möjligheten att uppnå graviditet vid minimal-

mild endometrios (25). Det saknas för närvarande randomiserade, kontrollerade studier rörande effekten av kirurgisk intervention på dem spontana graviditetsfrekvensen vid måttlig-svår endometrios. Tidigare studier indikerar en negativ korrelation mellan endometriosens svårighetsgrad och chansen att bli spontan gravid efter kirurgi (26). Däremot ger extensiv laparoskopisk kirurgi av djup infiltrerande endometrios en signifikant ökad graviditetsfrekvens vid efterföljande IVF (27). Adjuvant hormonell behandling efter kirurgi förbättrar inte den spontana graviditetsfrekvensen jämfört med exspektans men är av värde om IVF planeras (28).

Den exakta betydelsen av att exstirpera endometrium, är inte utvärderad vad gäller framtida fertilitet. Det är oklart om laparoskopisk exstirpation av endometrium förbättrar fertiliteten med reservation för om endometriet utgör ett hinder vid IVF eller om patientens smärtor utgör indikation (29). Även varsam operation av endometrium kan minska ovarialvolymen men inte AFC (antral follicle count, 30). Avseende effekt på graviditetsfrekvens, saknas det evidens för att kirurgiskt åtgärda (enukleation eller aspiration) endometrium inför fertilitetsbehandling (31). Stora endometrium som försvårar aspiration av oocyter vid IVF kan av det skälet behöva åtgärdas. Enbart dränering vaginalt kan övervägas hos patienter som inte är operabla (32).

Vid jämförelse mellan opererade och icke-opererade ovarier, erhöles vid IVF signifikant färre oocyter från ovarier där ett endometrium tidigare hade exstirperats. Ingen skillnad förelåg i embryokvalitet eller fertilisering om endometrium <3 cm hade exstirperats men däremot var utfallet signifikant sämre om kirurgi hade genomförts av större endometrium >3 cm (33). Rutinmässig aspiration av endometrium skall inte göras vid OPU, eftersom det inte påverkar graviditetsutfallet (34).

Vid hydrosalpinx bör man vid endometrios såväl som hos andra infertila patienter överväga salpingektomi (35).

In vitro fertilisering (IVF)

Vid endometrios är IVF förstahandsalternativ för behandling av ofrivillig barnlöshet (36). Oavsett indikation är framgången vid IVF beroende av kvinnans ålder och ovariernas förmåga att svara på gonadotropinstimuleringen (37).

Graviditetschansen hos kvinnor med endometrios kan vara lägre även vid IVF (38) men en nyligen publicerad studie påvisade ingen skillnad i graviditetsutfall (39). Långsammare follikeltillväxt och ökat gonadotropinbehov har rapporterats vid IVF på kvinnor med endometrios (40). Skillnaderna i graviditetsutfall mellan olika studier kan förklaras av att patientmaterialen är inhomogena.

En signifikant ökad graviditetsfrekvens har beskrivits i en RCT efter 6 månaders förbehandling med GnRH, där graviditetsfrekvensen ökade signifikant både vid IVF och IUI (41). Vid behandling med långverkande GnRH-agonist skall man övergå till daglig administration av GnRH inför start med gonadotropin-injektionerna. Vid utebliven ET eller utebliven graviditet finns ingen evidens för att patientens endometriosrelaterade symptom accentueras (42).

Patienter med endometrios har signifikant ökad förekomst av kontraktioner i livmodern och förbehandling med atosiban kan signifikant höja graviditetsfrekvensen i denna grupp jämfört med kontroller och patienter med tubarfaktor (43).

Insemination

Dyspareuni kan medföra problem vid samlag vilket måste beaktas vid bedömning av lämplig fertilitetsbehandling. Ökad graviditetschans har rapporterats vid ovulationsstimulering med gonadotropiner kombinerat med insemination, jämfört med samlag i ostimulerade cykler efter kirurgisk behandling (44). Fler än 2–3 cykler med ovulationsstimulering och insemination är inte lämpligt utan man bör i stället föreslå IVF/ICSI behandling. Man bör helst undvika lågeffektiva behandlingar med insemination men studier har visat att det ger signifikant ökad chans till graviditet jäm-

fört med exspektans i naturlig cykel (45). Ovulationsstimulering enbart utan insemination hos patienter med laparoskopiverifierad endometrios resulterar emellertid inte i förbättrad graviditetsfrekvens jämfört med expektans (46).

Oocytdonation

För kvinnor med endometrios där sjukdomen medfört att ovarierna exstirperats eller inte svarar på gonadotropinstimulering kan oocytdonation utgöra ett behandlingsalternativ vid ofrivillig barnlöshet (47).

Missfall och extrauterin graviditet vid endometrios

Det är oklart om endometrios medför ökad risk för missfall (48). Risken för extrauterin graviditet efter assisterad befruktning skiljer sig inte mellan kvinnor med eller utan endometrios med reservation för tubarfaktor (49). Det finns dock studier som visar att adenomyos kan öka risken för missfall (50).

FAKTARUTA**Tänkbara orsaker till sub-/infertilitet vid endometrios**

Mekaniska orsaker
Immunologiska faktorer
Ovulationsdysfunktion
Spermiefagocytos
Störd fertilisering
Störd implantation

Fertilitetsbehandling vid endometrios

In vitro fertilisering
Gonadotropinstimulering & insemination
Oocytdonation
Kirurgisk intervention vid behov

Referenser

1. Moen M, Muus KM. Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilization. *Hum Reprod* 1991; 6: 699-702.
2. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991;6:544-9.
3. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J et al. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 2005;20:1144-7.
4. Hunault C, Laven J, Rooij I, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD. Prospective validation of two models predicting pregnancy leading to live birth among untreated subfertile couples. *Hum Reprod* 2005;20:1636-41.
5. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Endometriosis and infertility: what do we do for each stage? *Curr Womens Health Rep* 2003;3:389-94.
6. Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Maruyama M, Kugu K et al. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:33-39.
7. Soldati G, Piffaretti-Yanez A, Compana A. Effect of peritoneal fluid on sperm motility and velocity distribution using objective measurements. *Fertil Steril* 1989;52:113-119.
8. Cahill DJ, Hull MG. Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2000;6: 56-66.
9. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:123.
10. Kitajima M, Defrère S, Dolmans MM, Colette S, Squifflet J, Van Langendonck A et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2011; 96: 685-91.
11. de Abreu LG, Romão GS, Dos Reis RM, Ferriani RA, De Sá MF, De Moura MD. Reduced aromatase activity in granulosa cells of women with endometriosis undergoing assisted reproduction techniques. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:432-6.
12. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2008;90: 247-57.
13. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M et al. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res* 2017;10:43.
14. Pellicer A, Navarro J, Bosch E et al. Endometrial quality in infertile women with endometriosis. *Am NY Acad Sci* 2001;943:122-130.
15. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:715-726.
16. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:441-7.
17. Barnhart K, Mirkin S, Grubb G, Constantine G. Return to fertility after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril* 2009; 91:1654-6.
18. Adamson GD and Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1488-1504.
19. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B et al. European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29: 400-12.
20. Endometriosis – diagnostik, behandling och bemötande. En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska, sociala och etiska aspekter. SBU-rapport 2018;277.
21. Decler W, Osmanagaoglu K, Verschueren K, Comhaire F, Devroey P. RCT to evaluate the influence of adjuvant medical treatment of peritoneal endometriosis on the outcome of IVF. *Hum Reprod* 2016;31:2017-23.
22. Remorgida V, Anserini P, Croce S, Costa M, Ferraiolo A, Capitanio GL. Comparison of different ovarian stimulation protocols for gamete intrafallopian transfer in patients with minimal and mild endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53:1060-3.
23. Garcia-Velasco JA and Quea G. Medical treatment of endometriosis. *Minerva Ginecol* 2005;57:249-255.
24. Bourlev V, Iljasova N, Adamyan L, Larsson A, Olovsson M. Signs of reduced angiogenic activity after surgical removal of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2010;94:52-7.
25. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4:CD011031.
26. Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Maruyama M, Kugu K et al. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:33-39.
27. Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16:174-80.

28. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001;16:2399-2402.
29. Guidelines DSOG: http://www.dsog.dk/hinds-gavl/Guideline%20Endometriomer%20MED%20graviditetsnske_10_08_09.pdf.
30. Biacchiardi CP, Piane LD, Camanni M, Deltetto F, Delpiano EM, Marchino GL et al. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod Biomed Online* 2011;23:740-6.
31. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11 CD008571.
32. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:606-610.
33. Ragni G, Somigliana E, Benedetti F, Paffoni A, Vegetti W, Restelli L, et al. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1908-14.
34. Pabuccu R, Onalan G, Goktolga U, Kucuk T, Orhon E, Ceyhan T. Aspiration of ovarian endometriomas before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004;82:705-11.
35. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD002125.
36. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R et al. ESHRE guidelines for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-2704.
37. Thurin A, Hardarson T, Hausken J, Jablonowska B, Lundin K, Pinborg A et al. Predictors of ongoing implantation in IVF in a good prognosis group of patients. *Hum Reprod* 2005;20:1876-80.
38. Falconer H, Sundqvist J, Gemzell-Danielsson K, von Schoultz B, D'Hooghe TM, Fried G. IVF outcome in women with endometriosis in relation to tumour necrosis factor and anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online*. 2009;18:582-8.
39. Feichtinger M, Nordenhök E, Olofsson JI, Hadziosmanovic N, Rodriguez-Wallberg KA. Endometriosis and cumulative live birth rate after fresh and frozen IVF cycles with single embryo transfer in young women: no impact beyond reduced ovarian sensitivity – a case control study. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36:1649-1656.
40. Naffah Norenstedt S, Linderth-Nagy C, Bergendal A et al. Reduced developmental potential in oocytes from women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:644-649.
41. Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:757-762.
42. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Benedetti F, Iemello R, Vighi V et al. The impact of IVF procedures on endometriosis recurrence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:49-52.
43. He Y, Wu H, He X, Xing Q, Zhou P, Cao Y, et al. Administration of atosiban in patients with endometriosis undergoing frozen-thawed embryo transfer: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2016;106:416-22.
44. Tummon I, Asher L, Martin J, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8-12.
45. Keresztúri A, Kozinszky Z, Daru J, Pásztor N, Sikovanyecz J, Zádori J et al. Pregnancy Rate after Controlled Ovarian Hyperstimulation and Intrauterine Insemination for the Treatment of Endometriosis following Surgery. *Biomed Res Int* 2015;2015:282301.
46. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992;58:28-31.
47. Vernaev V, Reis Soares S, Budak E, Bellver J, Remohi J, Pellicer A. Clinical factors associated with the outcome of oocyte donation. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:1015-23.
48. Matalliotakis I, Cakmak H, Dermizaki D, Zervoudis S, Goumenou A, Fragouli Y. Increased rate of endometriosis and spontaneous abortion in an in vitro fertilization program: no correlation with epidemiological factors. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24:194-8.
49. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic Pregnancy Risk With Assisted Reproductive Technology Procedures. *Obstet Gynecol* 2006;107:595-604.
50. Martínez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortuño S, Meseguer M, Simon C, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril* 2011;96:943-50.

13. Hormonstimulering vid Assisterad befruktning

Jan I Olofsson och Jan Holte

Introduktion

Användningen av gonadotropiner för äggstocksstimulering spelar en central roll vid behandling av infertilitet. Vid IVF är det övergripande syftet att erhålla flera mogna oocyter att fertilisera och därefter välja det/de embryon som bedöms ha störst potential att implantera för återföring och samtidigt erhålla maximalt antal embryon för infrysning. Studier från början av 1900-talet som beskrev hypofysregleringen av gonadfunktion grundade utvecklingen av gonadotropinpreparat för äggstocksstimulering (1). I naturliga cykler stimulerar GnRH utsöndringen av FSH och LH från den främre hypofysen. Follikelutveckling i äggstockarna och valet av en dominerande follikel regleras av FSH och LH. Ägglossning induceras sedan av en mittcyklisk frisättning av LH. Human menopausalt gonadotropin (hMG), som innehåller en 1: 1-blandning av FSH- och LH, blev på 1940-talet extraherat från postmenopausala kvinnors urin och blev kommersiellt tillgängligt ett decennium senare (2). På 1960-talet började hMG användas för att behandla infertilitet hos anovulatoriska kvinnor, och på 1980-talet användes hMG hos anovulatoriska kvinnor för stimulering av flera folliklar i IVF-cykler (3). I mitten av 1990-talet ledde antikroppsbaseade reningsteknik till utveckling av högrenat FSH ur urin och framsteg inom rekombinant DNA-teknik användes för att utveckla rekombinant FSH (rFSH). Både högt renade urinprodukter och rekombinanta gonadotropinprodukter visar

överlägsen kvalitet och prestanda jämfört med tidigare urinberedningar (2).

Idag spelar högrenade urinderiverade hormonpreparationer samt rFSH en helt dominerande roll bland använda gonadotropiner i kontrollerade ovarial -stimuleringsprotokoll. Administreringen av exogena gonadotropiner upprätthåller FSH och LH-nivåer ovan det kritiska tröskelvärde som behövs för att stimulera utvecklingen av multipla folliklar, vilket möjliggör uthämtning av flera oocyter i en enda IVF-cykel (4). Samtidig administrering av en GnRH-agonist eller, som på senare år, en GnRH antagonist, används för att förhindra en för tidig LH-ökning, vilket kan uppstå vid utveckling av flera dominerande folliklar. Slutlig oocytmognad utlöses vanligen med en bolusdos av hCG (ett hormon som liknar LH men har längre halveringstid) (5). I slutet av 1980-talet introducerades det långa GnRH-agonistprotokollet för ovariestimulering. Behandling med GnRH-analoger (i Sverige används vanligen beredningar i form av näs-spray, men även kortverkande och långverkande injektionsberedningar finns) startar vanligtvis i mitten av lutealfasen och medför oftast efter ett par veckor ett nedreglerat tillstånd med låga östrogennivåer. Syftet är att synkronisera och maximera antalet växande folliklar, för att därmed erhålla fler mogna oocyter, vilket möjliggör ett större urval av embryon av bästa kvalitet för överföring och samtidig generering av överskottsembryon som kan frysförvaras för tining i en senare cykel (6). Även om det långa protokollet är förknippat med goda

kliniska resultat, upplever de flesta kvinnor nedregleringsfasen som något negativt, genom de klimakteriella symtom den medför. Vidare kan nedregleringen medföra krav på högre doser av gonadotropiner medförande ökade kostnader. Svårigheten att förutsäga och styra ovarialresponsen, framförallt hos kvinnor med mycket god ovarialreserv, medför ofta behov av frekventa besök på kliniken och risk för komplikationer hos denna grupp kvinnor, såsom ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS), ovarial torsion och ökad blödningsrisk (7).

Under de senaste åren har korta antagonist-stimuleringsprotokoll, vilka erbjuder mindre biverkningsrisk, ökat i popularitet. Stimuleringen med gonadotropiner startar då vid menstruationens start och risken för prematur LH-stegring hanteras genom dagliga injektioner med en GnRH-antagonist, som i allmänhet sätts in på femte stimuleringsdagen. Detta stimuleringsprotokoll medför vanligtvis kortare stimuleringsstid och lägre totalåtgång av exogena gonadotropiner jämfört med agonistprotokoll. En variant av det korta protokollet, kallat "mild" stimulering introducerades i början av 2000-talet och hade det uttalade målet att begränsa antalet hämtade oocyter till färre än åtta (8). Initiala studier talade för en god graviditetsfrekvens och låg biverkningsfrekvens. Större randomiserade studier har dock visat

att graviditetsgraden per cykel är lägre med mild stimulering jämfört med konventionell stimulering. I en sammanställning av svenska patientdata av 77956 behandlingscykler från Nationella kvalitetsregistret för assisterad befruktning (Q-IVF) samt Socialstyrelsens patentregister (slutenvårdsregistret) för perioden 2007-2013, fann man att den kumulativa chansen att få ett levande fött barn efter IVF steg med ökat antal erhållna ägg, upp till 18-20, för att sedan plana ut. Samtidigt låg risken för komplikationer på en rimlig nivå upp till 18-20 ägg (9).

Det slutliga avgörandet av stimuleringsprotokoll inför assisterad befruktning bör vara en syntes av evidensbaserade regimer där valet bör styras av patientens önskan att få bästa effekt och vägas mot säkerhet, kostnad och behandlingsbörda.

Författarna har i en stor retrospektiv sammanställning av mer än 5900 patienter som genomgick 9600 follikelaspersioner inte kunnat påvisa någon skillnad i graviditetsutfall mellan hMG eller rFSH-äggstocksstimulering kombinerad med antingen GnRH agonist eller GnRH antagonist (10).

En sammanfattning av de fördelar och utmaningar som är förknippade med agonist - respektive antagoniststimuleringsprotokoll (Tabell 1).

Tabell 1 - Fördelar och nackdelar med stimuleringsprotokoll med GnRH-agonist respektive GnRH-antagonist.

GnRH-agonistprotokoll	GnRH-antagonistprotokoll
Fördelar	Fördelar
• Större chans synkron follikelrekrytering • Chans till något fler ägg i utbyte • Något fler embryon till frysförvaring	• Minimerar patientupplevd behandlingsbörda • Minskar risken för OHSS • Kan nästan helt eliminera risken för OHSS vid oocytmaturationstrigger med GnRH-agonist • Lägre doser gonadotropiner och färre injektioner • Kortare total tidsåtgång per stimuleringscykel
Nackdelar	Nackdelar
• Större obehag för patienten i samband med nedregleringen • Ökad risk för komplikationer, fr a OHSS • Ökade kostnader per cykel, förknippad med större åtgång av gonadotropinpreparat	• Högre andel brutna cykler pga utveckling av dominant follikel fr a hos patient med låg ovarialreserv och kort follikelfas • Något färre ägg i utbyte • Något färre embryon till frysförvaring

Behandlingsprotokoll – principer

(Figur 1)

Doseringen av FSH/hMG baseras framför allt på ovarialreserven, men vissa studier talar även för att kroppsvikten kan ha viss betydelse, särskilt vid extremvärden (BMI mindre än 18 och mer än 35). Ovarialreserven korrelerar naturligtvis starkt till kvinnans ålder, men att hantera doseringen primärt utifrån ålder leder till sämre resultat. Bedömning av ovarialreserv beskrivs mer utförligt i kapitel 2, Fertilitetens naturlförlopp. Principen är att undersökning med vaginalt ultraljud utförs i en naturlig (hormonfri) cykel. Notera särskilt att kombinerade p-piller minskar ovarialvolymen med upp till 50 procent och även antalet antralfolliklar med upp till 18 procent (11). Vid undersökningen noteras ovariernas volym, form samt förekomst av cystor (endometriom? dysgerminom?) och alla antrala folliklar mellan två till 10 mm räknas (antral follicle count, AFC) (12) oftast följt av serumanalys av AMH. Dessa bör tillsammans användas för att prognostisera hur patienten kommer att svara på FSH-stimulering och därmed bestämma startdos av FSH.

Inför planering av hormonstimulering vid assisterad befruktning

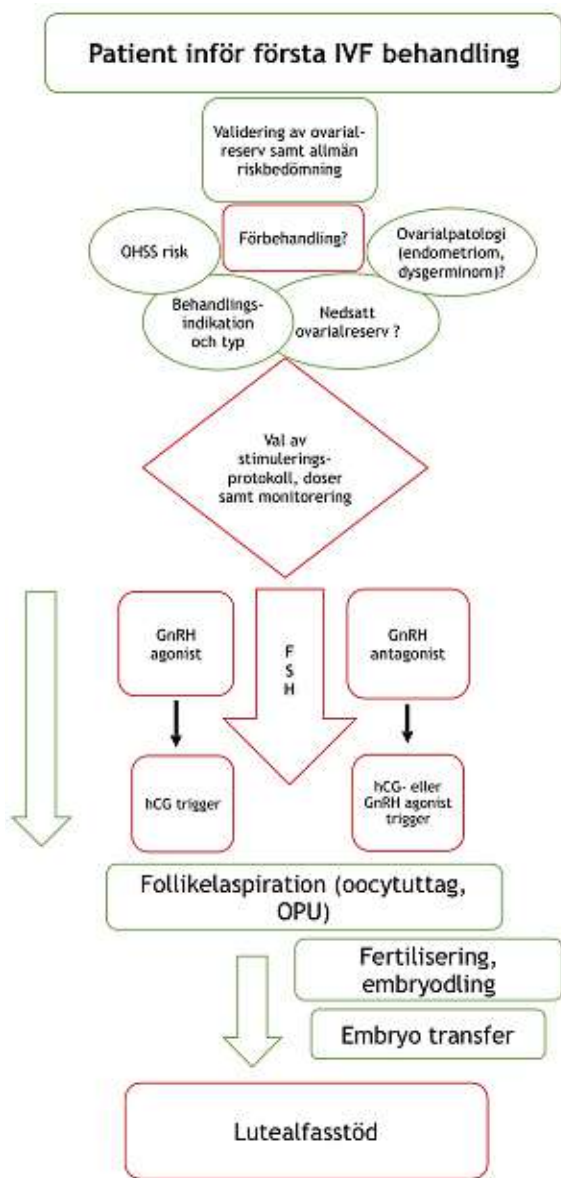
- FSH har lång halveringstid och en gradvis ackumulering sker till en steady-state nivå i serum efter 4-5 dagar. Det är därför inte meningsfullt med täta dosjusteringar.
- Försiktig dosering tillråds hos unga kvinnor (under 30 år), kvinnor med högt AFC/AMH (ovarier av PCO-typ). Vanligen rekommenderas då GnRH antagonistprotokoll. Kvinnor över 36 år (utan PCO) kan vanligen starta med rFSH 150–200 IE alternativt hMG 225 IE. Även om klinisk rutin varierar markant och många erfarna kollegor rekommenderar doser på 300 IE eller högre, till vissa subgrupper av patienter (särskilt kvinnor över 38–40 år), så har en metaanalys av randomiserade kontrollerade studier inte visat någon ytterligare effekt av doser över 300 IE (13).

- Första ultraljudskontroll görs vanligen efter 6–7 dagars stimulering.
 - Östradiolmätning i serum är ett lämpligt komplement till follikelmätning framför allt vid förväntat kraftigt svar.
 - Vid kraftigt svar med agonistprotokoll och risk för överstimulering: sänk dosen FSH/hMG radikalt, alternativt sätt ut den helt om största follikel nått 14 mm ("coasting eller surfing") tills östradiolnivåerna sjunkit till en nivå mellan 1000 – 5000 nmol/L
 - Vid kraftigt svar med antagonistprotokoll och risk för överstimulering: ge agonist för ovulationsinduktion – gör totalfrys av alla embryon (se nedan).
 - Vid förväntat dåligt follikelsvar är risken för dominant follikelutveckling stor. Bästa sättet undvika en sådan är nedreglering med agonist innan stimuleringsstart. Om antagonistprotokoll används: starta FSH/hMG-stimuleringen så tidigt som möjligt vid menstruation (dag 1), eventuellt efter förbehandling med ett östrogenpreparat under den föregående lutealfasen, i syfte att förhindra att en dominant follikelutveckling.
- Figur 1 placeras nära här

Stimulering i kombination med GnRH antagonist (Figur 2B)

Patienten startar med rekombinant FSH/hMG på cykeldag (ett) två till tre. Lämplig FSH-startdos i allmänhet 150 - 225 IE. På stimuleringsdag fem startas dagliga injektioner av en GnRH-antagonist. Dessa ges lämpligen samtidigt som FSH-injektionen, vanligen kvällstid. Vid förstagångsstimulering kan tidig ultraljudskontroll (stimuleringsdag sex) ibland rekommenderas för eventuell dosjustering. Förnyat ultraljud görs sedan stimuleringsdag åtta eller nio. För de allra flesta patienter räcker det med ultraljudskontroll stimuleringsdag sju eller åtta. En nackdel med antagonistprotokoll är svårigheten att planera stimulationsstart, eftersom den är beroende av patientens menstruationscykel, medan en lång nedreglering med GnRH-agonist ger möjlighet att planera injektionsstarten genom varie-

Figur 1



rande nedregleringstid. För att komma förbi det problemet har protokoll med planerad blödningsstart med hjälp av förbehandling med p-piller, gestagen eller östrogen prövats och används idag frekvent. En metaanalys från 2017 talar dock för att förbehandling med p-piller ger lägre frekvens födda barn, jämfört med ingen förbehandling (14).

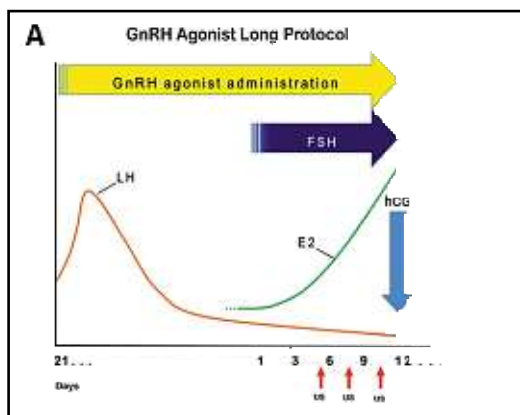
Stimulering efter nedreglering (GnRH agonist) (Figur 2A)

Standard är lång nedreglering med buserelin 0,9 mg/dag alternativt nafarelin 0,8 mg/dag, med start i lutealfas. Vanligen anges cykeldag 21, men i händelse av oregelbundna cykler kan man alternativt beräkna ovulationsdag baserat på påvisande av -LH-topp i urin och initiera nedregleringen tidigast en vecka senare (LH+ sju till nio dagar). Nedregleringen pågår vanligen i minst två veckor innan stimuleringsstart. Vid start av FSH-stimuleringen halveras vanligen dosen av GnRH-agonisten. Patienten uppfattas som nedreglerad om en normal bortfallsblödning inträffar efter sju till 10 dagar och hon upplever symtom av klimakterietyp. Uteblir dessa symtom bör man kontrollera att patienten är nedreglerad (ultraljud och östrogennivåer). Uteblir menstruationen måste graviditet uteslutas. Vid första gångsstimulering, eller hos svårstimulerade patienter, görs första ultraljud på stimuleringsdag fem till sju och vid behov kan då dosen justeras. Ytterligare ultraljud behöver som regel göras stimuleringsdag nio till 10 eller senare. Vid stimulering inför förnyad IVF-behandling tas hänsyn till tidigare svar. I allmänhet krävs då färre kontroller. Patienter med anovulation kan starta nedregleringen i samband med en gestagenkur.

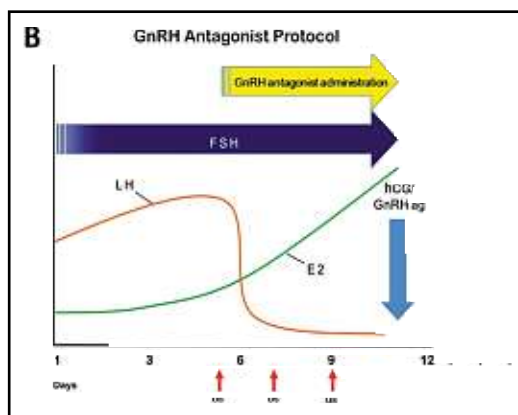
Final oocytmaturation och ovulationsinduktion inför follikelaspersion ('ägguttag') vid planerad IVF/ICSI

I en spontan cykel har den endogena LH-toppen tre fysiologiska funktioner; 1, att inducera oocytmaturation och 2, att inducera follikelruptur/ovulation samt 3, att inducera luteinisering av granulosa-thea celler varvid den rupturerade follikeln kan omformas till en corpus luteum. Humant koriongonadotropin (hCG), utövar sin effekt via samma receptor som LH och kan substituera LH för att inducera de önskade LH-effekterna. Fördelen med hCG-injektion är att hCG har betydligt längre halveringstid än LH samt har högre bindningsaffinitet till LH-receptorn och därmed erhålls en högre aktiveringsgrad. I princip

Figur 2A



Figur 2B



gäller samma kriterier för när hCG ska ges vid antagonist- eller agonistprotokoll, dvs så snart adekvat follikelmognad uppnåtts. Vid GnRH antagonistbehandling; vid en tidpunkt då minst tre folliklar ≥ 17 mm finns, ges rekombinant hCG (250 mikrogram) alternativt urinderiverat hCG (5-10 000 IE) subkutant. Vid antagonistprotokoll ses ofta en mer heterogen follikelkohort än vid agonistprotokoll och det kan vara aktuellt att ge hCG då man har tre folliklar i storleksintervallet 15-19 mm. Visst utrymme finns för att tidigare- eller senareläggas hCG-injektionen en dag för att därmed undvika äggaspiration under lördag-söndag (15). Vid agonistprotokoll ges vanligen hCG-injektionen då ledande follikel är cirka 20mm. Äggaspiration utförs vanligen 36-37 timmar efter hCG injektionen. Äggaspirationen inträffar oftast stimuleringsdag 12-14 vid GnRH agonistprotokoll och vanligen tidigare vid antagonistprotokoll (stimuleringsdag 9-12).

GnRH-agonist för induktion av oocytmaturation vid risk för OHSS, vid oocytfrysning eller oocytdonation

Hos patienter som har genomgått FSH-stimuleringen i en GnRH-antagonistcykel kan man inducera final oocytmaturation med en GnRH agonist, vilket ger en endogen frisättning av LH. Patienten administrerar GnRH-agonisten subkutant eller via nasalspray vid samma tidpunkt som HCG- injektionen skulle ha

getts, dvs. 36-37 timmar innan planerad follikelaspersion (ovum pickup, OPU).

Följande punkter bör då beaktas:

Patienter som får GnRH-agonisttrigger har betydligt minskad, men inte helt eliminerad, risk för OHSS (16), eftersom den korta durationen av LH-insöndringen ger en snabb luteolys. Detta innebär också att ET i detta skede leder till mycket höga missfallssiffror. Även om s k rescueprotokoll med stöttning av lutealfasen med låga doser av hCG kan minska missfallsrisken innebär en eventuell graviditet att den endogena hCG-produktionen medför risk för utveckling av sent uppkommen (late onset) OHSS. För att undvika risk för OHSS bör man därför som regel frysa alla embryon.

Ovarialstimulering med start i lutealfas

Erfarenheter från fertilitetsbevarande behandling vid nydiagnostiserad malignitet hos kvinnor i fertil ålder har visat att follikelstimulering för IVF kan startas oberoende av cykelfas (se kapitel 23 Fertilitetsbevarande åtgärder hos patienter med cancer och andra sjukdomar). Kunskapen har lett till att protokoll för att genomföra dubbla oocytaskpirationer ("Duostim") under en menstruationscykel nyligen har etablerats. Dessa används framförallt vid förväntat lågt svar och syftet är att uthämta fler ägg än vad som annars är möjligt inom en så kort tidsrymd som möjligt, varpå samtliga oocyter vitrifieras och kan tinas samt

fertiliseras med ICSI i anslutning till en senare frys/upptinings cykel (frozen embryo replacement, FER). Principen är att kombinationen antagonistprotokoll med agonisttrigger, ledande till att ovarialstimulering kan upprepas med start ca fem dagar efter OPU. Studier har visat att såväl oocytmängd som oocytkvalitet vid den lutealfasstartade behandlingen är minst i paritet med den föregående follikelfasstartade ägguthämtningen. (17). Resultaten är intressanta utifrån rent ovarialfysiologisk synvinkel och kliniskt för onkologipatienter med syftet att frysförvara oocyter i fertilitetsbevarande syfte för senare användning.

Lutealfasstöd

Det anses att de suprafysiologiska nivåerna av steroider vilka uppstår till följd av ovarialstimulering vid IVF kan hämma LH-sekretionen från hypofysen. Detta leder till en bristande stimulering av corpora lutea vilket resulterar i en förkortad lutealfas. Därför har extra lutealfasstöd med användning av progesteron rekommenderats när GnRH-analoger används vid ovarialstimulering, vilket även stöds av en systematisk översiktsartikel från 2015 (18). I denna Cochraneanalys påvisas att lutealfasstöd med progesteron var associerat med högre frekvens lyckade behandlingar jämfört med placebo eller ingen behandling (18).

Oral tillförsel av progesteron leder till varierande absorptionsnivåer och hög första-passagemetabolism i levern, vilket kan resultera i osäker effekt (19). Ingen av de studerade progesteronberedningarna har identifierats som överlägsen i termer av effektivitet, varför den vaginala vägen vanligtvis föredras vid IVF-kliniker i Sverige. Emellertid är vaginalt administrerat progesteron associerat med sina egna administrationsrelaterade biverkningar, såsom interferens med coitus, vaginalblödning, irritation och flytningar, varför det de senaste åren publicerats större studier med andra administreringsformer såsom subkutana injektioner eller en oral preparation av ett sk retroprogesteron (dydrogesteron, 30 mg dagligen) – den senare finns ännu inte registrerad i Sverige (20). Metaanalyser talar för att startdag kan

variera från OPU-dagen till dag 2-3 utan att resultaten påverkas (21). Vidare har inga säkra skillnader i graviditetsutfall mellan olika preparat påvisats, trots att dosrekommendationer mellan de olika vaginala progesteronpreparaten varierar stort (i studier jämförs doser från 90 mg till 800 mg) (19). Det är oklart hur länge lutealfasstödet ska fortsätta efter ett positivt graviditetstest, taget tidigast två veckor efter fertilisering, även om det vanliga i Sverige är två till tre veckor efter start. Som adjuvans till progesteron har prövats östrogen (22) eller GnRH-analog (23) dock utan säker förbättring av resultaten (18). Upprepade injektioner med hCG för lutealfasstöd ger goda graviditetssiffror, men ökar kraftigt risken för OHSS, varför det bör undvikas för rutinbruk (18). Som nämnts ovan ger ovulationsinduktion med GnRH-analog en defekt lutealfas med luteolys och mycket höga missfallssiffror, varför man vid sådan stimuleringsstrategi i allmänhet bör tillgripa totalfrys av alla embryon om inte extra stöttning med hCG ges (24) redan vid OPU samt i lutealfasen (vilket dock ökar risken för OHSS).

Förberedelse av endometriet inför återföring av fryst och tinat embryo

Vid återföring av ett upptinat embryo krävs att endometriet är i fas med embryoåldern. Om patienten har ovulatoriska cykler används oftast ostimulerad naturlig cykel med egen LH-mätning i urin. I den naturliga cykeln utförs således övervakning av menstruationscykeln vanligtvis utan någon farmakologisk intervention eller ultraljudsmonitorering för att schemalägga embryoåterföringen.

Vid misstanke om anovulation används aromatashämmare, Letrozol, eventuellt med ultraljudsmonitorering, ibland med hCG-injektion på moget follikelstatus, när en preovulatorisk follikel föreligger men inte ovulation sker. Vid anovulation som är resistent för två- till tredubbel Letrozoldos kan antingen lågdos FSH-stimulering eller östrogen-progesteronsubstitution (HRT) användas. Detta är den vanligaste metoden internationellt, baserat på tidiga fynd (25). De flesta HRT-

protokollen väljer empiriskt att administrera östrogen under minst tio dagar, där man monitorerar tillväxt av endometriet med vaginalt ultraljud till dess att endometrietjockleken överstiger sju mm i ett försök att efterlikna i follikelfasen. När tillväxten av endometriet anses tillräcklig initieras progesterontillförsel för att främja den decidualisering av endometriet som är nödvändig för att ett embryo skall kunna implantera efter embryotåterföring. När det gäller progesterontillskott i en HRT-cykel finns ingen enighet om den ideala administreringsvägen eller dosen. En Cochraneanalys från 2017 (14) konkluderade att ingen regim generellt har visat bättre resultat än andra, varför enkelhetsprincipen får vara vägledande. Tidsanpassning vid respektive protokoll är i allmänhet optimalt räknat utifrån påvisad LH-topp, hCG-injektion eller progesteronstart, och antalet dagar embryot odlats. Denna princip gäller generellt för såväl korttidsodlade som för embryon odlade längre tid, utom vid dag-sex-blastocyster då resultaten är bättre om blastocysten återförs på motsvarande dag som för en dag-5-blastocyst (26).

FAKTARUTA

Gonadotropinstimulering av ovariet används i syfte att erhålla multipla folliklar samt därigenom många mogna ägg inför assisterad befruktning

Vanligen används högrenade urinderiverade preparat (hMG) eller rekombinanta FSH preparat (rFSH)

För att förhindra prematur luteinisering samt spontan ovulation samt ges samtidigt även GnRH analog, vanligast idag är kortverkande GnRH antagonist

Då adekvat antal mogna folliklar erhållits framkallas ovulationsinduktion med hCG injektion. Vid GnRH antagonistprotokoll finns alternativet att erhålla LH frisättning från hypofysen genom att ge en triggerdos med GnRH agonist

GnRH antagonistcykler har lägre risk för överstimuleringsyndrom speciellt om GnRH agonisttrigger används.

Efter gonadotropinstimulering då färsk återföring av embryon planeras måste progesteronpreparat ges som lutealfasstöd

Återföring av frysta, tinade embryon sker oftast i naturlig cykel eller vid anovulation efter stimulering med Letrozol eller med östrogen och progesteron genom artificiell endometriepreparation, s.k. HRT cykel

Referenser:

1. Lunenfeld B, Historical perspectives in gonadotropin therapy. *Hum Reprod Update*. 2004;10:453-67.
2. Leao, RB and Esteves SC. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014; 69:279-93.
3. Macklon, NS, Stouffer, RL, Giudice LC, et al. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocrin Rev*. 2006;27: 170-207.
4. Fatemi, HM, Blockeel C, Devroey P. Ovarian stimulation: Today and tomorrow. *Curr Pharm Biotech*. 2012;13:392-97.
5. Tsoumpou I, Muglu I, Gelbaya TA, et al. Optimal dose of HCG for final oocyte maturation in IVF cycles: absence of evidence? *Reprod Biomed Online*. 2009;19:52-8.
6. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C, An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment, *Hum Reprod*. 2011;26:2593-97.
7. Santos-Ribeiro S, Mackens S, Racka A, et al. et al. Towards complication-free assisted reproduction technology. *Best Pract & Res Clin Endocrin & Metabol*. 2018 doi.org/10.1016/j.beem. 2018.10. 006.
8. Fauser BCJM, Nargund G, Nyboe Andersen A, et al. Mild ovarian stimulation for IVF: 10 years later. *Hum Reprod*. 2010;25:2678-84.
9. Magnusson Å, Källen K, Thurin-Kjellberg A, et al. The number of oocytes retrieved during IVF: a balance between efficacy and safety, *Hum Reprod* 2018;33:58-64.
10. Karlström PO, Jan Holte J, Nermin Hadziosmanovic N, et al. Does ovarian stimulation regimen affect IVF outcome? A two-centre, real-world retrospective study using predominantly cleavage-stage, single embryo transfer. *Reprod BioMed Online*. 2018; 36:59-66.
11. Birch Petersen K, Hvidman HW, Forman JL, et al. Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan. *Hum Reprod*, 2015;30:2364-75.
12. Broekmans FJM, Ziegler DD, Howles CM. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization *Fertil Steril*. 2010;94: 1044-51.
13. Youssef MAF, Wely, VM, Mochtar M, et al. Low dosing of gonadotropins in in vitro fertilization cycles for women with poor ovarian reserve: systematic review and meta-analysis *Fertil Steril*_ 2018;109: 289-301
14. Farquhar C, Rombauts L, Kremer JAM, et al. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:1465-1858.
15. Feichtinger M, Karlström PO, Olofsson JI, et al. Weekend-free scheduled IVF/ICSI procedures and single embryo transfer do not reduce live-birth rates in a general infertile population. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:1423-29.
16. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type, *Hum Reprod Update*. 2017; 23:560-79.
17. Cimadomo D, Vaiarelli A, Colamaria S et al. Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: intra-patient paired case-control study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle *Hum Reprod*. 2018;33:1442-48.
18. Linden VD, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, Issue 7. Art. No.: CD009154.
19. Child T, Leonard SA, Evans JS, et al. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles, *Reprod Biomed Online*. 2018; 36:630-45.
20. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, et al. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization, *Hum Reprod*, 2017;32:1019-27.
21. Connell MT, Szatkowski JM, Terry N et al. Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril*. 2015;103:939-946.
22. Huang N, Situ B, Chen X et al. Meta-analysis of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2015;103:367-73.
23. Martins WP, Feriani RA, Navarro PA et al. GnRH agonist during luteal phase in women undergoing assisted reproductive techniques: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:144-51.
24. Humaidan P, Thomsen LH, Alsbjerg B. GnRHa trigger and modified luteal support with one bolus of hCG should be used with caution in extreme responder patients, *Hum Reprod*. 2013; 28:2593-4.
25. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, et al. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*. 1984;307: 174-5.
26. Poulsen V, Ingerslev HJ, Kirkegaard K. Elective embryo transfers on Day 6 reduce implantation compared with transfers on Day 5. *Hum Reprod*. 2017; 32:1238-43.

14. Nationella kvalitetsregistret för assisterad befruktning, Q-IVF

Christina Bergh

Första IVF-barnet i Sverige föddes 1982. Antalet IVF behandlingar har ökat från ca 3000 per år 1992 till cirka 19 000 idag, dock med en avplaning under de sista åren (Figur 1). Nästan fyra procent av alla barn som föds i Sverige har kommit till genom en IVF-behandling. Nationella Kvalitetsregistret för Assisterad befruktning (Q-IVF) startade 2007 och sedan dess rapporteras samtliga behandlingscykler dit (www.qivf.se). Alla landets kliniker deltar, offentliga såväl som privata. Syftet med registret är i första hand att följa behandlingsresultat och eventuella medicinska risker för de behandlade kvinnorna samt ge deltagande enheter underlag för sitt utvecklings- och kvalitetsarbete. Variabler som registreras hänför sig till:

1. Effektivitet: graviditets- och förlossningsfrekvenser
 2. Säkerhet: komplikationer till IVF-behandling samt flerbördsfrekvens
 3. Patienttillfredsställelse: patientens upplevelse och nöjdhet avseende omhändertagande
- Registret utgör också en grund till vetenskapliga arbeten med möjlighet till samkörning med andra nationella hälso- och kvalitetsregister och därmed undersöka kort- och långtidsmorbiditet för såväl IVF barn som deras mödrar. Den viktigaste förändringen i IVF-behandling som ägt rum under senare år är introduktionen av ett-embryo återförande. En sådan förändring i embryoåterförande-policy har inneburit en dramatisk nedgång i flerbördsfrekvensen i Sverige, från över 30 procent till cirka 4 procent (Figur 2). Samtidigt

har man lyckats bevara födelsefrekvensen oförändrad eller till och med något ökande speciellt för cykler efter frysning och tining (Figur 3). Denna förändring har gjorts möjlig genom en hög och ökande andel ettembryoåterföranden samt förbättrade IVF tekniker.

Idag sker ca två tredjedelar av samtliga behandlingar i Sverige såsom färsk behandling, där ett embryo återförs färskt och en tredjedel som fryscykler, där ett nedfryst och senare upptinat embryo återförs. Traditionellt sett har födelsefrekvensen efter frysåterförande legat 7-8 procent lägre jämfört med färsk cykel och där både färsk och frysta, tinade embryon återförts på klyvningsstadiet (dag två till tre). Under senare år har en ökande andel av återföranden skett på blastocyststadiet (dag fem till sex). Detta gäller speciellt frysta, tinade embryon där en ny frysmetod, vitrifiering, använd för blastocyster visat sig mer framgångsrik jämfört med så kallad "slow freezing" som använts på dag två till tre. Återförande av vitrifierade blastocyster ger idag liknande födelsefrekvenser som återförande av färsk dag två -till tre-embryon. Den viktigaste enskilda faktorn som prognostiserar resultatet efter IVF är kvinnans ålder (Figur 4). Ju äldre kvinnan är desto lägre graviditets- och födelsefrekvens. Detta mönster är mer uttalat för färsk cykler. Man ser inte denna nedgång lika tydligt efter frysåterförande vilket framför allt beror på att åldern som anges är kvinnans ålder vid återförandet av embryon medan kvinnans ålder när embryona nedfrystes kan variera. Även om de flesta frysta embryon återförs

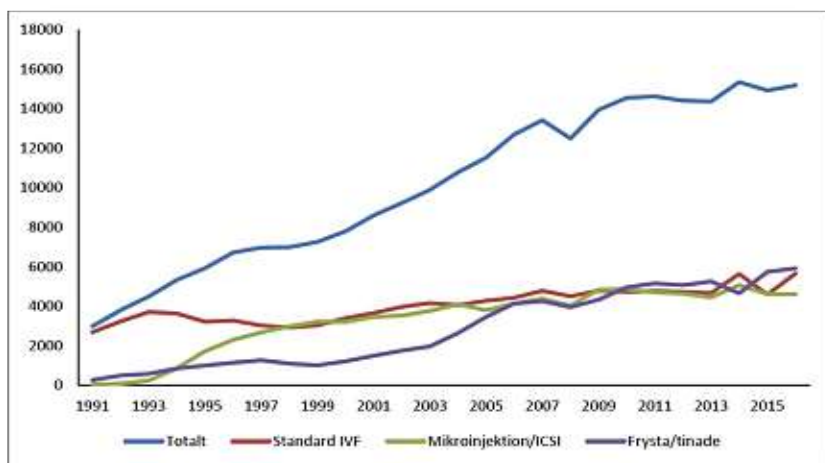
under det första året efter uttagande av ägg så kan man enligt svensk lagstiftning förvara och återföra frysta embryon upp till fem år efter uttagandet. Detta innebär att embryona vid nedfrysning kan vara betydligt yngre än vad åldersgraferna indikerar.

Förutom graviditets- och födelsefrekvenser som mått på behandlingens effektivitet följs komplikationer. Komplikationer till IVF behandling är i första hand så kallad ovarieell överstimulering (OHSS) men även blödningar, infektioner och enstaka tromboser förekommer.

Den tredje viktiga aspekten som följs med regelbundna intervall är patienttillfredsställelse. Q-IVF rapporterar sedan några år tillbaka nationella data avseende patientnöjdhet och omhändertagande. Nationellt genomförs en validerad enkät regelbundet och på samtliga kliniker och sammanfattas i fem variabler i Q-IVF. De fem variablerna är: Medicinsk vård; Tillgänglighet; Information; Bemötande; Delaktighet.

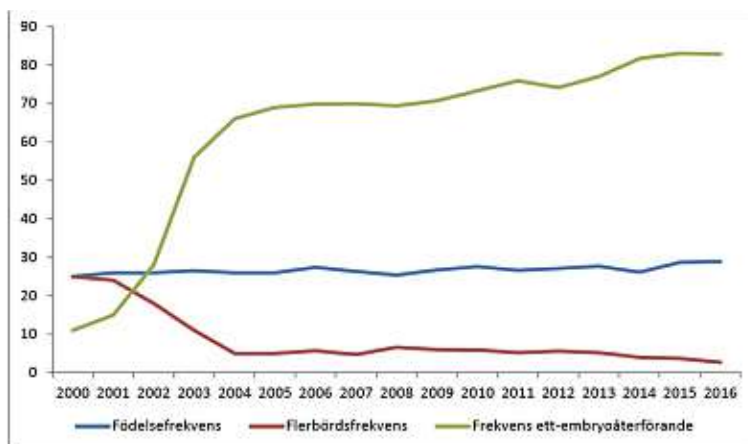
Q-IVF utgör också en grund till vetenskapliga arbeten. På registrets hemsida listas publikationer utgångna från registret samt godkända forskningsansökningar.

Figur 1 Antal embryoåterföranden per år för olika behandlingsmetoder



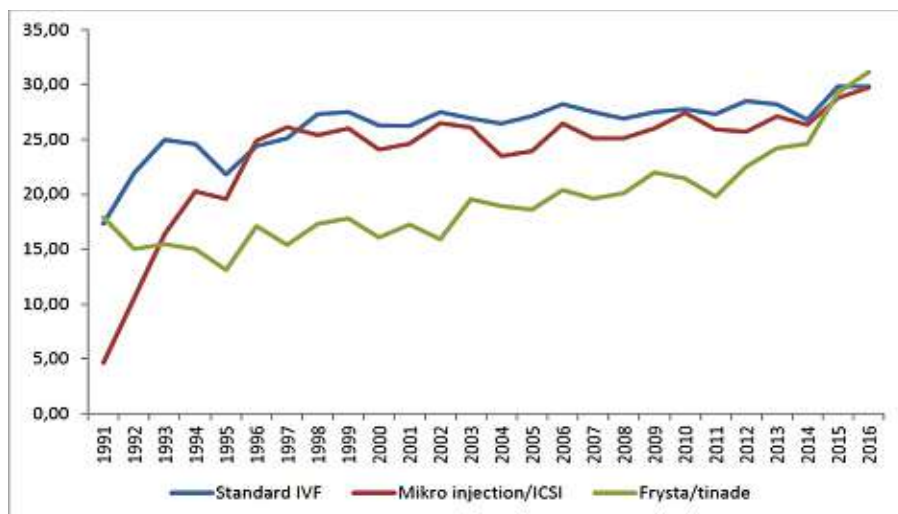
www.qivf.se

Figur 2 Andel fördelse-, flerbörds-, samt ett embryoåterförande -frekvens per år



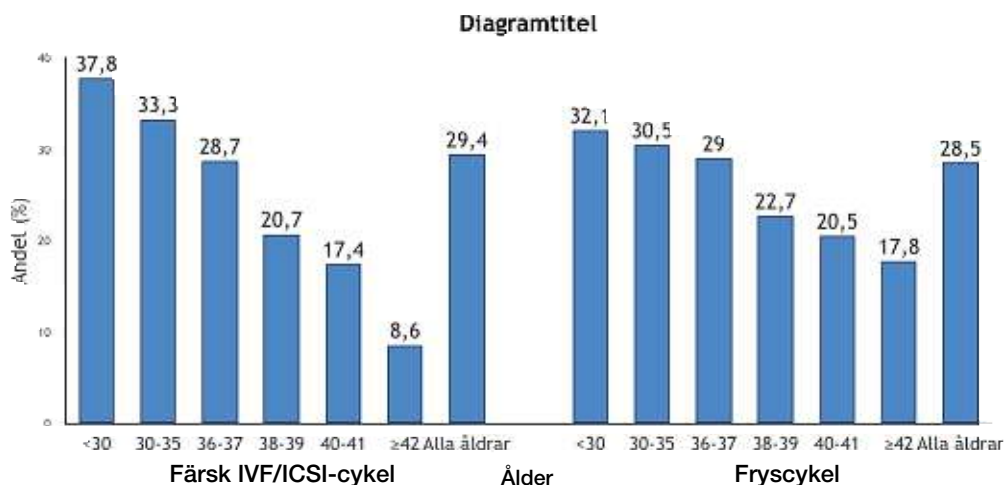
www.qivf.se

Figur 3 Andel förlossningar per återförande av färska embryon efter IVF och ICSI samt Frysta/tinade embryon för olika behandlingsår



www.qivf.se

Figur 3 Andel förlossningar per embryotransfer i olika åldersgrupper efter färsk IVF/ICSI cykel och fryscykel, egna gameter



www.qivf.se

Referens:

www.q-ivf.se

15. Prediktionsmodeller och prognostiska markörer vid assisterad befruktning

Thomas Brodin, Katarina Kebbon Vaegter och Jan Holte

Prognos- eller prediktionsmodeller vid subfertilitet syftar till att utvärdera sannolikheten, skattad med hjälp av algoritmer, för ett visst fertilitetsrelaterat utfall. Oftast är utfallet sannolikheten för att ett par skall åstadkomma en graviditet och lyckas få barn, men många andra "end points" förekommer i litteraturen. Prediktionsmodeller fyller flera funktioner. För par med önskad barnlöshet kan en "basal" prognosmodell påverka beslut om att gå in i aktiv fertilitetsbehandling eller ej. För par redan inne i fertilitetsbehandling kan en prognosmodell ge underlag för beslut om fortsatta försök eller att gå vidare med exempelvis äggdonation. För klinikern finns flera fördelar med att arbeta med prognosmodeller, som förtroendeskapande evidensbaserad rådgivning till patienterna där en korrekt viktning av faktorer av betydelse kan förmedlas. Vidare kan man välja det behandlingsupplägg och det embryo som har störst implantationspotential utifrån evidens och även fatta beslut om ett eller två embryon kan återföras, med en balanserad prognos avseende graviditetschans mot risk för tvillinggraviditet. En prediktionsmodell kan också få stor betydelse för utvärdering av olika behandlingsstrategier, såsom stimuleringsupplägg, odlingsmedier, transferteknik etc, genom att fungera som "facit", där det observerade utfallet under en testperiod ställs mot det predicerade utfallet. Utifrån utfallet kan man ta ställning till om metoden man

utvärderar tillför någon nytta för att därmed införas i praxis, alternativt det omvända.

Principerna bakom konstruktion av prediktionsmodeller är att en mängd variabler med potentiell betydelse för utfallet registreras, helst prospektivt, och sedan utvärderas, först univariat, därefter i multivariat analys, vilket leder till att endast de variabler vilka har ett eget, oberoende samband med utfallet blir kvar. Deras inbördes betydelse framgår av den algoritm som analysen skapar och som sedan utgör själva prognosmodellen.

Det prediktiva, och därmed kliniska, värdet av algoritmen bedöms utifrån två olika utvärderingsprinciper: diskriminering och kalibrering. Diskriminering är ett mått på prognosmodellens förmåga att skilja korrekt från felaktigt predicerade utfall i det enskilda fallet, uttryckt som sensitivitet och specificitet i relation till varandra, ofta grafiskt illustrerat som "area under the curve, AUC" eller "c-statistic". Denna mätmetod är avgörande vid exempelvis screening för malignitet, som cellprov för cervixcancer, då falskt negativa prov kan vara förödande och höga värden för AUC (framför allt för sensitivitet) är ett absolut kvalitetskrav. I prognosmodeller av den komplexa typ som chans till barn vid IVF har hittills AUC-siffrorna varit modesta, 65-75 procent, vilket inte skulle accepteras för cancerscreening. I det enskilda fallet är alltså prediktionsmodellernas diskriminering otillfredsställande.

I stället har fokus vid fertilitetsmodeller legat på kalibreringen. Kalibrering är ett mått på modellens förmåga att korrekt klassificera utfallet för grupper av patienter, d.v.s. korrelationen mellan observerad och predicerad graviditetsfrekvens mätt i olika strata (grupper) av procentuellt utfall. Denna mäts med en strikt statistisk analys (Hosmer-Lemeshow's test), vilken bedömer om överensstämmelsen mellan observerat utfall är linjärt med predicerat utfall för alla ingående strata (figur 1). En bra kalibrering uppnås betydligt oftare än en bra diskriminering för fertilitetsmodeller. Kliniskt innebär detta att den behandlande kliniken får viktig information, medan den enskilda patienten inte kan förvänta sig lika avgörande information som vid exempelvis cervixcancerscreening. Som nämnts ovan kan modellen användas vid utvärdering av detaljer i behandlingskedjan. Detta ger en bättre utvärdering av mindre behandlingsserier än om sådana utvärderas utan en modell, eftersom modellen justerar för eventuell bias och slumpvariation.

Idealtiskt, för att en prediktionsmodell skall anses tillförlitlig bör den genomgå följande tre steg: 1) konstruktion, 2) validering och 3) utvärdering av klinisk effekt om modellen lett till förändrad strategi. De flesta publicerade modeller saknar steg 2 och 3. Några modeller, som Templetons tidiga modell från 90-talet (1) har genomgått extern validering (2-6) på andra kliniker, vilket lett till stora justeringar av modellen, delvis pga de allmänt förbättrade IVF-resultaten. Nyligen validerades McLernonmodellerna (7), baserade på ett nationellt brittiskt material, i en holländsk multicenterstudie. Modellerna inkluderar dels en basal modell, dels en modell efter första OPU (ovum pick up), bägge med syftet att predicera kumulativt resultat för friska och frysta embryon. Valideringen uppfattas som framgångsrik efter viss justering, med god kalibrering och AUC-värden mellan 0,62 och 0,72 (8). En holländsk grupp (van Loendersloot)(3) har publicerat modeller för embryorankning dag tre och en full prognosmodell med senare validering på annan klinik. I Sverige har en

modell med huvudsyftet att välja SET (singel embryo transfer) mot DET (dubbel embryo transfer) med utfallet klinisk graviditet och låg duplexfrekvens genomgått alla tre stegen, d.v.s. inklusive en ändrad klinisk strategi (9).

Genomgående tenderar modeller skapade från stora nationella data att omfatta relativt få testade variabler, givet problemet med samordning av variabeldefinitioner mellan kliniker (1, 7, 10). Några få signifikanta variabler dominerar i dessa studier: kvinnans ålder, antalet ägg vid OPU och infertilitetsduration. Den sannolikt viktigaste variabeln, embryoscore, saknas i dessa nationella studier, vilket bidrar till den lägre säkerheten. Några kliniks specifika studier med väldefinierad embryoscore finns, både för kort (11, 12) och lång odling (13), vilka ökar den prognostiska potentialen av modellen, och understryker att framtida modeller bör inkludera en enhetlig embryoscore.

Prognosmodeller med väl definierade variabler bidrar också till att kunskapen om avgörande faktorer bakom human fortplantning kartläggs. Kunskapen om balansen mellan embryo – och uterusfaktorn ökar (14). Vidare kan faktorer som tidigare tillmätts stor betydelse omvärderas eller avskrivs.

Nyligen visades i en stor svensk studie, som inkluderade drygt 8500 oselektade IVF-cykler med konsekvent transfer av ett embryo, att av 100 inkluderade basala variabler var bara sju oberoende signifikanta för chans till levande fött barn efter IVF: kvinnans ålder, äggstocks känslighet (antal ägg per given FSH-dos; ett mått på funktionell ovarialreserv), embryoscore, behandlingshistorik (tidigare IVF-graviditeter/antal tidigare IVF-försök), endometriets tjocklek, infertilitetsdiagnos och kvinnans kroppslängd (15).

Kvinnans ålder är den mest etablerade prognostiska faktorn och också den som har störst betydelse. Orsaken till denna åldersinverkan är i huvudsak samvariationen med minskningen av mängden euploida oocyter (16) och chansen till ett genetiskt friskt embryo, medan data från äggdonation tydligt visar att endometriet normalt sett inte påverkas i samma

utsträckning med ökande ålder.

Att antalet ägg vid ägguttag – även det ett uttryck för ovarialreserv – har stor betydelse är välkänt. I en ofta citerad publikation där nationella resultat i Storbritannien analyserades inkluderades över 400 000 färska IVF-cykler och man undersökte sambandet mellan antal ägg och levande fött barn. "Live birth rate" steg successivt upp till ca 15 ägg vid ägguttag, planade sedan ut mellan 15 – 20 ägg för att sedan minska igen vid äggantal över 20 (17). Det senare kan möjligen ha endometriorsak; kraftig ovarialstimulering medför en icke-fysiologisk hormonsituation med höga östradiolnivåer vilket kan påverka endometriets receptivitet negativt (18). Fenomenet med försämrat utfall vid högt äggantal ser man inte om man istället för att bara inkludera endast färsk behandling även tar med utfall av följande återföringar av frysta och tinade embryon. I sådana analyser ser man istället att antalet levande födda barn ökar – eller möjligen planar av utan att minska – med tilltagande grad av ovarialsvar, d.v.s. antal ägg (19, 20).

Ett starkare samband mellan resultatet vid IVF och uttryck för ovarialreserv ser man i det som kallas äggstockskänslighet (ovarian sensitivity index, OSI), definierat som antal erhållna ägg per given dos FSH, vilket alltså även inrymmer graden av ovarialstimulering (15, 21). Denna faktor ingår i de svenska modellerna.

På den uterina sidan kan t.ex. missbildningar, Ashermans syndrom och myom påverka chansen att lyckas (se kapitel 7 om kirurgi (8). För endometrietjockleken noteras en viss tröskelleffekt på så sätt att den relativt lilla gruppen kvinnor med endometrietjocklek under sju mm har en sämre prognos, medan tjockleken i övrigt visar liten påverkan på resultaten (22). I de fall ett uttalat tunt endometrium framstår som tänkbar förklaring till utebliven graviditet saknas tyvärr specifik terapi.

I diagnosgruppen utmärker sig tubarfaktor med negativ effekt på resultaten (1, 10, 23-25). Intressant är att diagnoser som endometriosis och manlig faktor inte påverkar resultaten negativt (1, 10, 15, 24). För endometriosis-

diagnosen kan noteras att detta är fallet trots att förlängd nedreglering inte tillämpats i den stora svenska studien, något som annars föreslagits vid denna diagnos. För manlig faktor och spermievariabler tycks i allmänhet ICSI vara tillräckligt för att normalisera chansen till barn (15).

Tidigare graviditet efter naturlig konception, men framför allt efter IVF framstår som en viktig prognostisk faktor (1, 7, 10, 26), och kan delvis kompensera för den negativa effekten av tidigare misslyckade IVF.

Information om embryoscore, äggantal och given FSH-dos med mera har man tillgång till först efter genomförd behandling. På så vis skiljer sig prediktion utifrån basala data – som ålder, diagnos och ovarialreservmått – från den prediktion som kan ges i samband med embryotransfer eller inför upprepade behandling när man har tillgång till information från utförd(a) behandling(ar) (7, 8).

Även om förmågan att predicera chans till fött barn har visat begränsad säkerhet för det enskilda paret, d.v.s. diskriminering, finns flera modeller vilka kan ge en relativt hög säkerhet för differentiering mellan dålig och kraftig ovarialrespons på hormonstimulering, med AUC-värden kring 0,8 – 0,9. I sådana studier väljs två extremutfall, vilket ökar säkerheten i prediktionen, medan det fortsatt föreligger problem att predicera den dominerande mellangruppen, vilket förstås minskar det kliniska värdet av modellen (27). Under senare år har antalet publikationer med prognosmodeller med fokus på nya variabler ökat, såsom värdet av time-lapsemonitorering (28), spermievariabler för IUI etc.

Sammanfattningsvis bidrar en ökad tillgänglighet till stora mängder IVF-data till att prognosmodeller konstrueras i ökande omfattning, modeller vilka i nuläget ger modest diskriminering och information för det enskilda paret, men som ändå kan användas vid rådgivning till paret. Hittills har dock effekten av sådana modeller oftare, genom att uppvisa god kalibrering för prognos för grupper av patienter, bidragit till den behandlande enhetens förståelse för vilka faktorer som är av betydelse

och den inbördes rangordningen mellan dem. Givet den dominerande betydelsen av embryokvalitet för chansen till barn vid IVF är det troligt att förbättrade metoder för embryobedömning, som PGS (preimplantatorisk genetik screening), kommer att kunna ge en bättre diskriminering och därmed prediktion för det enskilda paret.

Modeller på nätet

Vissa prediktionsmodeller finns tillgängliga on-line.

En modell (2004) för spontan konception (29) som också har validerats kan nås via internet på <http://www.freya.nl/probability.php>.

Validerade modeller för prediktion av levande fött barn efter IVF-behandling och som bygger på stora nationella data (10, 30) kan nås på <http://www.ivfpredict.org> och <http://www.sart.org>.

FAKTARUTA

Faktorer som har signifikans vid IVF:

Kvinnans ålder

Embryoscore

Graviditetshistorik, behandlingshistorik

Ovarialreserv (logAFC, logAMH); äggantal vid äggtag, ovarialkänslighet

Tubarfaktor

Anatomi; vissa uterina missbildningar, Ashermans syndrom mm

Tunt endometrium

Faktorer som saknar signifikans/har obetydlig inverkan vid IVF:

Manlig faktor (om fertilisering vid ICSI)

Diagnos (förutom tubarfaktor), endometriosis

Referenser

1. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet*. 1996;348:1402-6.
2. Smeenk JM, Stolwijk AM, Kremer JA, et al. External validation of the templeton model for predicting success after IVF. *Hum Reprod*. 2000;15:1065-8.
3. van Loendersloot LL, van Wely M, Repping S, et al. Templeton prediction model underestimates IVF success in an external validation. *Reprod Biomed Online*. 2011;22:597-602.
4. Arvis P, Leher P, Guivarc'h-Leveque A. Simple adaptations to the Templeton model for IVF outcome prediction make it current and clinically useful. *Hum Reprod*. 2012;27:2971-8.
5. Rongieres C, Colella C, Leher P. To what extent does Anti-Mullerian Hormone contribute to a better prediction of live birth after IVF? *J Assist Reprod Genet*. 2015;32:37-43.
6. Smith AD, Tilling K, Lawlor DA, et al. External validation and calibration of IVFpredict: a national prospective cohort study of 130,960 in vitro fertilisation cycles. *PLoS One*. 2015;10:e0121357.
7. McLernon DJ, Steyerberg EW, Te Velde ER, et al. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of in vitro fertilisation: population based study of linked cycle data from 113 873 women. *BMJ*. 2016;355:i5735.
8. Leijdekkers JA, Eijkemans MJ, van Tilborg TC, et al. Predicting the cumulative chance of live birth over multiple complete cycles of in vitro fertilization: an external validation study. *Hum Reprod*. 2018;33:1684-95.
9. Vaegter KK, Berglund L, Tilly J, et al. Construction and validation of a prediction model to minimize twin rates at preserved high live birth rates after IVF. *Reprod Biomed Online*. 2019;38:22-9.
10. Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, pre-term delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles. *PLoS Med*. 2011;8:e1000386.
11. Holte J, Berglund L, Milton K, et al. Construction of an evidence-based integrated morphology cleavage embryo score for implantation potential of embryos scored and transferred on day 2 after oocyte retrieval. *Hum Reprod*. 2007;22:548-57.
12. Rhenman A, Berglund L, Brodin T, et al. Which set of embryo variables is most predictive for live birth? A prospective study in 6252 single embryo transfers to construct an embryo score for the ranking and selection of embryos. *Hum Reprod*. 2015;30:28-36.
13. Ahlstrom A, Westin C, Reimer E, et al. Trophoctoderm morphology: an important parameter for predicting live birth after single blastocyst transfer. *Hum Reprod*. 2011;26:3289-96.

14. Roberts SA, Hirst WM, Brison DR, et al. Embryo and uterine influences on IVF outcomes: an analysis of a UK multi-centre cohort. *Hum Reprod.* 2010;25:2792-802.
15. Vaegter KK, Lakic TG, Olovsson M, et al. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. *Fertil Steril.* 2017;107:641-8 e2.
16. Brodin T. Ovarian Reserve and Assisted Reproduction [dissertation]. Uppsala: Uppsala University; 2013.
17. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011;26:1768-74.
18. Simon C, Cano F, Valbuena D, et al. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod.* 1995; 10:2432-7.
19. Ji J, Liu Y, Tong XH, et al. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China. *Hum Reprod.* 2013;28:2728-34.
20. Magnusson A, Kallen K, Thurin-Kjellberg A, et al. The number of oocytes retrieved during IVF: a balance between efficacy and safety. *Hum Reprod.* 2018;33:58-64.
21. Huber M, Hadziosmanovic N, Berglund L, et al. Using the ovarian sensitivity index to define poor, normal, and high response after controlled ovarian hyperstimulation in the long gonadotropin-releasing hormone-agonist protocol: suggestions for a new principle to solve an old problem. *Fertil Steril.* 2013;100:1270-6.
22. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20:530-41.
23. Strandell A, Bergh C, Lundin K. Selection of patients suitable for one-embryo transfer may reduce the rate of multiple births by half without impairment of overall birth rates. *Hum Reprod.* 2000;15:2520-5.
24. Bhattacharya S, Maheshwari A, Mollison J. Factors associated with failed treatment: an analysis of 121,744 women embarking on their first IVF cycles. *PLoS One.* 2013;8:e82249.
25. Dhillon RK, McLernon DJ, Smith PP, et al. Predicting the chance of live birth for women undergoing IVF: a novel pretreatment counselling tool. *Hum Reprod.* 2016;31:84-92.
26. van Loendersloot LL, van Wely M, Repping S, et al. Individualized decision-making in IVF: calculating the chances of pregnancy. *Hum Reprod.* 2013;28:2972-80.
27. Scheinhardt MO, Lerman T, König IR, et al. Performance of prognostic modelling of high and low ovarian response to ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod.* 2018.
28. Petersen BM, Boel M, Montag M, et al. Development of a generally applicable morphokinetic algorithm capable of predicting the implantation potential of embryos transferred on Day 3. *Hum Reprod.* 2016;31:2231-44.
29. Hunault CC, Habbema JD, Eijkemans MJ, et al. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod.* 2004;19:2019-26.
30. Luke B, Brown MB, Wantman E, et al. A prediction model for live birth and multiple births within the first three cycles of assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2014;102:744-52.

16. Komplikationer vid IVF-behandling

Fotios Sergionitis och Ann Thurin-Kjellberg

Data avseende komplikationer i samband med IVF-behandling är mest baserade på registerstudier och fallbeskrivningar där man rapporterar incidensen av komplikationer samt beskrivning av allvarliga fall. Komplikationer kan vara relaterade till hormonstimulering, äggaspiration eller till graviditet efter IVF. Nationella Kvalitetsregistret för assisterad befruktning (Q-IVF), som infördes 2007, har börjat rapportera komplikationer i samband med IVF sedan 2014. Den vanligaste komplikationen är överstimuleringssyndrom men övriga komplikationer som blödning, infektion, trombos kan förekomma (1).

Ovariellt överstimuleringssyndrom (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Ovariellt överstimuleringssyndrom är en ovanlig men potentiell allvarlig komplikation som är kopplad till hormonstimulering i samband med IVF-behandling och förekommer under lutealfas eller tidig graviditet (2).

Patofysiologi

OHSS är, i de flesta fall, kopplad till stimuleringseffekten av hCG eller LH till ovarier efter gonadotropinstimulering som leder till produktion av vasoaktiva produkter. Grundmekanismen för syndromet är en ökning av kapillär permeabilitet som leder till extravasering av vätska från blodbanan till det interstiella rummet. Detta kan resultera i hypovolemi och hyponatremi samt vätskesamling i buken och ibland i pleura eller pericard.

Protrombotisk effekt förekommer också, initierad av proinflammatoriska produkter (2,3,4).

VEGF (vascular endothelial growth factor), som är en tillväxtfaktor för angiogenesen, spelar en nyckelroll i utveckling av syndromet. VEGF medierar den kapillära permeabiliteten vid OHSS som respons av hCG och hCG ökar VEGF produktion från granulosa-cellerna. VEGF- och hCG-nivåerna är positivt korrelerade till syndromets allvarlighetsgrad (4,5). Andra vasoaktiva substanser som har kopplats till utveckling av OHSS inkluderar interleukin-6, interleukin-1b, angiotensin II, renin-angiotensin systemet, insulin-growth factor 1 och transforming growth factor b (4,5).

Morbiditet, i samband med allvarligt OHSS, kan manifestera sig som trombos, adnextorsion, njur- och leversvikt, DIC (disseminated intravascular coagulation) eller ARDS (acute respiratory distress syndrome). Mortalitet i samband med OHSS är mycket sällsynt.

Incidens

Milda former av OHSS är relativt vanliga och kan, beroende på definitionen, förekomma i upp till en tredjedel av IVF-behandlingar. Den kombinerade incidensen av måttlig och allvarlig OHSS varierar mellan 3,1-8 procent (6). Enligt uppgifter från 25 länder i den senaste ESHRE IVF-rapporten (7), beräknades incidensen av allvarlig OHSS till 0,4 procent (för år 2013). Incidensen varierade mellan 0-1,4 procent.

I sällsynta fall kan OHSS förekomma i samband med monofollikulär stimulering med

klomifen, letrozol eller lågdosgonadotropiner. Ytterst sällan kan OHSS förekomma utan stimulering i samband med spontan graviditet (3).

Tidigt och sent debuterande OHSS

OHSS kan klassificeras i två kategorier avseende debut av syndromet i samband med IVF-behandling. Tidig debuterande OHSS förekommer inom tio dagar efter HCG injektion och är kopplad till ökad ovarialrespons vid gonadotropinstimuleringen. Sent debuterande OHSS uppkommer mer än tio dagar efter hCG injektionen och är kopplad till hCG producerat av trofoblasterna i en tidig graviditet (2,4). Sent debuterande OHSS är ofta av längre duration och allvarligare än tidigt debuterande OHSS (3, 8).

Klassificering av OHSS

Klassificering av OHSS avseende allvarighetsgrad infördes först 1967. Sedan dess har flera klassifikationer föreslagits. Ovariestorlek korrelerar inte direkt med allvarlighetsgrad av OHSS (3)

Den senaste klassifikationen enligt RCOG (3) är följande:

Mild OHSS:

- Bukspänning
- Lindrig buksmärta
- Ovariestorlek < 8 cm

Måttlig OHSS:

- Måttlig buksmärta
- Illamående, kräkningar
- Ultraljudsverifierad förekomst av ascites

Allvarlig OHSS

- Klinisk ascites
- Hydrothorax
- Oliguri (<300ml/dag eller <30 ml/timma)
- Hemokoncentration (EVF >45 procent)
- Hyponatremi (Natrium < 135 mmol/l)
- Hypo-osmolaritet (osmolaritet < 282 mOsm/kg)
- Hyperkalemi (Kalium >5 mmol/L)
- Hypoproteinemi (Albumin <35 g/l)

Kritisk OHSS

- Uttalad ascites
- Uttalad hydrothorax
- EVF >55 procent
- Uttalad leukocytos (LPK >25000/ml)
- Oliguri/anuri
- Tromboembolism
- Acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Riskfaktorer

Risken för OHSS ska alltid utvärderas innan IVF-behandlingsstart. Det finns flera riskfaktorer som har associerats till OHSS: (5,6)

Patientfaktorer

- Ålder <30 år (NICE) eller <35år (ASRM)
- Lågt BMI
- Polycystiskt ovariesyndrom (polycystic ovarian syndrome- PCOS)
- AMH > 3, 4 ng/ml
- Antral follicle count (AFC) ≥24

Stimuleringsfaktorer

- Höga östradiolnivåer (över 9000 pmol/l på stimuleringsdag sex)
- Snabbt stigande östradiolnivåer (>75 procent på två dagar)
- Högt antal och storlek av växande folliklar under stimulering
- Administrering av hCG-injektion vid ovulation
- ≥20 oocyter i utbyte vid follikelaspisation
- Användning av hCG-injektion i lutealfas
- Flerbörd

Förebyggande åtgärder för att minska risken för OHSS

Flera faktorer kan vara viktiga för att minska risken för överstimuleringsyndrom.

Det finns ingen evidens som tyder på skillnad i OHSS risk vid användning av hMG jämfört med rekombinant eller urinderiverat FSH (6).

Individualiserad startdos av gonadotropinstimuleringen med tät monitorering samt eventuell minskning av dosen kan minska risken för OHSS (9).

Användning av antagonistprotokoll minskar risken för överstimuleringsyndrom utan att påverka graviditetsresultat (10,11).

Antagonistprotokoll ger också möjlighet till GnRH-agonist för ovulationsinduktion istället för hCG. Detta, i kombination med elektiv nedfrysning av samtliga embryon, reducerar risken till OHSS till mycket låg nivå (9).

Elektiv nedfrysning av samtliga embryon kan övervägas vid fall med risk för måttlig eller allvarlig OHSS (6,9).

Coasting används vid agonistprotokoll och definieras som avstående av gonadotropinstimulering några dagar innan ovulationsinduktion vid IVF-behandling, tills östradiolnivåerna sjunkit tillräckligt så att ovulationsinduktion med hCG injektion kan övervägas. Det har antagits leda till minskning av måttlig eller allvarlig OHSS, men tillräcklig evidens saknas (6,12).

Dopaminagonister såsom kabergolin och bromokriptin tycks reducera produktion av VEGF, och därmed minska den kapillära permeabiliteten och således förebygga OHSS. Det har i vissa studier rapporterats en minskning av incidensen allvarlig OHSS efter behandling med kabergolin med start vid hCG injektion och/eller follikelaspiration. Det behövs dock mer evidens avseende effekten av dopaminagonister. Mycket få data finns avseende effekten av bromokriptin (5,6,11). Metformin tycks minska hyperinsulinemi hos patienter med PCOS och även reducera produktion av VEGF (9). Det har använts som förebyggande mot OHSS med bra effekt. Doser som har använts varierar från 500 mg x 3 till 850 mg x 3 (13). Progesteron för lutealfasstöd minskar risken för OHSS jämfört med hCG injektioner (6, 11). Det finns ingen vetenskaplig evidens för att profylaktisk intravenös administration av albumin kan reducera incidensen av OHSS (9).

Behandling av OHSS

Poliklinisk handläggning

OHSS är ett hypovolemiskt tillstånd med hyponatremi och behandlingen är mest symp-

tomatisk. Alla fall av mild OHSS och flertalet av måttlig OHSS kan handläggas polikliniskt.

Smärtlindring i form av paracetamol rekommenderas. NSAID bör undvikas på grund av risk för försämrad njurfunktion hos patienter med OHSS. Patienter ska bara dricka när de upplever törstkänsla. Minst en liter vätska per dag rekommenderas.

Fysisk ansträngning och samlag bör undvikas på grund av risk för blödning och torsion av ovarierna.

Sjukskrivning kan övervägas vid behov.

Provtagning kompletterar den kliniska undersökningen. Laboratorieprover som rekommenderas omfattar Hb, EVF, LPK, TPK, CRP, albumin, kreatinin, elektrolyter, leverstatus och ev. koagulationsprover.

Polikliniska fall med måttlig OHSS kan följas upp med återbesök varannan dag. Patienter rekommenderas kontakta kliniken vid ökad bukspänning och smärta, andningssvårigheter, takykardi eller hypotension, nedsatt urinproduktion (mindre än 1000 ml/dygn), viktuppgång eller ökat bukomfång. Dessa symptom bör initiera tätare kontroller eller inläggning.

Trombosprofylax med lågmolekylärt heparin bör övervägas och ges på vida indikationer, särskilt om patienten har fått embryotransfer och kan vara gravid.

I vissa fall kan poliklinisk transvaginal eller transabdominell ascitestappning övervägas för symptomlindring. Detta kan kombineras med poliklinisk intravenös väsketillförsel med kristalloider (NaCl, Glukos) (3,5).

Inläggningsfall

Inläggning är motiverad vid otillräcklig smärtlindring, uttalat illamående som motverkar adekvat vätskeintag, tecken till försämring av OHSS under poliklinisk monitorering och vid kritisk OHSS.

Daglig kontroll av vikt och bukomfång bör övervägas samt dagliga kontroller av laboratorieprover. Vätskeintag och urinproduktion ska kontrolleras.

Intravenös väsketillförsel med kristalloida lösningar (NaCl, Glukos) bör övervägas. Hyponatremi bör korrigeras med extra tillägg

av natrium. Total vätsketillförsel bör uppgå till 2-3 liter/dygn, inklusive dryck. Urinproduktion under 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 i minst tio dagar även om patienten dessförinnan blir utskriven eller t.o.m. tolv graviditetsveckor om patienten är gravid.

Har patienten dyspné och nedsatt andningsljud/perkutorisk dämpning ska lungröntgen göras. Pleuravätska är inte ovanligt vid allvarliga fall av OHSS. Vid misstanke om lungemboli eller hydroperikardium görs spiral CT/ultrajud hjärta samt EKG. Tromboser ses vid OHSS även i övre delen av kroppen, t.ex. vena jugularis.

Flertalet patienter behöver symptomlin-dring med ascitestappning en eller flera gånger transvaginalt eller med kvarliggande dräna-ge transabdominellt. Föreligger persisterande hemokcentration och intorkning samt sjunkande s-albuminnivåer hos patienter med allvarlig OHSS kan de behöva intravenös albumininfusion. Det är dock tveksamt om albumin är bättre än kristalloida lösningar (14). 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).

Hormonstimuleringen

Lokala reaktioner i form av irritation, rodnad, svullnad och blåmärke är vanliga biverkningar i samband med gonadotropin- och ovulationsstimulering (14). Svårare allergiska reaktioner är sällsynta. Huvudvärk och ovarialcystor kan förekomma.

Adnextorsion

Under hormonstimuleringen inför en IVF-behandling kan ovarierna förstöras två till fem gånger sin normala storlek och ovarialförstorningen ökar risken för torsion. Adnextorsion

kan presentera sig med plötslig och kraftig buksmärta i kombination med illamående och/eller kräkningar. Torsionsrisken efter IVF-behandling ökar vid förekomst av OHSS eller graviditet. Andra riskfaktorer kan vara tidigare adnextorsion och adherenser i buken (15). Torsionsincidensen efter IVF varierar mellan 0,08 procent till 0,22 procent (16-19). I en studie har dock rapporterats torsionsfrekvens efter IVF upp till 2,3 procent för icke gravida och 16 procent för gravida med OHSS (20). Vid sällsynta fall kan adnextorsion förekomma innan follkellaspilation. I så fall kan fertilitetsresultatet påverkas hos oocyter från det torkverade ovariet (15). Behandlingen av torsion är detorkivering av ovariet via laparoskopi eller laparotomi.

Övriga risker

Det finns idag inga belägg för ökad cancerrisk efter hormonstimulering och/eller IVF behandling (21,22). Det finns inte heller någon ökad risk för tidigare menopaus efter ovarialstimuleringar och IVF. Ett lågt ovarial-svar efter IVF-behandling kan dock vara en prediktor för förekomst av tidig menopaus (23).

Follkelaspilation

Äggaspilationen utförs i regeln 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 (24). Ofta läggs även lokalanalgesi i vaginaltoppen. Riskerna är framförallt relaterade till att sederingen blir för djup med effekter som hypoventilation, hypoxi, hjärtarytmi och aspiration.

Olika varianter av "conscious sedation" med eller utan lokal anestesi samt generell anestesi har rapporterats i litteraturen (25). De flesta patienter tolererar ingreppen väl och inläggning på grund av smärta efter ingreppet är

ovanligt (25-27).

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 ovanlig. Från registerstudier har man konstaterat att frekvensen av allvarliga komplikationer vid äggaspiration totalt sett är mindre än en procent (16,18). Även om proceduren utförs korrekt förekommer dock komplikationer med accidentell punktion av tarm, uretär eller iliackärl. 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.

Blödning

Intra-abdominell blödning som en följd av follikelpunktionen eller punktion av ett ovarialt kärl har i retrospektiva studier rapporterats inträffa i varierande incidens mellan 0,04-0,35 procent (18, 27-30). Det finns dock studier med fallserier som inte rapporterar några fall av intra-abdominella blödningar (16, 19, 26, 31). I en genomgång av data från 26 europeiska länder år 2013 rapporterades en incidens på ca 0,2 procent av blödningar efter follikelaspiration (7). En intra-abdominell blödning kan i allmänhet visualiseras med vaginalt ultraljud som en vätskesamling i fossa douglasi. Förekomst av turbulerande rörelser i vätskesamlingen kan tyda på aktiv blödning. I sådana fall bör patienten stanna för observation. Ny ultraljudskontroll rekommenderas några timmar efter follikelaspirationen (30). Nitio procent av fallen med intra-abdominell blödning inträffar inom de första 24 timmarna (32). Riskfaktorer som rapporterats är koagulationsdefekter (18, 32) och PCOS (29) men litteraturen är begränsad.

Behandling innefattar laporoskopi eller laparotomi för hemostas och ev. dränering. Viktigt för att minska risken är att begränsa antalet punktioner i ovariet.

En mindre allvarlig, vanligare komplikation, är blödning från punktionsställen i vagi-

nalväggen som har rapporterats i 0,5- 8,6 procent (26,28,33). Det behandlas effektivt med kompression under några minuter, men blodstillning med diatermi, inläggning av vaginal tamponad under ett par timmar eller suturing kan i sällsynta fall behövas.

I en genomgång av data från 26 europeiska länder år 2013 rapporteras en incidens 0,17 procent på blödningar efter follikelaspiration (7).

Infektion

Postoperativ infektion och/eller abscessutveckling i lilla bäckenet efter follikelaspiration har rapporterats i en incidens på 0-1,3 procent (16,26,28,31,34) med eller utan antibiotikaproylax. ESHRE har rapporterat en incidens 0,017 procent år 2013 (7). Det finns ingen konsensus i litteraturen om behov av antibiotikaproylax. Riskfaktorer för utveckling av postoperativ infektion är förekomst av endometriom och tidigare infektioner i lilla bäckenet samt adherenser i lilla bäckenet och tidigare bäckenkirurgi (33,34).

I Sverige ger man ibland antibiotikaproylax till patienter med ökad infektionsrisk såsom vid förekomst av endometriom och tidigare bäckeninfektion.

Förebyggande åtgärder innefattar sterila förhållanden vid follikelaspiration och preoperativ vaginaltvätt med steril koksaltlösning. Klorhexidinsprit och jodhaltiga lösningar ska inte användas p.g.a. risken för kontamination och toxisk påverkan på oocyterna. Viktigt för förebyggande av infektioner är att punktera ovarier så få gånger som möjligt samt att undvika att punktera eventuella endometriom.

En infektion kan ge kliniska symptom inom ett par dagar efter äggaspirationen, medan klinisk manifestation av en abscess i lilla bäckenet kan dröja flera veckor efter ingreppet. Kliniska symptom är buksmärta och feber. Leukocytos och ökade CRP-nivåer förekommer. Initial behandling är intravenösa antibiotika. Vid förekomst av abscess kan dränering behövas och laparoskopi eller laparotomi för excision av den infekterade vävnaden (33).

Övriga komplikationer

Follikelaspisation är en relativt säker procedur men även om den utförs korrekt kan det leda till accidentell punktion av tarm, blåsa, uretär eller iliaca kärl. Endast enstaka fall har rapporterats i litteraturen.

Tarmpunktion kan vara underrapporterad eftersom sådana fall kan läka ut spontant (26). Punktion av appendix har rapporterats förekomma efter follikelaspisation (16, 35). Uretärskada efter follikelaspisation kan vara svår att diagnostisera och kan leda till en uretero-vaginal fistel (26,36).

Trombos efter IVF-behandling

Tromboembolism kan vara en svår komplikation efter IVF-behandling och är ofta kopplat till förekomst av OHSS. En svensk registerstudie visade att OHSS innebär en 100-gångs högre risk för trombos vid graviditet i första trimestern (37,38).

Graviditet efter IVF-behandling är också en riskfaktor för trombos. Tromboemboliska episoder är oftare venösa än arteriella. Djup venös trombos efter IVF kan, förutom i nedre extremiteter, förekomma på mer ovanliga ställen såsom övre extremiteter, hals och i huvudvenen (2,39).

Referenser

1. Årsrapport 2015 Q-IVF
2. Delvigne A, Rosenberg S, Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update*. 2003;9(1):77-96
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), Green Top Guideline No 5, 2016
4. Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, Coddington CC, Schwartz LB, Gordon K, Frattarelli JL, Tarlatzis BC, Fatemi HM, Lutjen P, Stegmann BJ. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum Reprod*. 2016 Sep;31(9):1997-2004.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. 2016 Dec; 106(7):1634-1647
6. Fertility. NICE Clinical Guideline, RCOG Press February 2013.pp331-333
7. European IVF-monitoring Consortium (EIM); European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Wyns C, Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2017 Oct 1;32(10):1957-1973
8. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, Devroey P. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod*. 2005 Mar;20(3):636-41.
9. Farquhar C, Marjoribanks J, Brown J, Fauser BCJM, Lethaby A, Mourad S, Rebar R, Showell M, van der Poel S. Management of ovarian stimulation for IVF: narrative review of evidence provided for World Health Organization guidance. *Reprod Biomed Online*. 2017 Jul;35(1):3-16.
10. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FS, 2016. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. (4), CD001750
11. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 23;1:CD012110
12. Hassan, R., D'Angelo, A., Amso, N.N., 2017. Coasting (withholdinggonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev*. (5), CD002811.
13. Tso, L.O., Costello, M.F., Albuquerque, L.E.T., Andriolo, R.B., Macedo, C.R., 2014. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev*. (11), CD006105.
14. Serour GI, Aboulghar M, Mansour R, Sattar MA, Amin Y, Aboulghar H. Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. *Fertil Steril* 1998;70:638-42
15. Smith LP, Oskowitz SP, Barrett B, Bayer SR. IVF and embryo development subsequent to ovarian torsion occurring during the resumption of meiosis. *Reproductive BioMedicine Online* (2010) 21, 418-421
16. Roest, J., Mous, H.V.H., Zeilmaker, G.H., Verhoeff, A., 1996. The incidence of major clinical complications in a Dutch transport IVF programme. *Hum. Reprod. Update* 2, 345-353
17. Gorkemli, H., Camus, M., Clasen, K., 2002. Adnexal torsion after gonadotrophin ovulation induction for IVF or ICSI and its conservative treatment. *Arch. Gynecol. Obst.* 267, 4-6

18. Govaerts, I., Devreker, F., Delbaere, A., Revelard, P., Englert, Y., 1998. Short-term medical complications of 1500 oocyte retrievals for in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 77, 239–243.
19. Maxwell, K.N., Cholt, I.N., Rosenwaks, Z., 2008. The incidence of both serious and minor complications in young women undergoing oocyte donation. *Fertil. Steril.* 90, 2165–2171.
20. Mashiah et al. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1990;53:76-80
21. Källén B, Finnström O, Lindam A, et al. Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2011;26(1):253-258
22. Siristatidis C, Sergeantanis T N, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer. A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19(2):105-23
23. de Boer EJ1, den Tonkelaar I, te Velde ER, Burger CW, van Leeuwen FE; OMEGA-project group. Increased risk of early menopausal transition and natural menopause after poor response at first IVF treatment. *Hum Reprod.* 2003 Jul;18(7):1544-52
24. 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;442:182-194
25. Kwan I, Bhattacharya S, Knox F, McNeil A. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1)
26. Ludwig AK, Glawatz M, Greisinger 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
27. Bodri, D., Guillén, J.J., Polo, A., Trullenque, M., Esteve, C., Coll, O., 2008. Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4052 oocyte donor cycles. *Reprod. Biomed. Online* 17, 237–243
28. Bennett, S.J., Waterstone, J.J., Cheng, W.C., Parsons, J., 1993. Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures. *J. Assist. Reprod. Genet.* 10, 72–77
29. Liberty, G., Hyman, J.H., Eldar-Geva, T., Latinsky, B., Gal, M., Margalioth, E.J., 2010. Ovarian hemorrhage after transvaginal ultrasonographically guided oocyte aspiration: a potentially catastrophic and not so rare complication among lean patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 93, 874–879
30. Aragona, C., Mohamed, M.A., Espinola, M.S., 2011. Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval in 7098 IVF cycles. *Fertil. Steril.* 95, 293–294.
31. Tureck RW, Garcia CR, Blasco L et al. Perioperative complications arising after transvaginal oocyte retrieval. *Obstet Gynecol* 1993; 81(4): 590–593
32. Nouri K , Walch K , Promberger R , Kurz C, Tempfeler CB, Ott J. Severe haematoperitoneum caused by ovarian bleeding after transvaginal oocyte retrieval:
A retrospective analysis and systematic literature review. *Reproductive BioMedicine Online* (2014) 29, 699–707
33. Vloeberghs V, Peeraer K, Pexsters A, D’Hooghe T. Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2009 Oct;23(5):691-709
34. Dicker, D., Ashkenazi, J., Feldberg, D., Levy, T., Dekel, A., BenRafael, Z., 1993. Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil. Steril.* 59, 1313–1315
35. Akman MA, Katz E, Damewood MD et al. Case report: perforated appendicitis and ectopic pregnancy following in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 3325–3326.
36. von Eye Corleta H, Moretto M, D’Avila AM, et al. Case Report: Immediate ureterovaginal fistula secondary to oocyte retrieval – a case report. *Fertil Steril* 2008; 90(5): 2006
37. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):95-100
38. Trombosprofylax vid IVF, 2013 SFOG-riktlinje Hem-ARG och Fert-ARG
39. Chan WS, Ginsberg JS. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the ‘ART’ behind the clot. *J Thromb Haemost.* 2006 Aug; 4(8):1673-7

17. Insemination med makespermier

Arthur Aanesen och Carolina Tristen

Intrauterin insemination (IUI) med eller utan ovulationsstimulering kan vara lämplig behandling för par med oförklarad barnlöshet, lätt manlig faktor, med endast mindre avvikelser i spermaprovet och i vissa fall av sexuell dysfunktion (1). Gruppen oförklarad infertila har en god prognos även utan intervention (2) och studier visar att expektans kan vara ett alternativ till IUI i stimulerad cykel (3), (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. Den känslomässiga påfrestning som det kan innebära att inte bli gravid måste också beaktas när man fattar beslut om behandlingstyp. Principen för IUI som behandling är att optimera tidpunkten för spermier att nå fram till ägget. Spermapreparation inför insemination kan reducera eller eliminera smittrisen för horisontell smitta från man till kvinna hos par där mannen är bärare av t.ex. HIV eller hepatit C. Hepatit B virus kan integreras i spermierna och spermi-preparation inför IUI/ICSI kan därför inte eliminera smittrisen från män smittade av Hepatit B (4).

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 informa-

tionen 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 progesteronnivåer.

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 fem procent 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 (5). PCT bör inte ingå i rutinutredningen av ofrivillig barnlöshet på grund av sitt låga prediktiva värde (6).

Det finns vissa tillstånd där en cervixfaktor ter sig uppenbar, såsom hos kvinnor som är trakelektomerade eller har postinfektiösa förändringar. Dokumentationen av IUI som behandlingsform för dessa patientgrupper är sporadisk och inga systematiska studier finns tillgängliga.

Insemination och oförklarad infertilitet

Andelen par med diagnosen oförklarad infertilitet varierar mellan åtta och 28 procent i olika studier (6).

Ett flertal RCT-studier har publicerats där IUI har studerats med och utan tillägg av ovariell hyperstimulering, i syfte att uppnå bättre ägglossning. En metaanalys från 2016 delade in de RCT-studier, som var tillräckligt stora för att kunna ge riktlinjer för behandling i följande grupper (3):

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

En uppdatering av litteraturen visar att insemination i stimulerad cykel inte ger fler graviditeter jämfört med TI (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

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 överstimuleringsyndrom (OHSS) måste dock beaktas.

Anti-östrogener (klomifencitrat /tamoxifen) vs gonadotropiner

En separat studie av fem RCT-studier som jämförde stimulering med anti-östrogener mot gonadotropiner inför IUI genomfördes i samband med publikationen av Clinical Guidelines (6). 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 pro-

cent 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-studier visar framför allt en brist på studier med tillfredsställande design och power (7). 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 [8], (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 guideliners har publicerats med rekommendationen att par med mild manlig faktor bör erbjudas upp till sex inseminationscykler. Pga risken för flerbörd rekommenderades att avstå från ovarialstimulering i samband med inseminationerna (6).

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 guideliners med stöd i fem studier rekommenderade insemination kombinerad med gonadotropinstimulering för denna patientgrupp (6), (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Spermiepreparation

Spermiepreparationstekniker inför assisterad befruktning syftar till att separera spermier med normal form och rörlighet från sädesvätskan.

Vita blodkroppar, döda spermier och bak-

terier 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 används så kallad swim up-preparation. Centrifugering genom gradienter och filtreringstekniker är andra metoder som används. En systematisk genomgång av studier med olika separationstekniker publicerades 2007 (9). Få RCT-studier 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-studier jämfördes en eller två inseminationer i samma cykel. Ingen skillnad i graviditetsfrekvens kunde påvisas (6) (starkt vetenskapligt underlag). I de senast publicerade metaanalyserna från 2017 och 2009 drogs slutsatsen att dubbla inseminationer i samma cykel inte ger ökad chans till graviditet eller barn (10, 11).

Det finns i dagsläget ingen anledning att rekommendera ändrad klinisk praxis från en till två inseminationer i samma cykel.

Val av kateter och inseminationsvolym

En systematisk genomgång av RCT-studier som jämförde styva inseminationskatetrar med mjuka genomfördes 2006 (12). Patientens 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 fyra ml. En metaanalys har

inte kunnat ge vägledning avseende val av behandlingsmetod, IUI eller tubargenomspolning. (13).

FAKTARUTA

- *Intrauterin insemination* kan vara lämplig som behandlingsform för par med oförklarad barnlöshet, mild manlig faktor eller sexuell dysfunktion
- För par med oförklarad barnlöshet ger litteraturen i dagsläget inte stöd för att intrauterin insemination är mer effektivt än samlag vid optimal tidpunkt i stimulerad cykel
- Insemination i kombination med hormonstimulering är mer effektivt än enbart insemination
- Studier har inte visat skillnader avseende andelen födda barn mellan grupper behandlade med anti-östrogener och gonadotropiner i kombination med insemination
- Intrauterin insemination i kombination med ovarialstimulering kan öka graviditetschansen för gruppen infertila par med mild manlig faktor
- Intrauterin insemination i kombination med gonadotropinstimulering kan öka graviditetschanserna för patienter med endometrios
- Litteraturen ger i dagsläget inte stöd för att två inseminationer i samma cykel, jämfört med en insemination, ger ökad chans till barn

Referenser

1. Trofimenko, V. and J.M. Hotaling, Fertility treatment in spinal cord injury and other neurologic disease. *Transl Androl Urol.* 2016;5:102-16.
2. Custers, I.M, et al. Long-term outcome in couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis initially randomized between expectant management and immediate treatment. *Hum Reprod.* 2012;27:444-50.
3. Veltman-Verhulst, S.M, et al. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD001838.
4. Vitorino, R.L, et al. Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive. *Fertil Steril.* 2011;95:1684-90.
5. Helmerhorst, F.M, et al. Intra-uterine insemination versus timed intercourse for cervical hostility in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:CD002809.
6. *in Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems.* 2013: London.
7. Ombelet, W, et al. Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2014;28:300-9.
8. Bendsdorp, A.J, et al. Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD000360.
9. Boomsma, C.M, et al. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD004507.
10. Arab-Zozani, M. and C.O. Nastri, Single versus double intrauterine insemination (IUI) for pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;215:75-84.
11. Polyzos, N.P., et al., Double versus single intrauterine insemination for unexplained infertility: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril.* 2010;94:1261-6.
12. Abou-Setta, A.M, et al. Intrauterine insemination catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2006;21:1961-7.
13. 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:CD001502.

18. Behandling vid manlig infertilitet

Göran Westlander och Claes Gottlieb

Spermaprovet ger en viss uppfattning om mannens befruktningsförmåga, men en säker korrelation mellan de olika analyserade parametrarna i spermaprovet och möjligheten att få ett biologiskt barn finns inte (1). Möjligen korrelerar totalantalet spermier i ejakulatet till "time to pregnancy" (2). Analysmetoden bygger på en till dels subjektiv bedömning i ljusmikroskop varför inter- och intralaboratorievariationerna kan vara stora. Variationen mellan olika ejakulat från en och samme man kan vara stor (3). Gränsvärden i WHO-manualens normalvärdestabell utgör femte percentilen hos en grupp fertila män. Vid avvikelser i spermaprovet kan orsaken ofta inte påvisas.

Spermaprovets innehåll av spermier med DNA-fragmentering kan undersökas med t ex "Sperm Chromatine Structure Assay". Resultatet anges i "DNA Fragmentation Index" (DFI). Ju fler avvikelser i spermaprovet, desto fler spermier med hög DNA-fragmenteringsgrad upptäcks. Högt DFI samvarierar i viss mån med spermieanalysens resultat (4), men resultatet av DNA-fragmenteringsanalys har tidigare inte säkert visat sig korrelera med chansen för spontangraviditet eller till utfallet vid IVF/ICSI (5). En nyare studie visar möjligen bättre graviditetsutfall med ICSI jämfört med IVF i fall med högt DFI (6). Analysen görs inte rutinemässigt och mer data samt större studier 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 så kallade AZF(azoospermifaktor)-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. Total avsaknad av de två förra (AZFa och AZFb) regionerna är sannolikt inte förenlig med spermieproduktion och analysen kan därför användas i prediktivt syfte. Vid deletioner i AZFc kan ofta spermatogenes förekomma och spermier kan då utvinnas för ICSI (intracytoplasmatisk spermieinjektion) med TESA/TESE (7,8). (testikulär spermie aspiration/testikulär spermie extraktion) Analys av Y-deletion görs därför framför allt vid azoospermi. Deletioner av klinisk betydelse ses mycket sällan hos män med spermiekoncentrationer över två miljoner /ml (7).

Karyotypering av mannen rekommenderas vid non-obstruktiv azoospermi (NOA) pga ökad risk för förekomst av kromosomavvikelser. Helt dominerande är könskromosomavvikelser (ex 47,XXY) vilket påträffas i upp mot 15 procent. Autosomala kromosomavvikelser (translokationer, inversioner) är mer sällsynta och förekommer endast i 1,5–2,0 procent av fall med NOA eller mycket lågt antal spermier i ejakulatet (krypto- grav oligo-zoospermi) (9,10). Gränsvärden för rekommenderad kromosomanalys vid lågt totalantal spermier i ejakulat diskuteras men ligger ofta kring under 1-10 miljoner. Totalantal spermier är mer tillförlitligt än spermiekoncentration (antal spermier/ml) då låga värden kan bero på att provet är utspädd.

Med kromosomavvikelser hos färre än två procent hos män med krypto/oligozoospermi kan indikation för kromosomanalys hos denna

grupp diskuteras. Analys bör alltid erbjudas men tas i samråd med patientparet efter att de informerats om risker och sannolikhet för kromosomal avvikelse. Resultatet av kromosom- eller Y-deletionsanalysen kan föranleda genetisk rådgivning inför assisterad befruktning eller förslag till alternativ såsom donatorinsemination eller adoption.

Vid obstruktiv azoospermi (se nedan) förekommer i hög frekvens CBAVD (Congenital Bilateral Avsaknad av Vas Deferens). Denna beror oftast på heterozygoti för en mutation i CFTR genen, som vid homozygoti är förenligt med cystisk fibros. Genetisk utredning av CFTR bör därför övervägas vid obstruktiv azoospermi av okänd genes eller då vas deferens ej säkert kan palperas intakt.

Vid uttalad oligozoospermi eller azoospermi kan nivådiagnostik genomföras med analys av FSH i serum. Ett högt FSH talar för en testikulär orsak, ett lågt FSH för pretestikulär orsak och ett normalt FSH för posttestikulär orsak till lågt spermieantal eller azoospermi.

Behandling av män med avvikelser i spermaprovet

Ändring av livsstilsfaktorer

Rökstopp. Rökning har visats leda till lägre spermieantal och försämrad spermie morfologi (11), en ökad risk för aneuploidi (12) och DNA-fragmentering i spermier. Konfirmerande studier finns dock inte och rökning har inte visats påverka "time to pregnancy" (13).

Kroppsviktsjustering. Ett högt BMI kan reducera spermaprovparametrar och fertilitet (14). Mekanismen kan vara en ökad temperatur i scrotum och hormonella förändringar som delvis tillskrivs högre östrogennivåer. (15).

Reducerad värmeexposition. Spermier 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 (16).

Förändring av omgivningsfaktorer. PCB, pesticider och vissa tungmetaller har visats ned-

sätta den manliga fertiliteten (17,18). Androgendopning kan leda till oligozoospermi och t.o.m. till azoospermi. Anamnes avseende androgenmissbruk ska alltid tas och vid misstanke om androgendoping 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 och möjligen ökar chansen något för spon-tan graviditet. (19,20)

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 två till tre gånger per vecka. Prediktiva faktorer för spermieproduktionen är testisvolym, BMI och grad av sekundär könsutveckling (21).

Antibiotikabehandling

Det har spekulerats huruvida behandling av infektion eller andra inflammatoriska tillstånd i mannens genitalia skulle kunna förbättra spermieutlösningen eller spermie motiliteten. 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.

Män med allmänmedicinska sjukdomar har i högre utsträckning patologiskt spermaprov än andra, varför män (22) med starkt avvikande spermaprov bör upplysas om detta och möjligen genomgå vidare utredning.

Låg totalmängd av spermier kan vara relaterad till en låg testosteronkoncentration i blodet och en testosteronbrist kan leda till ökad risk för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom och metabolt syndrom. (23). Testosteron i serum i kombination med SHBG bör mätas hos män med grav oligozoospermi och nonobstruktiv azoospermi för vägledning avseende behandling av fertiliteten och framtida hälsorisker (se även Svensk Andrologisk Förenings hemsida - vårdprogram).

Azoospermi

Azoospermi definieras som frånvaro av spermier i ejakulatet vid åtminstone två spermaprovsanalyser utförda efter standardprotokoll. Kontrollprov är av värde då man i fem procent kunnat påvisa spermier i sädesvätskan vid upprepad provtagning (oligozoospermi), (24).

Prevalens och klassifikation

Hos åtta procent av ofruktsamma män föreligger azoospermi vilket motsvarar en procent av den manliga befolkningen (24). 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 utförgångar) samt en dysfunktionell grupp orsakad av ejakulationsstörning eller retrograd ejakulation.

Orsaker till azoospermi

1. Pre-testikulär azoospermi
Hypogonadotrop hypogonadism
2. Testikulär azoospermi
 - kryptorkism
 - malign sjukdom; kirurgi, kemoterapi, strålbehandling
 - lokalt trauma
 - orkit

- kromosomavvikelse
- okänd genes

3. Post-testikulär azoospermi

A. Obstruktiv azoospermi

Kongenital; Cystisk Fibros, CBAVD
Förvärvad; 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 pulsalt.

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

Hypergonadotrop hypogonadism. Innebär nedsatt eller helt utebliven spermatogenes. Oftast höga serum nivåer av FSH men normalvärden förekommer (spermatogen mog-nadsstörning). LH nivåer ofta normala men ibland förhöjda (Klinefelters syndrom).

Retentio testis:

Prevalensen är en procent hos alla vuxna män. Tillståndet orsakar infertilitet i 50 procent av män med ensidigt och 75 procent av män med dubbelsidigt engagemang. Risken för utveckling av testikelcancer är hos dessa män förhöjd fem till tio gånger (25).

Orkit:

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

Genetiska avvikelser:

Könskromosomavvikelser är mest förekom-

mande och den vanligaste varianten är Klinefelters syndrom (47, XXY), vilket upptäcks i upp till 10 procent hos män med NOA.

ad3. Post-testikulär azoospermi

Denna grupp är normogonadotrop med normal spermatogenes men med en obstruktion i utförsgångarna. 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 kroppsbyggnad 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 procent (9)).
- 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.

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

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

Metoder:

- **PESA** (perkutan epididymal spermieaspiration)

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 såsom vid små eller svåråtkomliga bitestiklar. 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 (perkutana nålbiosprier). Båda metoderna möjliggör kryopreservering av spermier och alla ingrepp sker i lokalbedövning (funikelblockad), eventuellt i kombination med opiater/benzodiazepiner intravenöst.

Non-obstruktiv azoospermi (NOA)

I denna patientgrupp görs ofta ett diagnostiskt ingrepp, då sannolikheten att finna spermier endast ligger mellan 35-60 procent i olika studier (27). Vid NOA krävs testikulära ingrepp.

Möjliga behandlingsmetoder:

- TESA/Perkutana nålbiosprier

Enligt ovan.

- Konventionell TESE (testikulär spermieextraktion).

Fridissektion ned till testikelkapseln (tunica albuginea) där spridda öppna knivbiosprier tas. Ingreppet kan utföras i lokalbedövning men kräver ofta några dagars sjukskrivning.

- Mikrokirurgisk TESE

Detta är en metod som används allt mer i fall med NOA. Tekniken är den första "icke-blinda" operationstekniken där man öppnar och blottlägger större delen av testikelparenkymet. Med operationsmikroskop identifierar man vidgade sädeskanaler, talande för spermieförekomst, och utför små riktade biosprier. Embryologerna får på detta vis mindre och mer högkvalitativt material att undersöka beträffande spermieförekomst. Jämfört med konventionell TESE, där större blinda biosprier tas, minskar risken för blödningar och devaskulariserade områden i testikeln (26).

Om möjligt bör testikelvävnad vid fall av NOA sändas för histopatologisk analys. Premaligna tillstånd kan uteslutas och eventuell spermatogenes kan påvisas. De vanligaste histo-patologiska diagnoserna är hypospermatogenes, mognadsstörning (maturation arrest) och SCOS (Sertoli Cell Only Syndrome). Sannolikheten att finna spermier vid kirurgisk intervention skiljer sig mellan dessa grupper. Män med SCOS har vid jämförelser

sämst förutsättningar till påvisbar spermatogenes (27).

Störst chans att hitta spermier?

Vid fall med NOA krävs att metoden som används ger gott med testikelvävnad i utbyte. Multipla punktioner/biosprier bör tas från varje testikel och ingreppen bör alltid utföras bilateralt då spermieproduktion kan skilja sig mellan testiklarna (28,29). Förnyat ingrepp med likartad teknik efter försök utan spermieutbyte kan knappast rekommenderas då spermier återfanns i endast 10 procent av de fall tidigare ingrepp misslyckats (30). Man bör vänta minst sex månader innan konventionell TESE upprepas för att spermatogenesen ska hinna återhämta sig (31). Sannolikheten att på nytt finna spermier är då 79-85 procent (31,32). TESA kan däremot upprepas redan efter ett par månader utan risk för försämrat spermieutbyte (33).

Hormonell terapi

I fall med hypogonadotrop hypogonadism ledande till oligozoospermi / pretestikulär azoospermi är ofta behandling med gonadotropiner/HCG framgångsrik beträffande spermatogenes. De mer vanliga fallen med hypergonadotrop hypogonadism (oligozoospermi / testikulär azoospermi) har ingen säkerställd nytta av hormonterapi. Undantag är möjligen de hypogonada män med låga testosteronnivåer vilket är negativt för spermatogenesen. Aromatashämmare per os alternativt HCG injektioner kan båda öka testosteronkoncentrationen i såväl serum som intratestikulärt. Testosteronsubstitution är förstahandspreparat vid hypogonadism men inte under tiden för infertilitetsbehandling då det medför att den intratestikulära testosteronproduktionen minskar.

Män med azoospermi pga tidigare missbruk av anabola steroider bör utredas medicinskt avseende hjärta-kärl samt lever- och njurfunktion. Vid graviditetsönskemål kan en behandling som vid hypogonadotrop hypogonadism

provas (se ovan). Efter långvarigt missbruk kan Leydig- cellfunktionen vara nedsatt och behandling med testosteron kan då vara motiverad, dock ej om graviditetsönskemål föreligger.

Jämförelse mellan olika metoder

A. Obstruktiv azoospermi (OA)

Det föreligger inga skillnader i behandlingsresultat mellan PESA och TESA. En metaanalys innefattande tio rapporter visade inga signifikanta skillnader i fertiliserings- eller graviditetsresultat mellan metoderna (35). Om spermier inte hittas vid PESA är det lämpligt att gå vidare med TESA.

B. Nonobstruktiv azoospermi (NOA)

En Cochrane-översikt (36) fann inga randomiserade kontrollerade studier där de olika metoderna jämförts beträffande spermieförekomst, komplikationer och antal födda barn. Två senare systematiska reviews visade att mikroTESE gav signifikant bättre resultat beträffande spermieförekomst jämfört med konventionell TESE (27,37). Konventionell TESE visade sig också mer framgångsrik jämfört med TESA (37). Män med SCOS verkar vara den grupp där mikroTESE är av störst värde då tekniken möjliggör riktad biopsi från fokala områden med spermatogenes (27,29,39). Metoden kräver dock investering i operationsmikroskop och längre uppträning för operatörer (40).

Det saknas fortfarande bra randomiserade studier som jämför metodernas effektivitet.

Nålaspersionsteknik (PESA/TESA) bör hos män med OA och NOA vara förstahandsmetoder i de flesta fall. Dessa tekniker bör kunna erbjudas på alla Sveriges IVF kliniker. TESA påvisar spermier i tillräckligt antal för ICSI i upp mot 26 procent av NOA fall (41) och dessa par kan således bli hjälpta med en tekniskt mindre krävande metod. I de NOA-fall där TESA inte visat spermieförekomst bör MikroTESE övervägas. En finsk studie påvisade spermier i 43 procent av fallen där knappt hälften av patienterna tidigare hade genomgått en TESA utan spermieförekomst (42).

I ett nyligen publicerat Göteborgsmaterial kunde i motsvarande patientgrupper spermieförekomst med mikroTESE påvisas i 53 procent av fallen. Ingreppet skedde i färsk IVF-cykler och i 75 procent av fallen där man fann spermier ledde behandlingen till ET. Frekvensen pågående graviditeter per ET var 34 procent (43).

I en litteratursökning med oberoende granskning av selekterade studier från 2019 drog en forskargrupp från Göteborg slutsatsen att mikroTESE kan öka frekvensen av utbyte av spermier hos män med NOA med få rapporterade komplikationer (44).

Patienter med mycket små testiklar såsom vid Klinefelters syndrom (47,XXY), där nålbopsi sällan ger adekvat utbyte av testikulär vävnad, bör primärt remitteras för MikroTESE.

Risker

Bestående intratestikulär ärrbildning har diagnostiserats med ultraljud efter konventionell TESE (30), men inte efter nålbopsier (45). 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. De flesta män med NOA måste därför genomgå ett kirurgiskt ingrepp för påvisande av eventuell spermatogenes och därmed möjlighet till ICSI. Hos män med utbredda mikrodeletioner i Y kromosomens AZFa och b regioner visar dock studier att sannolikheten till påvisbar spermatogenes är närmast obefintlig (8).

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 (46).

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 (47). 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 (48). Upptinade testikulära spermier bör vara motila. I annat fall rekommenderas ny färsk TESA/TESE i anslutning till ICSI (49).

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 gynnsamt (50). Behandlingsresultaten efter vaso-epididymostomi är sämre och kräver större

kirurgisk vana (51). 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 (torrejakulation) beror oftast på retrograd ejakulation. Spermierna ejakuleras då in i urinblåsan pga 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. Försök med sympatomimetika, ex. Rinexin® (alfa receptor stimulerare) kan provas i försök att vända sfinkterfunktionerna rätt. I dag utgör PESA/TESA de bästa metoderna (se ovan).

En allvarlig erektions- och/eller ejakulationstörning kan leda 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, diabetes eller farmaka (52).

FAKTARUTA

- Manlig barnlöshet är vanligt förekommande och ett spermaprov ska kontrolleras tidigt vid infertilitetsutredning
- Spermaprovparametrar har en stark intraindividuell variation och dess prediktiva värde är förhållandevis lågt
- Miljö och livsstilsfaktorer kan påverka spermie kvaliteten negativt men det är svårt att vetenskapligt visa hur mycket
- Allmänmedicinska sjukdomar kan leda till patologiska spermaprover och män med nedsatt fertilitet pga testosteronbrist kan ha ökad risk för utveckling av allmänsomatisk sjukdom
- Introduktion av mikroinjektionsmetoden (ICSI) 1992 har revolutionerat behandlingen av manlig infertilitet
- Azoospermi drabbar ca en procent av alla män och idag finns goda behandlingsmöjligheter då kirurgiskt utvunna spermier från bitestiklar eller testiklar kan användas för ICSI
- Det finns fortfarande ingen säker klinisk prediktor för att utesluta spermatogenes – möjligen med undantag av kromosom Y-deletionsanalys
- Män med obstruktiv azoospermi (OA) har ofta en normal spermatogenes och spermier utvinns enkelt via nålaspirationsteknik
- Män med non obstruktiv azoospermi (NOA) har påvisbar spermatogenes i upp mot 60 procent beroende på etiologi
- Vid NOA krävs testikulära ingrepp för att utvinna spermier för ICSI
- MikroTESE är en nyligen introducerad metod där man "icke-blind" med hjälp av operationsmikroskop utvinna testikulär vävnad med störst förutsättning att påvisa spermatogenes
- Nålaspirationsteknik såsom TESA är förstahandsmetod i de flesta fall av NOA då ingreppet kan utföras på de flesta IVF-kliniker i landet och därmed minskar antalet fall krävande MikroTESE.
- Spermieutvinning via aspirations- och biopsiteknik innebär låga per- och postoperativa risker för mannen.

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. Wang C. and Swerloff R: Limitations of semen analysis as a test of male fertility and anticipated needs for newer tests. Fertil.Steril. 2014;102:1502-7.
3. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 2010; 5th ed. Geneva: WHO Press
4. Moskovtsev SI, Willis J, White J, et al. Sperm DNA Damage: Correlation to Severity of Semen Abnormalities. Urology. 2009;29.
5. Durmaz A, et.al. Fluctuation of sperm DNA integrity in accordance with semen parameters, and it's relationship with infertility. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2014;31:1665-71
6. Oleszczuk K, et al. Sperm chromatin structure assay in prediction of in vitro fertilization outcome. Andrology. 2016;4:290-6
7. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal micro deletions. State of the art 2013. Andrology. 2014;2:5-19
8. Zheng Li, Haines C J, Han Y: Micro-deletions of the human Y chromosome and their relationship with male infertility. Journal of Genetics and genomics. 2008;35:193-99
9. McLachlan RI, O'Bryan MK. State of the art for genetic testing of infertile men. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1013-24.
10. Punab M, Poolamets O, Paju P, et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. Hum Reprod. 2017;32:18-31

11. Robbins WA, Elsashoff DA, Xun L, et al. Effect of life style exposures on sperm aneuploidi. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111:371-77
12. 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.
13. Jason R ; Khanna, Abhinav, et al. The effects of cigarette smoking on male fertility Kovac Postgraduate medicine. 2015;127:338-41
14. Sallmén M, Sandler DP, Hoppin JA, et al. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology.* 2006;17:520-523.
15. Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, et al; The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: Data from the LIFE study. *Hum Reprod.* 2014;29:193-200
16. Jung A an Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality i humans. *Andrologia.* 2007;39:203-15.
17. Bretveld R, Brouwers M, Ebisch I, et al. Influence of pesticides on male fertility. *Scand J Work Environ Health.* 2007;33:13-28.
18. Cremonese C et.al: Occupational exposure to pesticides, reproductive hormone levels and sperm quality in young Brazilian men. *Reproductive Toxicology.* 2017;67:174-85.
19. Evers JLH, Collins JA, Clarke J. Surgery of embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane database Syst Rev.* 2009;1:CD000479.
20. Practice committee of the ASRM; SMRU: Report on varicocele and infertility: a committee opinion. *Fertil.steril.* 2014;102:1556-60
21. 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.
22. Eisenberg ML, et.al.: Relationship between semen production and medical comorbidity. *Fertil.steril.* 2015;103:66-71
23. Buvat, J, Maggi M, Guay A, et al. Testosterone deficiency in men: Systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med.* 2013;10:245-84.
24. World Health Organisation: Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. Results of a World Health Organisation Multicenter Study. *Int. J. Andrology.* 1987; Suppl.7.
25. Kogan SJ. Fertility in cryptorchidism. An overview in 1987. *Eur J Pediatr.* 1987;146:21-4.
26. Diekmann KP o Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features, *Int J Cancer.* 1999;83:815-22.
27. Deruyver, et al. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in NOA: a systematic review. *Andrology.* 2014;2:20-24
28. Hauser R, Botchan A, Amit A, et al. Multiple testicular sampling in NOA- is it necessary? *Hum Reprod.* 1998;13:3081-5.
29. Amer M, Haggag 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.
30. 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.
31. Schlegel and Su. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod.* 1997;12: 1688-92.
32. Vernaev V, Verheyen G, Goossens A, et al. How successful is repeated testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod.* 2006;21: 1551-1554.
33. Westlander G, Rosenlund B, Söderlund B, et al. Sperm retrieval, Fertilization, and Pregnancy Outcome in Repeated Testicular Sperm Aspiration. *J Assist Reprod Genet.* 2001;18:171-7.
34. Dabaja and Schlegel. Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian journal of Andrology.* 2013;15:35-9.
35. Nicopoullos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, et al. Use of surgical sperm in azoospermic men: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2004;82:691-701.
36. 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.
37. Bernie, et al. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction and testicular sperm aspiration for NOA: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2015;104:1099-103.
38. 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: 315-19.
39. Berookhim, et al. Microdissection testicular sperm extraction in men with Sertoli cell-only testicular histology. *Fertil Steril.* 2014;5:1282-6.
40. Ishikawa, et al. Learning curves of microdissection testicular sperm extraction for NOA. *Hum Reprod.* 2010; 25:1108.
41. Westlander G, Hamberger L, Hanson C, et al. Diagnostic epididymal and testicular sperm recovery and genetic aspects in azoospermic men. *Hum Reprod.* 1999;14:118-22
42. Klami R, Mankonen H, Perheentupa A. Microdissection testicular sperm extraction in Finland – results of the first 100 patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97:53-8.

43. Westlander G, Schmidt J, Westin C. Ny operationsmetod hjälper fertila män bli biologiska fäder. *Läkartidningen* 2019; vol 116:1212-1215
44. Khatibi A, Eriksson M, Gejervall A-L et al. Effektivitet och säkerhet av mikrokirurgisk testikel-spermiextraktion hos infertila män med icke-obstruktiv azoospermi. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum: 2019
45. 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.
46. Vernaev 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. *Fertil. Steril.* 2003;79:529-33.
47. 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;77:1162-66.
48. Tavukcuoglu, et al. Using fresh and Frozen Testicular Sperm Samples in Couples undergoing ICSI-MicroTESE Treatment. *J Reprod Infertil.* 2013;14:79-84.
49. 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.
50. Bolduc S, Fischer MA, Deceuninck G, et al. Factors predicting overall success: a review of 747 microsurgical vasovasostomies. *Can Urol Assoc. J.* 2007;1 388-394.
51. Fogdestam I and Fall M. Microsurgical epididymovasostomy in treatment of occlusive azoospermia. *Fertil Steril.* 1986;46:925-29.
52. Mehta A and Sigman M. Management of the dry ejaculate: A systematic review of aspermia and retrograde ejaculation: *Fertil.Steril.* 2015;104:1074-81.

19. Tredjepartsdonation

*Kjell Wånggren, Ann Thurin-Kjellberg, Gunilla Sydsjö,
Johanna Schmidt, Camilla Stenfeldt*

Historik

Donatorinsemination finns beskrivet redan i slutet av 1800-talet och skedde oreglerat till 1985 då verksamheten för första gången blev reglerad i lag. Denna innebar 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. IVF-behandling med donerade spermier blev tillåtet 2003 och sedan år 2005 kan även lesbiska par få behandling med donerade spermier. Spermiedonationsbehandling av ensamstående kvinnor blev tillåtet 1 april 2016. Donation av både ägg och spermier i kombination samt av redan befruktade ägg är tillåtet från 1 januari 2019.

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. Från och med 1 januari 2019 kan även andra kliniker efter tillstånd från Inspektionen för vård och omsorg (IVO) utföra IVF behandling med donerade spermier och ägg.

Donatorer

Donatorerna anmäler själv sitt intresse att donera ägg eller spermier. Läkaren ansvarar för val av lämplig donator efter bedömning av donators hälsa, sociala förhållanden och

motiv för att donera. Donatorn skall vara fysiskt och psykiskt frisk och får inte vara bärare av någon känd ärftlig sjukdom. Donatorn informeras om barnets rätt att vid mogen ålder ta reda på sitt genetiska ursprung och ta del av den särskilda journal som upprättats. Förutom identifierande uppgifter om donatorn finns här information om utseende, yrke, intressen samt släkt- och familjeförhållanden. Den särskilda journalen ska enligt svensk lag förvaras i minst 70 år. En donator som står mottagarparet nära ska, enligt Socialstyrelsens anvisningar, bara användas i undantagsfall och särskild psykosocial bedömning bör då göras. En donator bör enligt nuvarande praxis ge upphov till barn i högst sex familjer. Sammantaget med att donatorn kan ha egna barn bedöms risken för att ett barn träffar på ett halvsyskon som hen bildar familj med som osannolik (2,3). Efter 1 januari 2019 kan regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer meddela föreskrifter om hur många barn en donator får ge upphov till.

Donatorer måste testas och vara negativa avseende hiv, HTLV-I, HTLV-II, hepatit B (HbSAg, Hbc-Ak), hepatit C och syfilis. Vänadsrådet har utfärdat rekommendationer för utredning av donatorer. Blanketter med bland annat hälsodeklaration för donatorn finns att hämta från vänadsrådets hemsida (www.vavnad.se). I utredningen av donatorn ingår även en psykosocial bedömning av en person med beteendevetenskaplig kompetens. Spermier eller ägg från en avliden donator får inte användas.

Donation av könsceller ska vara altruistisk. Donatorn får en ekonomisk kompensation motsvarande utlägg och inkomstbortfall under donationsprocessen. Sveriges kommuner och landsting (SKL) rekommenderar en schablonersättning per donationstillfälle motsvarande 12,6 procent av ett prisbasbelopp till äggdonatorer vilket 2016 motsvarade 5 600 SEK och 1,24 procent av ett prisbasbelopp till spermiedonatorer, motsvarande cirka 550 SEK. Beloppen räknas om årligen. Har donatorerna kostnader utöver schablonen kan ersättningen höjas efter individuell prövning. De enskilda regionerna beslutar om sina egna ersättningsnivåer och ersättningen kan därför variera.

Svenska studier av donatorer visar att deras motiv för att donera huvudsakligen är altruistiska. Äggdonatorer hade oftare egna barn än spermiedonatorerna (4). Spermiedonatorerna var mer ambivalenta inför sin donation än äggdonatorerna. De flesta var nöjda med sin donation men de ambivalenta var mindre nöjda. (5). Donatorerna är positiva till att barnen kan söka upp dem vid mogen ålder (6). Svenska studier av attityder till embryodonation visar att kvinnor och män i fertil ålder, infertila par med nedfrysta embryon och IVF-personal är positiva till embryodonation (7,8,9).

Utredning av recipienter inför behandling med donerade gameter

Inför all assisterad befruktning ska en barnlöshetsutredning vara gjord inkluderande klinisk och psykosocial utredning. Om donatorinsamination kan bli aktuellt måste tubarfunktionen först utredas eller vara utredd (se kapitel 3, utredning). Vid tubarskada planeras patienten för donator-IVF (D-IVF) Mottagare av donerade könsceller måste vara testade för och får inte bära på smitta av HIV, HTLV I & II, hepatit B, hepatit C eller syfilis. Vid eventuell psykisk sjukdom hos någon av recipienterna kan ett intyg från behandlande psykiatriker eller psykolog behöva inhämtas; ett alternativ är att patienten träffar en oberoende läkare eller psykolog som gör en bedömning.

Information bör ges om andra än medicinska lösningar som exempelvis adoption. Beteendevetenskaplig kompetens skall ingå i teamet.

Medicinsk bedömning

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

Särskild prövning

Vid gametdonation tillkommer dessutom en s.k. särskild prövning av paret eller den ensamstående kvinnan. En medicinsk, psykologisk och social utvärdering ska göras med bedömning av eventuell somatisk och psykisk sjukdom och funktionshinder hos paret eller den ensamstående kvinnan. De tillränkta föräldrarna eller föräldern ska bedömas kunna ge barnet en god uppväxt och finnas med under barnets hela uppväxt. Recipienternas föräldraförmåga bedöms av läkare och psykolog/ kurator som även, så långt möjligt, ska försäkra sig om att paret berättar för barnet om dess ursprung. Hos en ensamstående kvinna behöver man särskilt bedöma hennes sociala nätverk. (10)

Läkaren väljer en donator som är lämplig för paret eller den ensamstående kvinnan. Matchning sker oftast så att donatorn har liknande ögon-, hud- och hårfärg samt längd och vikt som hos den i paret som inte kommer att vara genetiskt ursprung till barnet.

Spermiedonation

Indikationer

Heterosexuella par där mannen har azoospermia eller grav spermieavvikelse eller av genetisk orsak. Samkönade kvinnliga par samt ensamstående kvinnor.

Behandling

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

Enligt gällande rekommendation fördelas spermier till upp till sex familjer per donator. Enligt beslut från riksdagen kommer regering- eller den myndighet som den utser att efter 1 januari 2019 bestämma hur många barn en donator får ge upphov till (29).

Vid avsaknad av tubarskada, hög ålder eller annan komplicerande faktor som indicerar IVF-behandling utförs oftast först intrauterina donatorinseminationer (DI) i en naturlig eller hormonstimulerad cykel. Vid D-IVF sker stimulering och ägguttagning som vid vanlig IVF-behandling varefter äggen befruktas med de donerade spermerna. Vid offentligt finansierad behandling erbjuds upp till sex DI-behandlingar där de två sista ofta byts ut mot en avslutande D-IVF behandling. När D-IVF behandling är indicerad erbjuds upp till tre sådana.

Resultat

Graviditetsfrekvensen efter donatorinsemination rapporteras till 15-25 procent per cykel beroende på faktorer som kvinnans ålder och övrigt fertilitetsstatus (11). Andel födda barn per spermiedonationsbehandling var för behandlingar som utfördes i Sverige under 2016 i genomsnitt, för DI ca 17 procent, D-IVF med färsk embryoåterföring 35 procent och för frysta tinade embryon 33 procent (18). Graviditet efter donatorinsemination är oftast inte förenad med högre risk än annan graviditet.

Oocytdonation

Indikationer

Prematur ovariell insufficiens t.ex. p.g.a. Turners syndrom eller upprepade misslyckade IVF-behandlingar är de vanligaste orsakerna till äggdonationsbehandling. Status post kirur-

gi, status post strålnings- eller cytostatikabehandling eller bärarskap av genetisk avvikelse är mindre vanliga.

Behandling

Äggdonatorns och recipientens menstruationscykler måste synkroniseras där embryo transfer (ET) av färsk embryo planeras. Det kan göras med GnRH-analog, p-piller eller modifiering av HRT-medicinering.

Donatorn genomgår sedvanlig IVF-behandling 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 erbjuds donatorn en uppföljande kontroll med läkarbesök alternativt en telefonkontakt. Fördelen med en antagonistcykel är att man genom ovulationsinduktion med GNRH-analog kan undvika risk för ovariellt överstimuleringsyndrom samtidigt som man får många oocyter genom stimulering med en något högre dos FSH (12).

Recipienten startar med östrogenbehandling i samband med att donatorn börjar med gonadotropin-injektioner. Endometriets tillväxt kontrolleras med ultraljud. När donatorn genomgår äggaspiration ges mottagaren vaginalt progesteron för endometrieutmognad. Efter det att äggen befruktats görs embryoåterföringen två till fem dagar efter äggaspirationen. Överblivna befruktade ägg kan nedfrysas enligt sedvanliga kriterier och senare återföras. Vid graviditet behålls HRT till graviditetsvecka nio till 12 (13), (begränsat vetenskapligt underlag).

Ett alternativ till färsk transfer är att alla eller en delmängd av oocyterna frysförvaras i en äggbank eller att embryon nedfrysas efter att oocyterna fertiliserats med spermier från mannen i det mottagande paret för att senare transfereras i en medicinerad eller naturlig menstruationscykel. Fördelen med detta är att man slipper synkronisering av donator och recipienter och undviker utebliven ET pga

asynkroni, blödning etc. Studier har visat att man med nedfrysning av oocyter med vitrifieringsteknik kan uppnå samma befruktning och chans till graviditet som med färskt befruktade ägg. (14,15)

Resultat

Graviditetsfrekvensen efter äggdonation är i nivå med sedvanlig IVF-behandling och andelen födda barn per färsk embryotransfer som utfördes Sverige under 2016 var i genomsnitt ca 28 procent och efter återföring av frysta tinade embryon 23 procent (16,17,18).

Graviditet efter oocytdonation har visats vara förenad med en ökad risk för blödning i tidig graviditet och, senare under graviditeten, hypertension, oligohydramnios, förtidsbörd, låg födelsevikt hos barnen och postpartumblödning (19,20,21,22) (måttligt vetenskapligt underlag).

Oocytrecipienter 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 angetts vara två procent (23,24) (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Det är viktigt att denna patientgrupp är väl utredd innan behandling och väl informerad om potentiella risker under graviditet. Inför äggdonationsbehandling rekommenderas kontroll av njurar, blodtryck, tyreoida, ev. glukostoleranstest, MR / ekokardiografi av hjärta och de stora kärlavgångarna (25). Graviditetsövervakning av kvinnor med Turners syndrom bör ske av specialkunnig obstetriker och kardiolog tillsammans, med speciellt beaktande av blodtryck och hjärta-kärl under graviditeten (26,27).

Behandling med dubbeldonation (DD) och donerade befruktade ägg (Embryodonation)

Efter 1 januari 2019 är det tillåtet men donation av både ägg och spermier i kombination eller av redan befruktade ägg (embryon). För redan befruktade ägg gäller särskilda regler för det donerande paret. Den donerande kvinnan och om hon är gift eller sambo även hennes make eller sambo måste ge sitt skriftliga samtycke till donationen. Kvinnan och eventuella maken eller sambon måste vara förälder till minst ett barn och om kvinnan är gift eller sambo så ska ägget ha befruktats med spermier från maken eller sambon. (28,29).

Information till barn som tillkommit efter ägg och eller spermiedonation

Den som har tillkommit genom en donationsbehandling har, om han eller hon har uppnått tillräcklig mognad, rätt att ta del av de uppgifter om donatorn som antecknats i sjukhusets särskilda journal. Mogen ålder tolkas i regel som uppnådd myndighetsålder och information om innehållet i den särskilda journalen inklusive donatorns identitet sker i regel vid ett personligt besök på den enhet där donationen skett. Efter 1 januari 2019 kan, efter skriftlig begäran av den som har tillkommit genom en donationsbehandling, uppgifter om honom eller henne tas in i donatorns särskilda journal. Denna begäran ska tas in i den särskilda journalen. Den som har tillkommit genom donationsbehandling och som uppnått tillräcklig mognad har sedan även rätt att ta del av de uppgifter som antecknats i den särskilda journalen och som avser andra personer som har tillkommit med könsceller från samma donator (29).

FAKTARUTA

- Behandling med donerade ägg och spermier samt embryon är sedan 1 januari 2019 tillåtet för gifta och sammanboende par samt ensamstående kvinnor.
- Behandlingarna får genomföras på universitetskliniker och vid andra kliniker som fått tillstånd från IVO. Tillgången på behandlingar varierar mellan de olika regionerna.
- 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 postpartum samt hypertoni 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: 835-8.
2. Sydsjö G, Kvist U, Bladh M, Nordgaard A. The optimal number of offspring per gamete donor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 1022-6.
3. Sydsjö G, Lampic C, Bladh M, Svanberg AS. Oocyte and sperm donors' opinions on the acceptable number of offspring. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 634-9.
4. Svanberg AS, Lampic C, Gejervall AL, et al. Gamete donors' motivation in a Swedish national sample: is there any ambivalence? A descriptive study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 944-51.
5. Skoog Svanberg AS, Lampic C, et al. Gamete donors' satisfaction; gender differences and similarities among oocyte and sperm donors in a national sample. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 1049-56.
6. Lampic C, Skoog Svanberg A, Sydsjö G. Attitudes towards disclosure and relationship to donor offspring among a national cohort of identity-release oocyte and sperm donors. *Hum Reprod* 2014; 29: 1978-86.
7. Wänggren K, Prag F, Skoog Svanberg A. Attitudes towards embryo donation in Swedish women and men of reproductive age. *Ups J Med Sci*. 2013;118:187-95.
8. Wänggren K, Alden J, Bergh T, Skoog Svanberg A. Attitudes towards embryo donation among infertile couples with frozen embryos. *Hum Reprod*. 2013;28:2432-9.
9. Wänggren K, Baban M, Svanberg AS. Attitudes toward embryo donation among staff at in vitro fertilization clinics. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93:765-70.
10. Assisterad befruktning med donerade könsceller- Nationellt kunskapsstöd, SoS 2016-12-36.
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: 2320-4.
12. Vuong TN, Ho MT, Ha TD, Phung HT, Huynh GB, Humaidan P. Gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in oocyte donors co-treated with a gonadotropin-releasing hormone antagonist: a dose-finding study. *Fertil Steril* 2016; 105: 356-63.
13. 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.
14. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 2239-46.
15. Cobo A, Garrido N, Pellicer A, Remohí J. Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. *Fertil Steril* 2015;104:1426-34.
16. 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.
17. 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.

18. Årsrapport 2018, Q-IVF Nationellt kvalitetsregister för assisterad befruktning. www.qivf.se
19. Söderström-Anttila V. Pregnancy and child outcome after oocyte donation. *Hum Reprod Update* 2001;7:28-32. Review.
20. 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.
21. Elenis E, Svanberg AS, Lampic C, Skalkidou A, Åkerud H, Sydsjö G. Adverse obstetric outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation: a retrospective cohort case study in Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:247.
22. Nejdet S, Bergh C, Källén K, Wennerholm UB, Thurin-Kjellberg A. High risk of maternal and perinatal complications in singleton pregnancies after oocyte donation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 879-86.
23. 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.
24. Hagman A, Loft A, Wennerholm UB, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod* 2013; 28: 1598–1609.
25. Saenger P, Albertsson, Wikland K, et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3061-69.
26. ASRM Practice committee. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83: 1074-5.
27. 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): 185-6.
28. Regeringens proposition 2017/18:155 Modernare regler om assisterad befruktning och föräldraskap.
29. Svensk författningssamling, Lag om ändring i lagen (2006:351) om genetisk integritet m.m. SFS 2018-1283.

20. Preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD)

Katarina Haapaniemi Kouru, Charles Hanson och Elisabeth Syk Lundberg

Preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD) är en metod som utvecklats för att utföra genetisk testning på embryonivå för par med en hög risk att få barn med en allvarlig ärftlig sjukdom eller kromosomavvikelse. Metoden tillämpades första gången framgångsrikt i England 1990 (1) och är idag ett etablerat alternativ till traditionell fosterdiagnostik för dessa par. 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 kompetens avseende fertilitetsbehandling, embryohantering och genetisk diagnostik. Det har uppskattats att närmare 60 000 PGD-behandlingar har utförts runt om i världen och att mer än 10 000 barn är födda efter PGD (2). Metoden medför att genetisk testning för en specifik sjukdom eller kromosomavvikelse utförs innan en graviditet har etablerats och har därför fördelen att ett avbrytande av en önskad graviditet kan undvikas. PGD innebär att paret måste genomgå in vitro-fertilisering (IVF). Beslutet att välja PGD sker efter information och övervägande 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 och reproduktiva (bland annat kvinnans ålder och ovarialreserv) och en del är genetiska (bland annat hur stor andel av embryona som kan förväntas vara genetiskt sjuka).

Par med en hög risk att få ett barn med en svår ärftlig sjukdom eller kromosomavvikelse kan ha olika tidigare erfarenheter så som infertilitet, upprepade missfall, avbrytande av en graviditet med ett sjukt foster eller födsel av ett sjukt barn. PGD kan utgöra ett värdefullt reproduktivt alternativ (3). Andra alternativ kan vara traditionell fosterdiagnostik med avbrytande av graviditeten om det väntade barnet är sjukt, spermie- eller äggdonation, adoption eller att avstå från barn. PGD erbjuds för närvarande vid två centra i Sverige, Karolinska Universitetssjukhuset och Sahlgrenska Universitetssjukhuset och närmare 450 barn är födda efter PGD i Sverige.

Indikationer för PGD

Indikationerna för PGD kan delas in i två huvudgrupper, ärftliga kromosomavvikelser och monogena sjukdomar. Bärare av ärftliga kromosomavvikelser har en ökad risk för infertilitet, missfall och barn med intellektuell funktionsnedsättning och missbildningar. De vanligaste kromosomavvikelserna vid PGD är reciproka translokationer och Robertsoniska translokationer. De monogena sjukdomarna kan delas in efter nedärvningsmönster i 1. Recessivt nedärvda sjukdomar där båda föräldrarna är bärare av sjukdomsanlaget och har 25 procents risk att få ett sjukt barn, exempelvis olika ärftliga metabola sjukdomar och cystisk fibros. 2. Dominant nedärvda sjukdomar där ena föräldern är bärare av sjukdomsanlaget och har 50 procents risk att få ett sjukt

barn, exempelvis Dystrofia Myotonica och Huntingtons sjukdom. 3. X-bundet nedärvda sjukdomar, där det oftast är kvinnan som bär på sjukdomsanlaget. Hälften av hennes söner blir sjuka och hälften av döttrarna anlagsbärare, exempelvis Duchennes muskeldystrofi och fragilt X syndrom. PGD har utförts för mer än 150 olika monogena sjukdomar i Sverige. De flesta är i sig sällsynta och antalet PGD-behandlingar för samma diagnos kan därför förväntas vara lågt.

PGD-HLA (Preimplantatorisk genetisk diagnostik - Human leukocyte antigen) är en speciell indikation där analys av embryots HLA typ utförs samtidigt med genetisk diagnostik för en monogen sjukdom (4). Detta gäller par som har ett svårt sjukt barn som eventuellt kan botas genom transplantation av blodstamceller med samma HLA-typ som det sjuka barnet. PGD-HLA har väckt debatt eftersom diagnostiken inte utförs för det blivande barnet utan för ett existerande sjukt syskon och får i Sverige endast utföras efter särskilt tillstånd av Socialstyrelsen i varje enskilt fall.

PGD processen

PGD kan delas in i tre steg (figur 1):

- 1) IVF-behandling
- 2) Biopsi (provtagning) av embryon
- 3) Genetisk analys

Själva hormonstimuleringen skiljer sig inte från IVF för en annan indikation men av logistiska skäl är det vanligt att agonistcykel används. För att minimera risken för feldiagnostik genom kontamination av flera spermier sker fertiliseringen med hjälp av mikroinjektion (ICSI).

Biopsin utförs antingen efter tre dagars odling då det befruktade ägget delat sig och består av sex till tio celler (blastomerer) som är pluripotenta. När biopsin utförs vid denna tidpunkt avlägsnas en blastomer från varje embryo. Denna cell analyseras avseende den aktuella sjukdomen medan de biopsierade embryona odlas vidare. Diagnostiken efter biopsi dag tre är i de flesta fall klar efter ett dygn och embryo transfer (ET) till livmodern av ett embryo utan den genetiska sjukdomen kan göras dag fyra eller fem efter äggtaget. Alternativt utförs biopsin i blastocyststadiet på den femte eller sjätte odlingsdagen. Embryot består då av 50-100 celler och tre till tio celler kan avlägsnas för genetisk diagnostik. Friska embryon kan sparas nedfrysas för eventuell ET vid ett senare tillfälle. Vid en PGD-cykel förekommer också att samtliga embryon är sjuka, varvid ET inte är möjlig.

Den genetiska analysen sker med en metod som utprovats i förväg för varje enskild familj. För monogena sjukdomar används vanligen PCR-baserad diagnostik med kopplingsanalys och för kromosomavvikelser används interfase-FISH (fluorescent in situ hybridisering) (5) array-CGH (comparative genome hybridisation) (6) eller NGS (next generation sequencing) -baserad gendosanalys (7) (figur 1). PGD-diagnostik är oftast möjlig om den genetiska förändringen är identifierad i familjen och de genetiska förutsättningarna är sådana att det går att skilja på ett sjukt och ett friskt embryo. Risken för felaktig diagnostik vid PGD är generellt mycket låg (8,9), men samtliga par informeras om möjligheten till extra kontroll med traditionell fosterdiagnostik (moderkaksprov eller fostervattenprov).

Figur 1



PGD-processen: IVF med ICSI till vänster, blastocystbiopsi mitten och olika genetiska analyser till höger.

Chansen för en framgångsrik PGD-behandling är beroende av flera fertilitetsrelaterade faktorer såsom ovarialreserv, spermernas fertiliseringsförmåga och antalet embryon som går att biopsiera, i kombination med den genetiska risken.

PGD resultat

PGD har genomgått flertalet förändringar sedan starten 1990 och nya tekniker för biopsi, genetisk analys och frysning av embryon har införts successivt (9). Detta har inneburit att resultaten efter PGD idag ligger på ungefär samma nivåer som efter IVF/ICSI för andra indikationer. European Society for Human Reproduction & Embryology (ESHRE) har bildat ett konsortium dit ett 70-tal PGD-centra världen över rapporterar sina resultat (2,10-22). Sedan 1999 publiceras rapporter i tidskriften Human Reproduction och den senaste visar de samlade resultaten från 2011 till 2012 med barn födda 2013, inkluderande 11 637 cykler med ET i 67 procent och en genomsnittlig graviditetsfrekvens på 22 procent per ägguttag och 31 procent per ET (2). Resultaten från Sverige ligger helt i paritet med dessa.

Preimplantatorisk genetisk screening PGS

PGS är en metod där embryon screenas för kromosomavvikelser. Målet med PGS är att förbättra resultaten vid provrörsbefruktnings för vissa grupper med förväntade problem att lyckas med behandlingen, t ex. ökad ålder hos kvinnan, 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 aneuploidier utförs. Det har länge diskuterats om PGS verkligen ökar chansen till ett levande fött barn (23,24). De första publicerade studierna visade en minskad andel graviditeter och födda barn efter PGS jämfört med IVF-behandling utan PGS (25,26). Metoden har därefter utvecklats och nya studier pågår

för att utvärdera resultaten. I Sverige är PGS inte tillåten och har endast utförts inom ramen för forskningsstudier. Den första avbröts efter en interimsanalys som visade sämre graviditetsutfall efter PGS (27) och den andra studien med ny metodik pågår.

Reglering av PGD

Synen på PGD och för vilka sjukdomar och tillstånd som PGD ska tillåtas varierar från land till land. I Sverige regleras PGD av Lagen om Genetisk integritet m.m. (2006:351). PGD får endast användas om mannen eller kvinnan bär på anlag för en 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. Ett undantag från denna regel är den öppning i lagen som lämnats för PGD med tillägg av HLA-typning (4).

Sammanfattningsvis kan konstateras att PGD efter 20 års klinisk tillämpning i Sverige är en etablerad metod med resultat i samklang med internationella data och att efterfrågan ökar från år till år. 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 varierar över landet. Detta har medfört 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. SKLs nationella vävnadsområdesgrupp för könsceller har under hösten 2017 utsett en projektgrupp med syfte att inventera läget i Sverige och ta fram nationella riktlinjer för hur PGD bör bedrivas. Ett förslag på riktlinjer kan förväntas vara klart till hösten 2019.

Tack till embryolog Lena Möller Reproduktionsmedicin Karolinska Universitetssjukhuset för embryofoto.

FAKTARUTA

- 1) PGD är en metod för att utföra genetisk testning på embryonivå för par med en hög risk att få barn med en allvarlig ärftlig sjukdom eller kromosomavvikelse.
- 2) Fördelen med PGD är att ett avbrytande av en önskad graviditet kan undvikas.
- 3) PGD innebär att paret måste genomgå in vitro-fertilisering (IVF).

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. De Rycke M, Goossens V, Kokkali G, Meijer-Hoogeveen M, Coonen E, Moutou C. ESHRE PGD Consortium data collection XIV-XV: cycles from January 2011 to December 2012 with pregnancy follow-up to October 2013. *Hum Reprod* 2017; 32: 1974-1994.
3. Järnholm S, Thurin-Kjellberg A, Broberg M. Experiences of Pre-Implantation Genetic Diagnosis (PGD) in Sweden: a Three-Year Follow-Up of Men and Women. *J Genet Counsel* 2017; 26: 1008-1016.
4. Rechitsky S, Kuliev A, Tur-Kaspa I, Morris R & Verlinsky Y. Preimplantation genetic diagnosis with HLA matching. *Reprod Biomed Online*. 2004; 9: 210-221.
5. Harton GL, Harper JC, Coonen E, Pehlivan T, Vesela K, Wilton L. ESHRE PGD Consortium best practice guidelines for fluorescence in situ hybridization-based PGD. *Hum Reprod* 2011; 26: 25-32.
6. Christodoulou C, Dheeden A, Heindryckx, B, van Nieuwerburgh F, Deforce D, De Sutter P, et al. Preimplantation genetic diagnosis for chromosomal rearrangements with the use of array comparative genomic hybridization at the blastocyst stage. *Fertil Steril*. 2017; 107: 212-219.
7. Zhang W, Liu Y, Wang L, Wang H, Ma M, Xu M, et al. Clinical application of next-generation sequencing in preimplantation genetic diagnosis cycles for Robertsonian and reciprocal translocations. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 899-906.
8. Wilton L, Thornhill A, Traeger-Synodinos J et al. The causes of misdiagnosis and adverse outcomes in PGD. *Hum Reprod* 2009; 24: 1221-1228.
9. Harper J C, Wilton L, Traeger-Synodinos J et al. The ESHRE PGD consortium: 10 years of data collection. *Hum Reprod* 2012; 0: 1-14.
10. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Consortium: preliminary assessment of data from January 1997 to September 1998. *Hum Reprod* 1999; 14: 3138-3148.
11. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Consortium: data collection II (May 2000). *Hum Reprod* 2000; 15: 2673-2683.
12. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Consortium: data collection III (May 2001). *Hum Reprod* 2002; 17: 233-246.
13. Sermon K, Moutou C, Harper J, Geraedts J, Scriven P, Wilton L, et al. ESHRE PGD Consortium data collection IV: May – December 2001. *Human Reprod* 2005; 20: 19-34.
14. Harper JC, Boelaert K, Geraedts J, Harton G, Kearns WG, Moutou C, et al. ESHRE PGD Consortium data collection V: Cycles from January to December 2002 with pregnancy follow up to October 2003. *Hum Reprod* 2006; 21: 3-21.
15. Sermon KD, Michiels A, Harton G, Moutou C, Repping S, Scriven PN, et al. ESHRE PGD Consortium data collection VI: Cycles from January to December 2003 with pregnancy follow- up to October 2004. *Hum Reprod*. 2007; 22: 323-336.
16. Harper JC, de Die-Smulders C, Goossens V, Harton G, Moutou C, Repping S, et al. ESHRE PGD Consortium data collection VII: Cycles from January to December 2004 with pregnancy follow- up to October 2005. *Hum Reprod* 2008; 23: 741-755.
17. Goossens V, Harton G, Moutou C, Scriven PC, Traeger-Synodinos J, Sermon K, et al. ESHRE PGD Consortium data collection VIII: Cycles from January to December 2005 with pregnancy follow-up to October 2006. *Hum Reprod* 2008; 23: 2629-2645.
18. Goossens V, Harton G, Moutou C, Traeger-Synodinos J, Van Rij M, Harper JC. 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.
19. Harper JC, Coonen E, De Rycke M, Harton G, Moutou C, Pehlivan T, et al. ESHRE PGD Consortium data collection IX: Cycles from January to December 2007 with pregnancy follow- up to October 2008. *Hum Reprod* 2010; 25: 2686-2707.
20. Goossens V, Traeger-Synodinos J, Coonen E, De Rycke M, Moutou C, Pehlivan T, et al. ESHRE PGD Consortium data collection X: Cycles from January to December 2008 with pregnancy follow-up to October 2009. *Hum Reprod* 2012; 27: 1887-1911.

21. Moutou C, Goossens V, Coonen E, De Rycke M, Kokkali G, Renwick P, et al. ESHRE PGD Consortium data collection XI: Cycles from January to December 2009 with pregnancy follow-up to October 2010. *Hum Reprod* 2014; 29: 880-903.
22. De Rycke M, Belva F, Goossens V, Moutou C, SenGupta SB, Treager-Synodinos J, et al. ESHRE PGD Consortium data collection XI: Cycles from January to December 2009 with pregnancy follow-up to October 2010. *Hum Reprod* 2015; 30: 1763-1789.
23. Sermon K, Capalbo A, Cohen J, Coonen E, De Rycke M, De Vos A, et al. The why, the how and the when of PGS 2.0: current practices and expert opinions of fertility specialists, molecular biologists and embryologists. *Hum Reprod* 2016; 22: 545-557.
24. Gleicher N and Orvieto R. Is the hypothesis of preimplantation genetic screening (PGS) still supportable? A review. *J Ovarian Research* 2017; 10:21.
25. Staessen C, Platteau P, Van Assche E, Michiels A, Tournaye H, Camus M, et al. 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.
26. 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: 249.
27. 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: 2806-2812.

21. IVF-laboratoriet

Julius Hreinsson och Aisling Ahlström

Odlingssystem

Översikt

Odlingssystemet omfattar hela miljön som cellerna exponeras för, från det att follikelaspiratet lämnas till laboratoriet tills att ett befruktat ägg överförs till patienten med hjälp av en ET-kateter. Detta innebär att alla slags behållare, medier och miljöer som gameter och embryon kommer i kontakt med kan påverka cellerna. 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, osmolaritet, gaser såsom syrgas, koldioxid och kväve (O_2 , CO_2 och N_2) som regleras i inkubatorer samt flyktiga kolväten (VOC, Volatile Organic Compounds). Den nutritionella miljön utgörs av odlingsmediet efter ekvibrering i öppna odlings-skålar eller i droppar under olja.

Kontamination, både kemisk och mikrobiell, påverkar embryoutvecklingen. Därför har ventilationssystem, arbetsflöden, tillträdesregler och byggmaterial 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 $35^{\circ}C$ 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, tubuli tubulin, som är uppbyggt av tubulin-monomerer, som spontant polymeriserar till mikrofibriller vid fysiologisk temperatur. Dessa mikrofibriller depolymeriseras spontant när temperaturen sjunker under $35^{\circ}C$ 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 (1). 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 i odlingsskålen 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 celldelningen 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 sex procent, så uppstår problem vid hanteringen av odlingsskålar utanför inkubatorn då CO₂-koncentrationen i luft är mindre än 0,4 procent. Därmed stiger pH snabbt när medierna exponeras för miljön utanför inkubatorn. För att undvika att pH förändras vid hantering av odlingsskålar utanför inkubatorn måste icke-flyktiga buffertar användas, t.ex. 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (HEPES) och 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS) (2). Att upprätthålla korrekt pH under hela odlingsförloppet är ett viktigt led i optimering av odlingsystemet.

Osmolaritet

Oocyten 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 odlingsskålarna hanteras utanför inkubatorn om man inte överlagrar mediet med olja (3). Små droppar som hanteras på uppvärmda ytor är särskilt känsliga för detta potentiella problem.

Flyktiga kolväten

En viktig faktor för ett framgångsrikt IVF laboratorium är att hålla hög standard på luftens renlighet. Delvis så handlar detta om att hålla en partikelfri miljö, som åstadkommes genom att filtrera tilluften till laboratoriet och genom användning av renluftsbankar. Många partiklar som sprids på ett laboratorium kommer dock från personalen. Därför är klädsel som ej avger partiklar och hygienregler av hög standard är viktiga. En annan viktig faktor, som påverkar odlingsmiljön, är eventuell förekomst av flyktiga kolväten (Volatile Organic Compounds, VOC); ämnen som har en toxisk effekt i relation till koncentrationen. Kolfilter i ventilation är ett sätt att minimera effekten av dessa ämnen som har en påvisbar negativ effekt vid assisterad befruktning (4, 5, 6).

Nutritionella faktorer

Odlingsmedier

Odlingsmedier är en kritisk komponent i odlingsystemet. Mediernas komposition är komplex och korrekt odlingsmedium för varje steg i processen är en viktig framgångsfaktor. Gemensamt är att odlingsmedierna 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. Tillverkare av odlingsmedier har under senare tid mött hård kritik från professionen för de inte fullständigt redovisar mediernas komposition; ett förfarande vilket måste anses vara helt unikt inom klinik och vetenskap (7). Detta inte minst på grund av att studier har visat att odlingsmedierna kan inverka på fenotypen hos barn födda efter IVF. Denna fråga debatteras just nu i den vetenskapliga litteraturen.

Kvalitetskontroll av medierna är viktig. En mängd rapporter visar att den nutritionella situationen, både in vivo och in vitro, kan 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. Egen blandning av odlingsmedier har nu helt lagts ned på grund av höga krav på kvalitet, säkerhet och spårbarhet.

En viktig förändring under senare tid har varit att införa så kallade single-step medier, dvs. odlingsmedier som tillgodoser det befruktade äggets behov från fertilisering ända fram till blastocyststadiet. Detta blir särskilt praktiskt vid time-lapse odling (se nedan, Time-lapse bedömning av embryoutveckling). Single-step medier ger fullt jämförbara resultat som sekventiella medier och används idag av ett flertal laboratorier, framförallt av praktiska skäl (8).

Tillväxtfaktorer och andra tillägg i odlingsmediet

Utöver nutritionella behov finns det andra faktorer som har testas i odlingsmedier för att förbättra embryoutvecklingen och graviditetsresultat. I omfattande djurstudier har tillväxtfaktorer som EGF, IGF-1, LIF, HB-EGF, PAF och GM-CSF undersökts. I livmodern har dessa visat sig vara viktiga före och under graviditeten. Dessutom har ett flertal studier visat att tillväxtfaktorer tillsatta i odlingsmedier kan accelerera human embryoutveckling in vitro och har i några studier även visats kunna öka graviditetsfrekvens samt andel födda barn för patienter med tidigare missfall (9, 10, 11). Tillväxtfaktorer påverkar emellertid många olika biologiska system och i obalans kan de påverka utvecklingen negativt. Här finns en association till "large offspring syndrom" och avvikande genuttryck vid celldifferentiering (12, 13). Därför krävs det mer forskning om effekten av tillväxtfaktorer i odlingsmedier.

Hyaluronan som tillägg i odlingsvätska vid embryoåterförande (ET) har bedömts i flera

RCT-studier. Granskning av dessa studier i en nyligen uppdaterad Cochrane översikt konkluderar att tillägg av hyaluronan till ET-odlingsvätska kan ge högre graviditetsfrekvens och andel födda barn. Dock var andelen födda barn endast rapporterat i sex av 16 RCT-studier och evidensen klassades därför som måttlig (14).

Syrgastrick

Syrgaskoncentrationen i vävnader motsvarar cirka fem procent 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. Odling vid reducerat syrgastrick har visat ge bättre resultat och rekommenderas för IVF, framförallt vid odling till blastocyststadiet (15, 16).

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 odlingskålar utanför inkubatorn

Laminar flow (LAF) bänkar och mikroskop måste vara uppvärmda så att de kan vidmakthålla 37°C i odlingskålarna. Genom att arbeta i en modifierad kuvös kan man reglera temperatur och gasmiljö (CO₂ och humiditet) och därmed minska risken för försämrade utvecklingspotential av gameter och embryon. Denna utrustning är dock ovanlig i Sverige.

Kontamination

Mikrobiell kontamination

Växt av mikroorganismer i odlingsskålarna påverkar embryoutvecklingen genom konkurrens om substrat samt genom utsöndring av metaboliter och toxiner. Mikrobiell kontamination i embryoodlingar härrör oftast från sperman. Emellanåt ses också växt av *Candida*, förmodligen med ursprung i vagina. Infektioner med t ex *Aspergillus* orsakas av en infektionshärd i inkubatorn. Kontaminerade prover får självklart inte användas för behandling av patienter och åtgärder får anpassas till problemet. Isolerad bakteriesmitta i ett rör eller skål motiverar extra rengöring av instrument och utrustning men bör inte påverka andra odlingar med automatik. Svampinfektion i en inkubator kan å andra sidan vara en smitthärd och dessutom vara besvärlig att bli av med och kräver omfattande rengöring av utrustning. I värsta fall kan en inkubator behöva skrotas vid ihärdig svampinfektion (17).

Kemisk kontamination – toxicitet

I moderna byggnader så väl som i nybyggda laboratorier avgas 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 överskrida – 120 mm Hg (18). 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 överskrida sex till åtta timmar för optimala resultat. Morfologiska avvikelser hos ägg vid aspilation kan noteras vid t ex degenererade ägg men har annars ingen större betydelse. Spermiepreparation sker i vanliga fall samtidigt som follikelaspilationen. Såväl swim-up som gradientseparation ger tillfredsställande resultat för IVF, se nedan. Vid IVF är det viktigt att resuspendera spermerna i samma medium som äggen insemineras i. Varje laboratorium måste anpassa inseminationskoncentrationen till odlingsystemet men vanligen används koncentrationer mellan 100 000 – 200 000 spermier per ml i insemineringsskålen. IVF-inseminering sker i vanliga fall tre till fem 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; 45–60 minuter är vanligt (19).

Morfologiska avvikelser hos ägg inför ICSI noteras eftersom äggets morfologi kan ge viktig information om dess utvecklingspotential. Dock har det varit svårt att påvisa en säker effekt av specifika morfologiska avvikelser på äggets utvecklingspotential. Den enda tydliga rekommendationen i dagsläget är att i möjligaste mån undvika ägg med smooth endoplasmic rektikulum (SER) avvikelse. Dock kan ägg med denna avvikelse användas om inga andra finns att tillgå för den aktuella patienten (20,

21). Själva injektionen görs med hjälp av ett inverterat mikroskop och mikromanipulatorer. Injektionen görs vid 200X (-400X) förstoring. Ägget hålls fast med en "holding"-pipett med en tredjedel av äggets diameter, och spermien injiceras med en mycket smal pipett, fem till sju μm i ytterdiameter i spetsen. För att underlätta själva injektionen, och för att lättare kunna fånga upp spermien, används viskös lösning (poly-vinyl-pyrrolidone, pvp). Denna teknik har inte ändrats nämnvärt under senare år.

Bedömning av spermaprovet och preparation av spermier för assisterad befruktning

Ett normalt spermaprov definieras hos de flesta IVF-kliniker efter WHO:s riktlinjer med gränsvärden för provets ursprungskvalitet (22). Huvudsakligen gäller detta volym mindre än eller lika med 1.5 ml; totalantal spermier mindre än eller lika med 39 miljoner; spermiekoncentration mindre än eller lika med 15 miljoner/ml och progressivt rörliga spermier mindre än eller lika med 32 procent. De flesta IVF-kliniker har gått ifrån analys av spermimorfologi men enligt kriterierna bör morfologiskt normala former utgöra minst fyra procent. Dessa kriterier, samt antalet progressivt rörliga spermier efter preparation, avgör vilket behandlingsalternativ som används. Dessutom bör analys av provets viskositet, agglutination av spermier och förekomst av andra celler t ex leukocyter ingå i spermanalysen. Några kliniker mäter även fragmentering av DNA-strängarna eftersom en hög andel av DNA-skadade spermier kan tyda på en förhöjd nivå av oxidativ stress i spermaprovet. Dock finns det otillräcklig evidens om att mätning av DNA-fragmentering kan förutsäga chans till graviditet eller användas som ett diagnostiskt verktyg för att avgöra behandlingsform (23).

Separation av spermier från sädesvätskan görs med preparationsmetoderna swim-up alternativt gradientcentrifugering. Swim-up metoden utnyttjar spermiernas egen förmåga att simma upp ur sädesvätskan till odlings-

vätskan och är därmed mindre lämpligt för preparation av prover med nedsatt rörlighet eller spermieantal. Gradientcentrifugering separerar spermier baserat på deras densitet genom två koncentrationer av kolloidal silica och selekterar därmed kärnmogna spermier med bra morfologi och ger högre utbyte av spermier (24). Idag tillämpar de flesta IVF-laboratorier enbart gradientcentrifugering för preparation av spermier för IVF/ICSI.

Frysförvaring av spermier

Både spermier i sädesvätska och preparerade spermier kan frysas med enkla metoder med hög överlevnadsfrekvens vid upptining. Dessa metoder tillämpar en låg koncentration av kryoprotektanten glycerol som tillsätts till spermier vid rumstemperatur, följt av långsam nedkylning till minus fem grader och sedan snabbt ned till minus åttio grader i en frysapparat. Spermierna frysförvaras i kväve i strån eller ampuller. Upptiningen ske vid rumstemperatur och följs av tvätt eller preparation som ett färskt prov.

Bedömning av fertilisering och tidig delning

Förekomst av pronuklei (pn) kontrolleras mellan 16 till 18 timmar efter inseminering för bedömning av fertilisering. Det är viktigt att detta görs innan 18 timmar efter insemineringen eftersom pn är synliga enbart under en begränsad tidsperiod (25). Normal befruktning kännetecknas oftast av två synliga pn men i undantagsfall kan enbart en pn vara synlig trots normal fertilisering (26). Bedömning av det befruktade äggets morfologi kan ge information om dess utvecklingspotential (27). Det befruktade äggets första delning sker från ca mellan tjugofem och tjugosju timmar efter inseminering och en tidig första delning kan tyda på bra embryokvalitet (28). Alla IVF-laboratorier använder sig dock inte av denna markör för embryokvalitet och bevis för rutinmässig användning av dessa parametrar är förhållandevis svag.

Morfologisk bedömning av embryoutveckling

Bedömning av embryoutveckling är en viktig uppgift för IVF-laboratoriet där optimalt val för återföring maximerar patientens chans till graviditet. För att upprätthålla objektivitet i bedömningarna och hög kvalitet är standardisering av bedömningssystem och validering genom deltagande i externa kontroller en viktig faktor (29).

Idag finns två principiella sätt att åstadkomma den morfologiska bedömningen: Bedömning genom ”statisk” observation vid fasta tidpunkter, vilket är det traditionella sättet eller Time-lapse (T-L) bedömning vilket innebär bedömning av videosekvenser av embryoutvecklingen.

Traditionell bedömning dag två till tre

Idag finns internationell konsensus angående de morfologiska parametrar som ligger till grund för val av embryon för återföring och frysförvaring (30). Tre parametrar träder fram som kritiska:

- Omfattning av extracellulära fragment
- Symmetri i celldelningar och cellstorlek
- Cellernas kärnstatus

Låg grad av extracellulär fragmentering, jämnstora celler och korrekt cellstorlek i förhållande till utvecklingsstadium samt mononukleärt status anses vara optimalt. Fyra-cells embryon dag två (42-44 timmar efter inseminering) och åtta-cells-embryon dag tre (ca 68 timmar efter inseminering) bedöms ha högst utvecklingspotential.

Andra vanliga parametrar som används vid bedömning av embryon i delningsstadiet är att blastomererna fyller utrymmet ända ut till zona pellucida (perivitellina områdets storlek) samt cytoplasmans utseende, t.ex. förekomst av vakuoler eller nekrotiska områden. Dock bedöms evidens för dessa övriga parametrar vara svag.

Ovanstående parametrar kan kombineras till ett scoringsystem som underlättar val av

embryon till återföring och frysförvaring. Efter val av embryon till ET kan embryon av god kvalitet frysförvaras. Vissa av ovanstående avvikelser kan embryot korrigera, t. ex. genom resorption av fragment och återupptagen synkroni mellan kärndelning (karyokinesis) och celldelning (cytokinesis). Därför kan det vara meningsfullt att odla embryon som inte använts för ET eller frysa på dag två till tre till blastocyststadiet och vitrifiera uppkomna blastocyster av god kvalitet.

Traditionell bedömning i morulastadiet (dag 4)

Val och återföring av embryon i morulastadiet, d.v.s. fyra dagar efter inseminering, är relativt ovanligt, såväl nationellt som internationellt. Dock finns indikationer på att likvärdiga resultat kan förväntas efter återföring av embryon i morulastadiet som vid återföring av blastocyster. Scoringsystem för morulabedömning finns beskrivna (31, 32). Evidensbaserade kriterier för bedömning av embryon i morulastadiet omfattar följande kriterier (30):

- Celldelningsstatus, att embryot har uppnått fjärde celldelningsomgången
- Grad av kompaktering, andel av celler som deltar i kompakteringen

Det anses optimalt om embryot är fullt kompakterat medan scoringen reduceras med ökat antal celler som ej deltar i kompakteringen.

Traditionell bedömning i blastocyststadiet (dag 5-6)

Allt fler kliniker, nationellt och internationellt, väljer att återföra embryon i blastocyststadiet och ett flertal enskilda studier visar på förbättrade resultat (33). Huvudanledningar anses vara förbättrad embryobedömning och synkronisering av embryoutveckling och endometrium vid återföringen. Enligt den nyaste Cochrane-analysen finns dock måttlig evidens för förbättring i antal födda barn per behandling medan högre graviditetsfrekvens har påvisats i samband med blastocystodling (34). Alla

litteratursammanställningar har inte kommit fram till tydliga fördelar av blastocystodling (35). Det är anmärkningsvärt att alla sammanställningar inom detta område kommer fram till att ytterst få studier som genomförts hittills är tillräckligt bra för att bidra till en slutsats angående optimal dag för återföring avseende födda barn per behandling.

Vid bedömning och val av blastocyster för ET och frysförvaring använder de flesta IVF-laboratorier ett scoringsystem som utvecklats av Gardner och medarbetare (36). Detta registrerar blastocystens expansion på en sexgradig skala, och cellkvaliteten i inre cellmassa (ICM) och trofektoderm (TE) graderas på en tregradig skala. Återföring av blastocyster görs i regel dag fem efter inseminering.

Val inför återföring och frysförvaring

IVF-laboratorier behöver systematisera embryobedömningen för utveckling av beslutsstöd och maximering av chans till graviditet för den enskilda patienten. Evidensbaserade system som bygger på statistiska analyser av utfall från ett stort antal behandlingar är att föredra (37). Efter återföring av det embryo som anses ha störst chans till att utvecklas vidare, implantera och leda till graviditet önskar de allra flesta patienter frysförvaring av övriga embryon av god morfologisk kvalitet. Idag tillämpar flertalet IVF-laboratorier vitrifiering av blastocyster, vilket ger mycket goda resultat. Vitrifiering anses allmänt leda till bättre resultat jämfört med konventionell frysförvaring som medför långsam nedkylning. Nya litteratursammanställningar kommer fram till att vitrifiering ger mycket goda resultat även när den tillämpas för embryon i delningsstadiet (38, 39).

I takt med att resultat efter återföring av frysta/tinade embryon förbättras blir fördelarna med en s.k. freeze-all policy allt mer framträdande. Detta innebär att behandlande läkare avstår från att göra återföring av färskt embryo utan förlitar sig enbart på det/de frysta. En del studier visar förbättrade resultat

genom tillämpning av en freeze-all policy men denna taktik har både för- och nackdelar och mer forskning krävs för att avgöra frågan (40, 41).

Time-lapse bedömning av embryoutveckling

Numera finns kommersiella system som tillåter odling av embryon i slutna system med inbyggd kamera, där embryon fotograferas med regelbundna intervaller under flera dagar utan att tas ut från inkubatorn. Tekniken kallas för time-lapse. Genom tillämpning av denna teknik kan embryoutvecklingen monitoreras kontinuerligt och embryots delningsmönster dokumenteras. Det inkluderar tidsintervall mellan delningar av enstaka celler och delningssynkroni i hela embryot samt avvikande mönster såsom reversade delningar och delningar direkt från en cell till tre celler. Flera studier baserade på stora datamängder visar att dessa nya variabler har potential att på ett bättre sätt kunna identifiera embryon med högst potential för implantation och graviditet med levande barn. Dock har man inte kunna enas om vilka tidsvariabler som är mest prediktiva och tidsalgoritmer varierar mellan studier och kliniker. Dessutom har det visat sig att olika faktorer som patientens ålder, hormondoser, typ av odlingsvätska och gasmiljö etc. kan påverka tidsvariabler och komplicera tolkningen. Enstaka randomiserade studier designade för att testa tidsalgoritmer för val av embryon har visat varierande resultat (42, 43, 44) eller har inte lyckats säkerställa om bättre graviditetsresultat kan säkras genom selektion med hjälp av tidsalgoritmer eller förbättring i samband med ostörd embryoodlingen, där embryona kan övervakas utan att tas ut från inkubatorn (45). Fler randomiserade studier behövs för att kunna dra säkra slutsatser om detta.

Preimplantatorisk genetisk screening (PGS)

Det är numera väl känt att det mänskliga embryot är utsatt för aneuploidier, dvs att enstaka eller alla celler i embryot har en felaktig kromosomuppsättning. Problemet ökar med kvinnans ålder och inom ramen för assisterad befruktning har det påvisats att kromosomuppsättningen korrelerar med morfologisk bedömning (46). Möjligheten att öka chansen för graviditet och levande fött barn genom att analysera biopsier från embryon före transfer och återföra endast embryon med korrekt kromosomuppsättning har sedan många år diskuterats. Det är nu nästan 20 år sedan de första optimistiska rapporterna publicerades (47).

Några prospektiva randomiserade studier som gjordes i början av 2000-talet lyckades dock inte påvisa förbättrade resultat genom PGS vilket har orsakat kritik av denna teknik och gör att många är tveksamma till att tillämpa den i klinisk praxis (48, 49). Under senare år har kombinationen av blastocystodling med trofektodermbiopsi, vitrifiering och förbättrade genetiska analyser dock väckt ny optimism gällande denna teknik. Mycket goda resultat har visats efter PGS med next-generation sequencing (NGS) vilket är en teknik som kan skilja mellan euploida och mosaiska blastocyster, vilket förbättrar möjligheten att välja embryon med högst implantationspotential. Graviditeter på över 70 procent per återföring har rapporterats efter tillämpning av denna teknik och många grupper rapporterar att biopsiering i blastocyststadiet är det bästa alternativet för såväl PGS som PGD (50, 51). Möjligheten att minska risken för missfall vid IVF har även föreslagits (52, 53).

Idag betraktas PGS av majoriteten av forskare fortsatt som en teknik som kräver ytterligare forskningsinsatser innan den kan tas i kliniskt bruk men de preliminära resultat som hittills rapporterats har varit mycket lovande (54). Se även Kapitel 20. Preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD).

Indirekta markörer för embryots potential (Metabolomics, Transcriptomics)

Embryots potential att etablera en graviditet har studerats genom att analysera olika ämnen som förbrukas eller utsöndras under odling. Det har, i både djurstudier och på mänskliga embryon, visats med molekyलगenetiska tekniker att förändringar i proteiner, metaboliter och nyligen även små kopior av transkriberat RNA och DNA kan avläsas i näringslösningen efter odlingsperiodens avslut. Detta kan eventuellt, i vissa fall, avspegla embryots förmåga att ge upphov till en graviditet. Dock har de flesta studier svårigheter att fastställa vilket ämne som ska mätas i odlingsmediet för att bedöma embryots viabilitet. Dessutom har det varit svårt att fastställa praktiska möjligheter för klinisk tillämpning. Odlingsmediet är en komplex lösning av olika ämnen som ändras under odlingstiden och dessa ändringar varierar i olika medier utan påverkan av embryot. Detta gör det svårt att identifiera och mäta små ändringar som uppstår enbart vid embryots aktivitet (55, 56, 57).

Forskning har också undersökt uttryck av specifika gener och genprofiler som kan förutsäga embryots viabilitet. De flesta studier som mäter genuttryck i cumulus- och granulosa-celler för att bedöma oocytkompetens har identifierat flera potentiella gener (58, 59). Dock finns i nuläget ingen genmarkör för klinisk tillämpning.

Assisted Hatching

En teknik som sedan många år har tillämpas i viss grad inom IVF är assisted hatching som innebär att ett hål görs i zona pellucida för att förbättra embryots möjlighet till implantation. Redan i början av 1990-talet kunde enstaka studier visa något förbättrade resultat genom att tillämpa tekniken (60). Teorin bakom tekniken är att odling i laboratoriemiljö anses göra zona pellucida hårdare och därmed minska embryots möjlighet att kläcka och implantera i livmodern. I början användes Tyrode's syra

för att göra hål i zonan eller också gjordes det mekaniskt med en tunn nål. Under senare år har det blivit mer vanligt att använda laser.

Assisted hatching har i enstaka studier visats ha en positiv effekt inför återföring av frysta/tinade embryon (61) och även om nyttan av att tillämpa tekniken är omdebatterad så verkar det inte finnas skäl att anta att den har en skadlig effekt på embryot om den utförs på korrekt sätt.

Det finns svaga evidens för att assisted hatching kan förbättra graviditetsfrekvensen vid assisterad befruktning, framförallt för par med tidigare misslyckade försök, men evidensen för att detta ökar parets chans att få barn är bristfällig (62). Dock ger ASRM i sina riktlinjer assisted hatching ett relativt gott omdöme och rekommenderar det för par med nedsatt chans till graviditet och vid frysåterföring (63).

Frysförvaring av embryon och obefruktade oocyter

Två metoder finns till IVF-laboratoriets förfogande gällande frysförvaring av embryon och könsceller i olika stadier. Den traditionella metoden med kontrollerad nedkylning har använts för embryon i delningsstadiet sen 1980-talet och innebär ekvibrering med relativt låga koncentrationer kryoprotektanter vid rumstemperatur, följt av långsam nedkylning och initiering av isbildning vid minus sex till sju grader. Denna metod tillämpas allt mindre idag, förutom för frysförvaring av spermier, då utan initiering av isbildning.

Den metod som kraftigt vunnit mark under senare år är vitrifiering. Metoden 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. Denna metod har visats vara mycket lämplig framförallt för obefruktade ägg men ger även mycket goda resultat i samband med blastocystodling. Vitrifiering ger hög överlevnadsfrekvens och majoriteten av IVF-laboratorier tillämpar idag denna metod (38).

Metoder under utveckling

Assisterad reproduktion är ett fält i ständig utveckling. Nya metoder föreslås men vetenskaplig prövning av en enskild metod kan i många fall dämpa den entusiasm som ofta infinner sig i samband med de första rapporterna. Metoder som ännu inte har klarat av ordentlig prövning och som idag får betraktas som forskning inkluderar till exempel:

Avancerade tekniker för val av spermier vid ICSI t ex hyaluronan-bindning och intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) dvs ICSI med morfologiskt utvalda spermier genom analys vid hög förstoring (64).

Microfluidics – odling i små kanaler med flöde av odlingsmedium (65).

Automatisering av vitrifieringsprocessen (66).

EU Direktiv, lagar och föreskrifter

Allmänna krav och regelverk

Lagstiftning avseende assisterad befruktning varierar avsevärt inom Europa (67). Dock finns ett regelverk med krav som ställs på IVF-laboratorierna och som härstammar från EU's Vävnads- och Cell direktiv (68-72) 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 tillståndsbefrivande myndigheten det yttersta ansvaret att se till att kraven i regelverket uppfylls.

Vävnadslagen och föreskrifterna reglerar vitskilda verksamheter med varierande detaljösningar. 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 två års intervall) och rapporteras till Inspektionen för vård och omsorg (IVO). Dessa rapporter är skilda från kvalitetsrapporteringen för IVF-behandlingen, Q-IVF. Allvarliga händelser skall rapporteras. Alla större ändringar av verksamheten och byten av nyckelpersoner ska rapporteras till IVO. 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 (73). 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 syftena bakom regelverket är att minimera risken 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 och utrustning. Material ska valideras avseende funktion och resultaten dokumenteras. Service och underhåll av utrustning ska dokumenteras. Utrustning med mätfunktion 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 eller efter maximal förvaringstid. Regelbundna kontroller och revisioner av frysta ägg, embryon och spermier krävs. Spårbarhetskravet 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 Good Laboratory Practice / Good Manufacturing Practice 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 frysförvaringssystemet är viktigt. Även risken för kontamination under frysförvaringen måste beaktas (74).

Rapporter

Aktiviteter vid IVF laboratorierna måste från och med år 2010 rapporteras till IVO. Detta tillkommer utöver de etablerade rapporteringsrutinerna till kvalitetsregistret, Q-IVF och innefattar följande parametrar; tillvaratagna celler (ägg, spermier, gonadvävnad), mottagna celler, förstörda celler, celler eller prover distribuerade till annan vävnadsinrättning, celler eller prover distribuerade till sjukvårdsinrättning eller forskningshuvudman, återkallade celler eller prover och celler eller 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. Inom EU gäller nu ett enhetligt regelverk, men särskilda regler måste beaktas för import eller export från ett land utanför EU.

FAKTARUTA

Optimalt odlingsystem är kritiskt för att upprätthålla god kvalitet och goda resultat vid IVF-behandlingar

Korrekt bedömning och preparering av spermaprovet minskar risk för överanvändning av ICSI

Morfologisk bedömning av befruktning och celledelning inom bestämda tidsramar är än idag det viktigaste kriteriet för val av befruktade ägg för återföring

Patienter med högt antal befruktade ägg kan dra nytta av förlängd odling till blastocyststadiet enligt evidensbaserade granskningar av publicerad litteratur

Time-lapse bedömning av embryoutveckling ger ökad information om tidig embryoutveckling men svagt bevisunderlag finns om detta medför förbättrade kliniska resultat

PGS kan i dagsläget betraktas som en lovande metod, framförallt med hänsyn till att minska tid till graviditet, men även här finns svagt bevisunderlag och mer forskning behövs innan metoden kan anses redo för klinisk tillämpning

IVF-laboratoriernas övergång till vitrifiering har lett till förbättrade resultat efter frysåterföring

Ny lagstiftningsmiljö har komplicerat IVF-verksamheten men har även en stabiliserande effekt och faciliterar t ex säkrare transporter med gameter och befruktade ägg

Referenser

1. Almeida PA, Bolton VN. 1995. The effect of temperature fluctuations on the cytoskeletal organization and chromosomal constitution of the human oocyte. *Zygote*; 3(4): 357-365.
2. Swain JE. 2010. Optimizing the culture environment in the IVF laboratory: impact of pH and buffer capacity on gamete and embryo quality. *Reprod Biomed Online*; 21(1): 6-16.

3. Baltz JM and Tartia AP. 2010. Cell volume regulation in oocytes and early embryos: connecting physiology to successful culture media. *Hum Reprod Update*;16: 166-176.
4. Morbeck DE. 2015. Air quality in the assisted reproduction laboratory: a mini-review. *J Assist Reprod Genet*;32(7): 1019-1024.
5. Cohen J, Gilligan A, Esposito W, et al. Ambient air and its potential effects on conception in vitro. *Hum Reprod*;12: 1742-1749.
6. Esteves SC, Bento FC. 2016. Air quality control in the ART laboratory is a major determinant of IVF success. *Asian J Androl*;18(4): 596-599.
7. Sunde A, Brison D, Dumoulin J, et al. Time to take human embryo culture seriously. *Hum Reprod*; 31(10):2174-2182.
8. Sfontouris IA, Martins WP, Nastri CO, et al. 2016. Blastocyst culture using single versus sequential media in clinical IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet*;33(10): 1261-1272.
9. Richter K. The importance of growth factors for pre-implantation embryo development and in-vitro culture. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:292 – 304.
10. Ziebe S, Loft A, Povlsen BB, et al. A randomized clinical trial to evaluate the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in embryo culture medium for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2013;99:1600–9
11. Shapiro BS, Richter KS, Daneshmand ST et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances human embryo development to the blastocyst stage: a randomized study. *Fertil Steril* 2003;79:(Suppl 2):15 – 16.
12. Young LE, Fernandes K, McEvoy TG, et al. Epigenetic change in IGF2R is associated with fetal overgrowth after sheep embryo culture. *Nat Genet* 2001; 27:153 – 154.
13. Kimber SJ, Sneddon SF, Bloor DJ, et al. Expression of genes involved in early cell fate decisions in human embryos and their regulation by growth factors. *Reproduction* 2008;135:635–647.
14. Bontekoe S, Blake D, Heineman MJ, et al. Adherence compounds in embryo transfer media for assisted reproductive technologies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD007421 – CD007421.
15. Gardner DK. 2016. The impact of physiological oxygen during culture, and vitrification for cryopreservation, on the outcome of extended culture in human IVF. *Reprod Biomed Online*;32(2): 137-141.
16. Kelley RL, Gardner DK. 2016. Combined effects of individual culture and atmospheric oxygen on pre-implantation mouse embryos in vitro. *Reprod Biomed Online*;33(5): 537-549.
17. Steyaert SR, Leroux-Roels GG, Dhont M. 2000. Infections in IVF: review and guidelines. *Hum Reprod Update*;6(5): 432-441.
18. Horne R, Bishop CJ, Reeves G et al. Aspiration of oocytes for in-vitro fertilization. *Hum Reprod Update*. 1996;2: 77-85.
19. 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.
20. 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.
21. Shaw-Jackson C, Van Beirs N, Thomas AL, et al. Can healthy babies originate from oocytes with smooth endoplasmic reticulum aggregates? A systematic mini-review. *Hum Reprod*;29(7): 1380-1386.
22. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: WHO Press; 2010.
23. Cissen M, van Wely M, Scholten I, et al. Measuring Sperm DNA Fragmentation and Clinical Outcomes of Medically Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PlosOne* 2016; 11: 1-23.
24. 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.
25. De los Santos MJ, Apter S, Coticchio G, et al. 2016. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). ESHRE Guideline Group on Good Practice in IVF Laboratories. *Hum Reprod*;31(4): 685-686.
26. Gras L, Trounson AO. 1999. Pregnancy and birth resulting from transfer of a blastocyst observed to have one pronucleus at the time of examination for fertilization. *Hum Reprod*;14(7): 1869-1871.
27. Sjöblom P, Menezes J, Cummins L et al. 2006. Prediction of embryo developmental potential and pregnancy based on early stage morphological characteristics. *Fertil Steril*;86: 848-861.
28. Mizobe Y, Oya N, Iwakiri R, et al. Effects of early cleavage patterns of human embryos on subsequent in vitro development and implantation. *Fertil Steril*;106(2): 348-353.
29. Lundin K, Ahlström A. 2015. Quality control and standardization of embryo morphology scoring and viability markers. *Reprod Biomed Online*;31(4): 459-471.
30. Balaban B, et al. 2011. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. *Hum Reprod*;26(6): 1270-1283.
31. Kang SM, Lee SW, Jeong HJ, et al. Clinical outcomes of elective single morula embryo transfer versus elective single blastocyst embryo transfer in IVF-ET. *J Assist Reprod Genet*;29(5): 423-428.

32. Fabozzi G, Alteri A, Rega E, et al. Morphological assessment on day 4 and its prognostic power in selecting viable embryos for transfer. *Zygote*;24(4): 477-484.
33. De Vos A, Van Landuyt L, Santos-Ribeiro S, et al 2016. Cumulative live birth rates after fresh and vitrified cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in the first treatment cycle. *Hum Reprod*; 31(11): 2442-2449.
34. Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, et al. 2016. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* Jun 30;(6): CD002118. doi: 10.1002/14651858.CD002118.pub5.
35. Martins WP, Nastri CO, Rienzi L, et al. 2016. Blastocyst versus cleavage stage embryo transfer: a systematic review and meta-analysis of the reproductive outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Oct 12. doi: 10.1002/uog.17327. [Epub ahead of print].
36. 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.
37. Holte J, Berglund L, Milton K, et al. 2007. Construction of an evidence-based integrated morphology cleavage embryo score for implantation potential of embryos scored and transferred on day 2 after oocyte retrieval. *Hum Reprod*;22(2): 548-557.
38. Edgar DH, Gook DA. 2012. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update*;18(5): 536-554.
39. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, et al 2016. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. Nov 8. [Epub ahead of print]
40. Roque M, Valle M, Guimarães F, et al. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril*;103(5): 1190-1193.
41. Blockeel C, Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, et al. 2016. A fresh look at the freeze-all protocol: a SWOT analysis. *Hum Reprod*;31(3): 491-497.
42. Goodman LR, Goldberg J, Falcone T, et al. 2016. Does the addition of time-lapse morphokinetics in the selection of embryos for transfer improve pregnancy rates? A randomized controlled trial *Fertil Steril*; 105(2): 275-285.
43. Yang, Z., Zhang, J., Salem, S. et al. 2014. Selection of competent blastocysts for transfer by combining time-lapse monitoring and array CGH testing for patients undergoing preimplantation genetic screening: a prospective study with sibling oocytes. *BMC Med Genomics*, 7, 38.
44. Rubio, I., Galan, A., Larreategui, Z., et al. 2014. Clinical validation of embryo culture and selection by morphokinetic analysis: a randomized, controlled trial of the EmbryoScope. *Fertil Steril*, 102, 1287-1294 e5.
45. Armstrong, S ; Arroll, N ; Cree, Lm et al. 2015. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 2015, Issue 2.
46. Ziebe S, Lundin K, Loft A, et al; CEMAS II and Study Group. 2003. FISH analysis for chromosomes 13, 16, 18, 21, 22, X and Y in all blastomeres of IVF pre-embryos from 144 randomly selected donated human oocytes and impact on pre-embryo morphology. *Hum Reprod*;18(12): 2575-2581.
47. Munné S, Magli C, Cohen J, et al. 1999. Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. *Hum Reprod*;14(9): 2191-9.
48. Hardarson T, Hanson C, Lundin K, et al. 2008. Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*;23(12): 2806-2812.
49. Harper JC, Geraedts J, Borry P, et al ; ESHG.; ESHRE.; EuroGentest2. 2013. Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy. *European Society of Human Genetics and European Society of Human Reproduction and Embryology. Eur J Hum Genet*;21 Suppl 2:S1-21. doi: 10.1038/ejhg.2013.219.
50. Yang Z, Lin J, Zhang J, et al. 2015. Randomized comparison of next-generation sequencing and array comparative genomic hybridization for preimplantation genetic screening: a pilot study. *BMC Med Genomics*;8:30. doi: 10.1186/s12920-015-0110-4.
51. Cimadomo D, Capalbo A, Ubaldi FM, et al. 2016. The Impact of Biopsy on Human Embryo Developmental Potential during Preimplantation Genetic Diagnosis. *Biomed Res Int*;2016:7193075. doi: 10.1155/2016/7193075. Epub 2016 Jan 28.
52. Maxwell SM, Colls P, Hodes-Wertz B, et al. 2016. Why do euploid embryos miscarry? A case-control study comparing the rate of aneuploidy within presumed euploid embryos that resulted in miscarriage or live birth using next-generation sequencing. *Fertil Steril*;106(6):1414-1419.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.017.
53. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, et al. 2016. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*;31(8):1668-74. doi: 10.1093/humrep/dew135.
54. Orvieto R. 2016. Preimplantation genetic screening-the required RCT that has not yet been carried out.

- Reprod Biol Endocrinol;14(1):35. doi: 10.1186/s12958-016-0171-z.
55. Hardarson T, Ahlström A, Rogberg L, et al. 2012. Non-invasive metabolomic profiling of Day 2 and 5 embryo culture medium: a prospective randomized trial. *Human Reproduction*. 27(1): 89–96.
 56. Vergouw, Carlijn G ; Kieslinger, et al. 2012. Day 3 embryo selection by metabolomic profiling of culture medium with near-infrared spectroscopy as an adjunct to morphology: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*; 27(8): 2304-2311.
 57. Tabiasco J, Perrier D’hauterive S, Thonon F, et al. 2009. Soluble HLA-G in IVF/ICSI embryo culture supernatants does not always predict implantation success: a multicentre study. *Reprod Biomed Online*, 18, 374-81.
 58. Assou S, Haouzi D, Mahmoud K, et al. 2008. A non-invasive test for assessing embryo potential by gene expression profiles of human cumulus cells: a proof of concept study. *Mol Hum Reprod*, 14, 711-9.
 59. Hamel M, Dufort I, Robert C, et al. 2008. Identification of differentially expressed markers in human follicular cells associated with competent oocytes. *Hum Reprod*, 23, 1118-27.
 60. Cohen J, Alikani M, Trowbridge J, et al. 1992. Implantation enhancement by selective assisted hatching using zona drilling of human embryos with poor prognosis. *Hum Reprod*; 7: 685-91.
 61. Gabrielsen A, Agerholm I, Toft B, et al. 2004. Assisted hatching improves implantation rates on cryopreserved-thawed embryos. A randomized prospective study. *Hum Reprod*;19(10): 2258-2262.
 62. Carney SK, Das S, Blake D, Farquhar C, et al. 2012. Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI)). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD001894.doi:10.1002/14651858.CD001894.pub5.
 63. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Role of assisted hatching in in vitro fertilization: a guideline. *Fertil Steril* 2014; 102:348-51.
 64. McDowell S, Kroon B, Ford E, et al. 2014. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*; 28;(10):CD010461. doi: 10.1002/14651858.CD010461.pub2.
 65. Le Gac S, Nordhoff V. 2016. Microfluidics for mammalian embryo culture and selection: where do we stand now? *Mol Hum Reprod*. Sep 27. [Epub ahead of print] Review.
 66. Roy TK, Brandi S, Tappe NM, Bradley CK, et al. 2014. Embryo vitrification using a novel semi-automated closed system yields in vitro outcomes equivalent to the manual Cryotop method. *Hum Reprod*;29(11): 2431-2438.
 67. Berg Brigham K, Cadier B, Chevreur K. 2013. The diversity of regulation and public financing of IVF in Europe and its impact on utilization. *Hum Reprod*; 28(3): 666-675.
 68. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union. [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX: 32004L0023&qid=1481126428766](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32004L0023&qid=1481126428766) Accessed December 7, 2016.
 69. 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 (Text with EEA relevance) <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1481126878482&uri=CELEX:32006L0086> Accessed December 7 2016
 70. 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 (Text with EEA relevance) <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1481126878482&uri=CELEX:32006L0017> Accessed December 7 2016
 71. Commission Directive (EU) 2015/566 of 8 April 2015 implementing Directive 2004/23/EC as regards the procedures for verifying the equivalent standards of quality and safety of imported tissues and cells Text with EEA relevance <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1481126878482&uri=CELEX:32015L0566> Accessed December 7 2016
 72. Commission Directive 2012/39/EU of 26 November 2012 amending Directive 2006/17/EC as regards certain technical requirements for the testing of human tissues and cells Text with EEA relevance <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1481126878482&uri=CELEX:32012L0039> Accessed December 7 2016
 73. 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.
 74. Bielanski A and Vajta G. Risk of contamination of germplasm during cryopreservation and cryobanking in IVF units. *Hum Reprod*. 2009;24:2457-2467.

22. Uppföljning av barn födda efter IVF och deras mödrar

Christina Bergh och Ulla-Britt Wennerholm

Behandling med assisterad befruktning (ART) ökar i hela världen, beroende på högre lyckandefrekvenser men också beroende på förändringar i samhället där fler senarelägger sitt barnafödande till en ålder med lägre chans till spontan graviditet. Totalt har idag mer än sju miljoner barn fötts efter ART och upp till 6,2 procent av födelsekohorter i Europa är ett resultat av ART (1). I Sverige ligger denna siffra för närvarande på 3,8 procent (www.qivf.se). Den ständiga utvecklingen inom ART gör att nya tekniker snabbt tas i bruk. Uppföljningen av barn födda efter ART och deras mödrar är av största vikt för barnens och mödrarnas hälsa men också för samhällets förtroende för verksamheten. Sverige har en unik möjlighet att göra stora uppföljningsstudier på grund av vårt system med nationella personnummer-baserade hälso- och kvalitetsregister. Liknande system finns i våra nordiska grannländer men saknas i de flesta andra länder i världen. Sedan IVF introducerades i Sverige 1982 har samtliga kvinnor som fött barn efter IVF samlats i ett specifikt register på Socialstyrelsen. Registret innehåller, förutom personnummer på kvinnan, information om IVF-metod, datum för behandling, uppgifter om enkelbörd eller flerbörd mm. Detta register sträcker sig fram till och med 2006. Ett flertal analyser har gjorts efter samkörning mellan detta register och Medicinska födelseregistret (MFR), Missbildningsregistret, Cancerregistret, Patientregistret och Dödsorsaksregistret. Från och med 2007 samlas samtliga IVF-behandlingar i Sverige i ett Nationellt kvali-

tetsregister (Nationella Kvalitetsregistret för Assisterad befruktning, Q-IVF, www.qivf.se). I detta register ingår samtliga startade IVF behandlingar, inte bara de som lett till förlossning. Registret innehåller också uppgifter om resultat efter donatorinsemination.

Barn födda efter IVF

Flerbörd-enkelbörd

Graviditeter efter ART är generellt sätt associerade med högre risker för förtidsbörd, låg födelsevikt, small för gestational age (SGA) och perinatal dödlighet jämfört med barn tillkomna genom spontan konception (2,3,4). Denna överrisk hänför sig i första hand till den ökade andelen flerbörd. Flerbörd utgör fortfarande internationellt sett den största överrisken för barn födda efter IVF. Flerbördsfrekvensen efter IVF med återföring av embryon i färsk cykel låg i Europa 2013 på 18.0 procent (1). För Sverige låg flerbördsfrekvensen 2015 på 4.5 procent. Sverige har som främsta land i världen lyckats nedbringa flerbördsfrekvensen dramatiskt genom ett konsekvent tillämpande av återförande av endast ett embryo. Även enkelbörd efter ART är dock förenad med två till tre gånger ökad risk för förtidsbörd och låg födelsevikt och upp till två gånger ökad risk för SGA (3,5,6). I en nyligen publicerad nordisk studie, där man studerat trender i barnutfall för enkelbörd efter IVF, har man med glädje noterat en kraftig nedgång i prematurbördsfrekvensen och frekvensen SGA-barn under senare år jämfört med 15-20

är tidigare (7). Anledningen till de förbättrade barnutfallen vet man inte med säkerhet men de har konfirmerats från andra håll i världen.

Missbildningar

IVF-barn har också en ökad risk för medfödda missbildningar (OR mellan 1.3 och 1.6) (6,8,9). Källen et al., 2010 fann en generellt ökad risk för allvarliga missbildningar hos barn födda i enkelbörd efter IVF, 3,7 procent jämfört med 3,0 procent för populationen. Man har inte funnit någon ökad missbildningsfrekvens för ICSI jämfört med standard-IVF och heller inte för barn tillkomna efter frysning av embryon jämfört med barn tillkomna efter återförande av färsk embryon. Ökningen av missbildningar ses för de flesta organ, såsom hjärta, CNS, magtarmkanal, urinvägar, extremiteter etc. och det är således inte en specifik missbildning där en ökning noterats.

Neurologiska funktionshinder

Man har funnit förhöjda risker för cerebral pares (CP) hos IVF-barnen (10); en risk som dock i första hand verkar förknippad med förtidsbörd och inte tekniken (11). Angående autism och utvecklingsförsening är resultaten inte samstämmiga (11,12). I den senare, stora svenska studien fann man efter korrigering för flerbörd ingen ökad risk för mental retardation eller autism.

Cancer

Även om tidigare mindre studier antydde ett samband mellan ART och cancer hos barnen har två stora registerstudier, en från England (13) och en från det nordiska samarbetet CoNARTaS (14) inte kunnat påvisa något samband mellan ART och cancer hos barn. Båge studierna inkluderar stora kohorter av barn födda efter ART, över 100 000 respektive över 90 000 barn.

Specifika och nya metoder

Frysteknik

Flera studier, från olika länder i världen har funnit att perinatale risker som identifierats

hos barn födda efter embryoåterföring i en färsk IVF-cykel, är lägre för barn tillkomna efter frysning och tining av embryon. Detta gäller låg födelsevikt, förtidsbörd och SGA. Ett fynd som iakttagits är att andelen barn med hög födelsevikt och large for gestational age (LGA) är högre för barn tillkomna efter frysning och tining av embryon jämfört med barn tillkomna efter färsk cykel och också jämfört med barn tillkomna efter spontan konception. Riskökningen är i storleksordningen 30-50 procent (15). Risker med stora barn på kort sikt är bl.a. förlossningskomplikationer. De långsiktiga konsekvenserna är mindre väl kända. Under senare år har nya frystekniker tagits i bruk t.ex. vitrifiering, som framför allt vad gäller frysning av blastocyster, ersatt den konventionella så kallade "slow freezing" tekniken. Uppföljning av barn efter denna nya frysteknik är ännu så länge sparsam.

Äggdonation

Äggdonation är tillåten i Sverige sedan 2003. Den största kontrollerade uppföljningsstudien efter äggdonation kommer från Sverige (16) och visar två till tre gånger ökad risk för såväl låg födelsevikt som förtidsbörd, både jämfört med barn tillkomna genom IVF med egna gameter och jämfört med barn tillkomna genom spontan konception. Resultaten sammanfaller med en nyligen publicerad systematisk översikt (17). Även för mammorna föreligger riskökningar.

Uppföljning av äldre barn

Studier av äldre barn födda efter ART är få och av begränsad storlek. För närvarande pågår ett stort Nordisk samarbetsprojekt för att kartlägga IVF-barnens fortsatta utveckling och hälsa (CoNARTaS).

Kvinnor som föder barn efter IVF

Obstetriska komplikationer

Kvinnor som föder barn efter ART har en ökad risk för att utveckla hypertoni och preeklampsi under graviditeten. Riskökningen är cirka 50 procent för kvinnor med enkelbörd efter

ART. Den största riskökningen ses efter äggdonation (OR mellan 3,6 och 4,1 jämfört med spontan konception) (17,18,19). Placentakomplikationer (placenta previa och placenta-avlossning) förekommer i ökad frekvens med en två till tre gånger ökad risk för placenta previa vid enkelbörd (20,21). Det föreligger också förhöjda risker för andra komplikationer under graviditeten såsom tromboembolism, graviditetsdiabetes, blödning under graviditeten och för förlossningskomplikationer (21). Kejsarsnittsfrekvensen vid enkelbörd efter ART i Sverige är ungefär 25 procent jämfört med 17 procent i populationen.

De flesta graviditetskomplikationer är överrepresenterade vid flerbörd jämfört med enkelbörd och att reducera flerbördsfrekvensen är den enskilt viktigaste faktorn för att minska riskerna vid graviditet efter ART. Vid flerbörd efter ART jämfört med flerbörd efter spontan konception föreligger en riskökning för graviditetskomplikationer även om bara dikorioriska flerbördsgraviditeter studeras (22).

Cancer

(studierna nedan berör kvinnor som genomgått IVF och fött respektive inte fött barn)

Risken för ovarial-, endometrie- och bröstcancer har studerats i ett stort antal publikationer. Flertalet studier har inte funnit något samband mellan hormonstimulering vid IVF och ovarialcancer (23), inkluderande den senaste Cochrane-översikten (24). I den senaste systematiska översikten avseende ovarialcancer konkluderade man att det inte finns något stöd för att hormonstimulering i samband med IVF skulle vara associerad med en kliniskt relevant ökad risk för ovarialcancer (25). En nyligen publicerad studie från Norge pekade dock på en möjlig riskökning (26). Risken för endometriecancer efter ovarialstimulering sammanfattades nyligen i en Cochrane-översikt. Sammantaget ansågs studierna vara av för låg kvalitet för att kunna dra några robusta slutsatser (27). Risken för bröstcancer har i de flesta studier, inklusive en nyligen publicerad svensk studie, inte visat något samband med ovarialstimulering (28, 29, 30).

Sammanfattning

De allra flesta barn födda efter IVF är friska. Den största risken med IVF internationellt är den höga andelen flerbörder och därmed förknippad hög risk för prematurbörd och låg födelsevikt. I Sverige har man genom ett konsekvent införande av ett-embryo återförande lyckats nedbringa flerbördsfrekvensen till en nivå inte långt ifrån nivån vid spontan graviditet. Även för barn födda i enkelbörd finns dock en viss överrisk för prematurbörd, som dock minskat över tid. Barn födda efter IVF har också en liten men väldokumenterad och generellt ökad risk för missbildningar. Det finns en förhöjd risk för graviditetskomplikationer hos kvinnan, som minskat i och med att flerbördsfrekvensen minskat. Mycket av riskökningarna, förutom flerbörd, betingas sannolikt av faktorer hos föräldrarna och inte av IVF-tekniken som sådan. Det är viktigt att fortsätta uppföljningen av IVF-barn, även högre upp i åldrarna och speciellt med tanke på den snabba utvecklingen av nya tekniker.

FAKTARUTA

Ökade perinatale risker för IVF-barnen

- Flerbörd
- Prematurbörd
- Låg födelsevikt
- Missbildningar

Ökade obstetriska risker för IVF-mödrar

- Hypertoni/preeklampsi
- Placentakomplikationer
- Blödningar
- Sectio

Referenser

- Calhaz-Jorge C, DeGeyter C, Kupka MS, deMouzon J, Erb K, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Wyns C and Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2017;32:1957-1973
- Bergh C, Wennerholm UB. Obstetric outcome and long-term follow up of children conceived through assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(6):841-852.
- 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;328:261-265.
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomäki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19(2):87-104.
- McDonald SD, Han Z, Mulla S et al. Knowledge Synthesis Group. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146:138-148.
- Pandey S, Shetty A, Hamilton M Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18(5):485-503.
- Henningsen AA, Gissler M, Skjaerven R, Bergh C, Tiitinen A, Romundstad LB, Wennerholm UB, Lidegaard O, Nyboe Andersen A, Forman JL, Pinborg. Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2015;30(3):710-6.
- Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad PO. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88:137-43.
- Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update* 2013;19(4):330-53.
- Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Köster M, Stjernqvist K. Neurologic sequelae in children born after in-vitro fertilization: a population based study. *Lancet* 2002;359:461-5.
- Hvidtjorn D, Schieve L, Schendel D, Jacobsson B, Svaerke C, Thorsen P. 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(1):72-83.
- Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, Hultman CM, Reichenber A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA* 2013;310(1):75-84.
- Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, Murphy MF, Botting BJ, Wallace WH, Davies M, Sutcliffe AG. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med* 2013;369 (9):1819-27.
- Sundh KJ, Henningsen AK, Källén K, Bergh C, Romundstad LB, Gissler M, Pinborg A, Skjaerven R, Tiitinen A, Vassard D, Lannering B, Wennerholm UB. Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (CoNARTaS). *Hum Reprod.* 2014;29(9): 2050-7
- Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A, Skjaerven R, Forman J, Gissler M, Nygren KG, Tiitinen A. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2013; 28(9):2545-53.
- Nejdet S, Bergh C, Källén K, Wennerholm UB, Thurin-Kjellberg A. High risk of maternal and perinatal complications in singleton pregnancies after oocyte donation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95:879-86.]
- Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, Aittomäki K, Oldereid N, Forman J, Pinborg A. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2017 Mar;124(4):561-572
- Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, Bergh C, Pinborg A, Romundstad PR, Wennerholm UB, Gissler M, Skjaerven R, Romundstad LB. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2015; 30(7):1724-31.
- Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, Andrianopoulou I, Michalopoulou H, Skalis G, Archontakis S, Argyri O, Tsioufis C, Makris TK, Salamalekis E. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017 Feb;19(2):173-183.
- Karami M, Jenabi E, Fereidooni B. The association of placenta previa and assisted reproductive techniques: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Jun 6:1-8. doi: 10.1080/14767058.2017.1332035. [Epub ahead of print]
- Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril.* 2016 Jan;105(1):73-85a

22. Qin JB, Wang H, Sheng X, Xie Q, Gao S. Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016 May;105(5):1180-1192.b
23. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, Psaltopoulou T, Skalkidou A, Petridou ET. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer—a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Mar-Apr;19(2):105-23
24. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Aug 13 (8) CD008215
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility drugs and cancer: a guideline. *Fertil Steril*. 2016;106:1617-1626. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.035.
26. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TÅ, Røsbak TE, Oldereid NB, Omland AK, Vangen S, Brinton LA, Storeng R. Cancer risk among parous women following assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2015;30:1952-1963
27. Skalkidou A, Sergentanis TN, Gialamas SP, Georgakis MK, Psaltopoulou T, Trivella M, Siristatidis CS, Evangelou E, Petridou E. Risk of endometrial cancer in women treated with ovary stimulating drugs for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Mar 25;3:CD010931
28. Sergentanis TN, Diamantaras AA, Perlepe C, Kanavidis P, Skalkidou A, Petridou ET. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Jan-Feb;20(1):106-23
29. van den Belt-Dusebout AW, Spaan M, Lambalk CB, Kortman M et al. Ovarian stimulation for in vitro fertilization and long-term risk of ovarian cancer. *JAMA* 2016;Jul 19;316 (3):300-12
30. Lundberg FE, Ilidou AN, Rodriguez-Wallberg K, Bergh C et al. Ovarian stimulation and risk of breast cancer in Swedish women. *Fertil Steril* 2017;108(1):137-144

23. Fertilitetsbevarande åtgärder hos patienter med cancer och andra sjukdomar

Kenny A. Rodriguez-Wallberg och Ann Thurin Kjellberg

Fertilitetsbevarande åtgärder, (fertility preservation på engelska) är en modern disciplin som kombinerar flera vetenskapsområden, för att kunna erbjuda individer med risk att bli infertila, som följd av en cancerbehandling eller gonadotoxisk behandling av annan sjukdom, en möjlighet att kunna få genetiskt egna barn senare i livet. Fertilitetsbevarande åtgärder kan också göras av andra skäl än sjukdom, men det ingår i kapitel 24, *Frysförvaring av obefruktade ägg på icke-medicinsk indikation, s.k. social freezing*.

Introduktion

Nationell cancerstatistik visar att minst var tredje person i Sverige kommer att få en cancerdiagnos under sin livstid och att antalet nya cancerfall ökar (1). I det svenska cancerregistret, som har en god validitet genom den histopatologiska verifikationen som finns i 98 procent av fallen, har den årliga ökningen under de senaste två decennierna varit cirka 2,1 procent för män och 1,5 procent för kvinnor (2). Endast hälften av denna ökade incidens kan förklaras av åldrandet i populationen och i många fall är patienterna unga. Liknande statistik finns även för andra europeiska länder och i USA (3). I Sverige drabbas årligen cirka 2000 unga patienter inklusive barn av cancer. Samtidigt har chansen att cancer går att bota ökat de senaste årtiondena och vi har fått allt fler överlevare (4). Dock kommer

många av dessa personer att utveckla en för tidig gonadinsufficiens som biverkan av kemo- eller radioterapi och riskerar därmed att bli infertila. Infertilitet som uppstått efter cancerbehandling har beskrivits av många canceröverlevare som en sorglig och allvarlig skada, som påverkar deras livskvalitet negativt (5-9). Därför står numera åtgärder för att bevara fertilitetsmöjligheten efter avslutad cancerbehandling alltmer i fokus. I Sverige och internationellt har dessa överlevnadsfrågor hittat en plats även i flera vårdprogram för behandling av cancer hos unga och barn. Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har initierat ett arbete för att främja att dessa åtgärder kommuniceras och genomförs likvärdigt över hela landet (10). Detta arbete har nyligen rapporterats (11).

Fertilitetsbevarande åtgärder är en modern disciplin där kunskapen om reproduktionsmedicin och assisterad reproduktionsteknik används inom ramen för maligna sjukdomar i första hand, men även vid benigna tillstånd, i fall av behandlingsorsakad infertilitet, för att skapa möjligheter till att få genetiskt egna barn senare i livet. De första internationella riktlinjerna för bevarande av fertilitet hos patienter med cancer gavs ut redan 2006 av American Society of Clinical Oncology, ASCO (12). Därefter har även de amerikanska och europeiska sällskapen i reproduktionsmedicin, ASRM och ESHRE, utvecklat särskilda arbets-

grupper för fertilitetsbevarande åtgärder och producerat kliniska riktlinjer. Den vanligaste indikationen för fertilitetsbevarande åtgärder är behandling med cytostatika, men även onkologisk kirurgi och strålbehandling över reproduktionsorganen kan utgöra indikation, särskilt om gonaderna befinner sig direkt i strålningsfältet (13), Figur 1 (14). Vid behandling med cytostatika, är det framförallt de så kallade alkyliserande ämnena i höga doser som är förenade med gonadskada och infertilitet hos både kvinnor och män. I tabell 1 sammanfattas cytostatika och dess association med känd risk för infertilitet hos båda könen. Figur 2 visar hur cytostatika vid bröstcancerbehandling kan påverka specifika follikelstadier hos kvinnor (15). Frysning av gameter (spermier eller ägg), embryon eller gonadvävnad erbjuds i offentlig regi när det finns en medicinsk indikation (16).

Fertilitetsbevarande åtgärder för kvinnor

Svensk forskning har visat att tillgång till fertilitetsbevarande åtgärder för kvinnor i Sverige är mer begränsad än för män (17). Möjliga förklaringar är att fertilitetsbevarande åtgärder för män är enkla och i stort sett okontroversiella och det är klart bevisat att frysning av sper-

mier och deras användning i senare fertilitetsbehandlingar är effektivt. Det finns många barn födda efter dessa åtgärder.

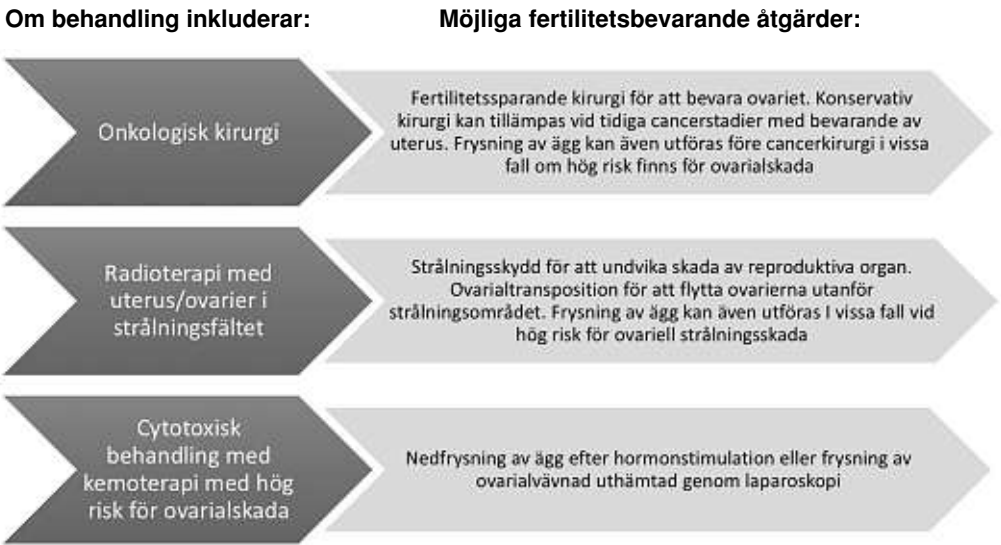
För kvinnor är situationen mer komplicerad, eftersom den kvinnliga äggreserven minskar med ålder, till skillnad från män där spermieproduktion finns kvar även i högre ålder. Kvinnan behöver dessutom genomgå en hormonell behandling med gonadotropiner för att möjliggöra att ett flertal ägg kan erhållas vid ett tillfälle och det måste finnas tillräcklig tid (ca två veckor) för denna hormonstimulering. För kvinnor med partner har det länge, sedan 1980-talet, funnits möjlighet att befrukta äggen och frysa embryon i fertilitetsbevarande syfte vid sådana tillstånd där man haft tid att göra stimulering.

Även obefruktade ägg kan numera sedan några år tillbaka frysas ner med en särskild metod som kallas vitrifiering, men utvecklingen av denna metod tog lång tid och de äldre infrysningsmetoderna gav dålig överlevnad av äggen när de senare tinades. Vitrifiering ger däremot god överlevnad av äggen vid upptining och även goda fertiliseringsresultat och betraktas sedan 2013 som etablerad fertilitetsbevarande åtgärd. Fertilitetsbevarande åtgärder för kvinnor och för tonårsflickor i Sverige har nyligen rapporterats (16,18).

TABELL 1. Cytostatika som används i cancerbehandlingar och deras risk för påverkan på fertilitet (Ref 13)

HÖG RISK Cyklofosfamid (används t ex i högdos för behandling av bröstcancer) Melfalan Busulfan Nitrogen mustard Prokarbazin	LÅG RISK Behandlingar för Hodgkins lymfom utan alkyliserande substanser Bleomycin Actinomycin D Vinkristin Metotrexat 5-fluorouracil Radiojodbehandling för sköldkörtelcancer
MEDEL RISK Cisplatin Carboplatin Adriamycin	OKÄND RISK Paclitaxel och docetaxel för behandling av bröstcancer Oxaliplatin Irinotecan Trastuzumab Imatinib Erlotinib Bevacizumab

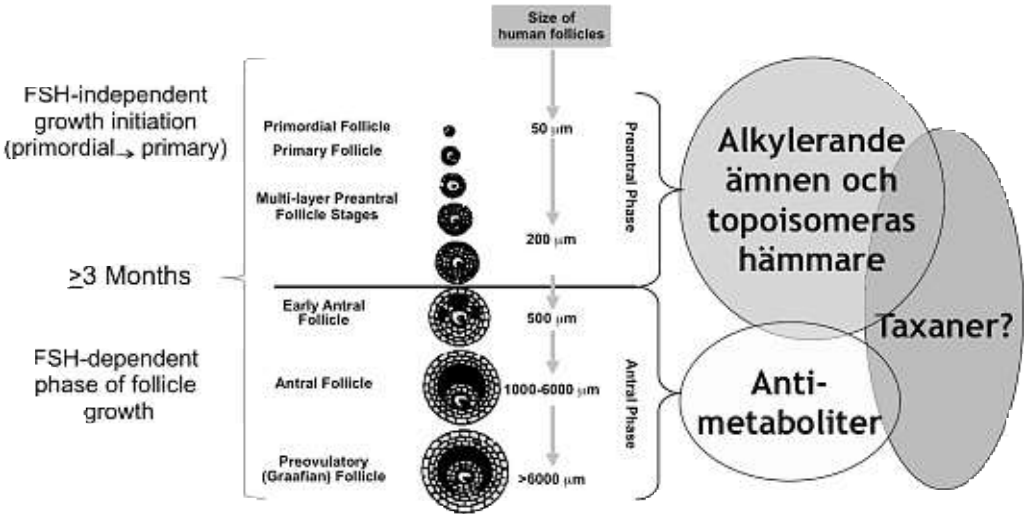
Figur 1



Rodriguez-Wallberg & Oktay, modifierad från: Cancer Management and Research, 2014 (Ref 14)

Figur 2

Betydelse av kemoterapi vid bröstcancer för follikelns specifika utvecklingsstadier



Rodriguez-Wallberg & Oktay, The Oncologist, 2017 (Ref 15)

Frysning av embryo (befruktade ägg) eller oocyter (obefruktade ägg) i fertilitetsbevarande syfte

För att kunna genomföra nedfrysning av oocyter eller embryo behöver en stimulering med gonadotropiner göras på samma sätt som vid vanliga behandlingar med in vitro fertilisering (IVF). Det protokoll som bäst tillämpas i den akuta situationen är det korta protokollet med antagonist, eftersom den tillgängliga tiden oftast är kort från det att patienten har fått bekräftad cancerdiagnos och cancerbehandling ska inledas.

Det vanligaste stimulationsprotokollet för kvinnor med cancer som genomgår fertilitetsbevarande åtgärder är antagonistmodellen, som kan initieras när som helst i menscykel, så kallad "random start stimulation". Detta har visat sig ge likvärdiga resultat vad det gäller antalet erhållna ägg hos kvinnor som genomgår fertilitetsbevarande behandlingar som vid vanlig IVF med korta protokoll som startar på cykeldag ett.

Särskild komplexitet hos kvinnor med hormonkänslig bröstcancer

Hos kvinnor med bröstcancer, som är den vanligaste cancerdiagnosen hos unga kvinnor i reproduktiv ålder, finns ibland särskilda svårigheter när fertilitetsbevarande möjligheter skall diskuteras.

Det är känt att de cytostatika som används vid bröstcancerbehandling ofta leder till allvarlig skada på ovarierna och till kraftig sänkning av antalet folliklar. Det är framförallt alkylerande ämnen, som kan leda till infertilitet, även hos unga kvinnor som innan cancerbehandlingen haft en hög ovarialreserv. Hos kvinnor med bröstcancer är det viktigt att veta om tumören är hormonkänslig, eftersom i dessa fall kan en hormonell stimulationsbehandling med utökad endogen östrogenproduktion betraktas som farlig. För dessa specifika fall har stimulering med tamoxifen eller aromatashämmare etablerats och god erfarenhet finns idag av detta på flera centra i världen

och i Sverige. Aromatashämmaren används parallellt med FSH från cykelstart. I Sverige är Letrozol den mest använda aromatashämmaren vid dessa behandlingar och med en fix dos av fem mg/dagligen peroralt. Ovulationsinduktion med GnRH-agonist föredras, eftersom den endogena östrogenproduktionen då pressas ner under stimuleringen och efter äggaspirationen och möjliggör att patienten oftast kan påbörja en planerad cytostatikabehandling dagen efter (19). Vid antagonistprotokoll med parallell behandling med Letrozol bör induction framkallas vid en större follikelstorlek på 19-20 mm för att erhålla mogna oocyter (20).

Kvinnor som utvecklar bröstcancer i ung ålder bör dessutom screenas för mutationer i BRCA-gener, som kan bidra till tidig utveckling av bröstcancer, men också ökar risken för äggstockscancer och dessutom risk att föra mutationen vidare till sina barn. Tidigare studier har också visat att kvinnor med bröstcancer och BRCA-mutationer har en reducerad ovarialreserv redan vid ung ålder (21). Vid diagnos av hormonkänslig bröstcancer kommer patienterna även att rekommenderas en femårsbehandling med tamoxifen, vilket gör att även kvinnor som behållit en viss kvarvarande äggstocksfunction efter cytostatikabehandlingen, ändå kan komma att förlora den under dessa år med tamoxifen. Dessutom indikerar den nyligen publicerade ATLAS-studien att 10 års tamoxifenbehandling är bättre än femårsbehandling vad det gäller reduktion av recidivrisk, vilket ytterligare komplicerar rådgivningen i denna kliniska situation. Uppföljning av kvinnor med bröstcancer som har genomgått hormonstimulering för att bevara nedfrysta ägg eller embryo har i en nyligen publicerad studie inte visat någon ökad risk för recidiv eller död (22).

Frysning av ovarievävnad och retransplantation

Många kvinnor har dock inte möjlighet att hinna genomgå hormonstimulering innan den onkologiska behandlingen måste startas. I

dess fall finns endast möjlighet till ovarialbiopsi och därefter frysning av den yttre kortikala ovarievävnaden där omogna ägg finns. Frysningsteknikerna har visat bra resultat med bevarande av samtliga vävnadskomponenter och kan rädda ett högt antal ägg. För att återfå fertiliteten är det dock nödvändigt att återtransplantera ovarievävnadsbitarna till kroppen, så att äggen kan uppnå mognadsstadier som tillåter dem att bli befruktningssugliga. I Sverige har återtransplantation av upptinad äggstocksvävnad till kvinnor som blivit infertila efter cancerbehandling utförts och barn har fötts efter sådana operationer genomförda vid Karolinska och Sahlgrenska Universitetssjukhusen (18,23,24). Även om en internationell diskussion har förts med målet att frysning av äggstocksvävnad och retransplantation ska bli erkänt som en klinisk behandling, så är i nuläget nedfrysning av ovarievävnad i fertilitetsbevarande syfte att betrakta som en experimentell metod (12,14). Samtliga internationella rekommendationer understryker att kliniska etablerade metoder bör tillämpas i första hand, om möjligheten finns. Därför används nedfrysning av ovarievävnad i stort sett endast vid avsaknad av tid för hormonstimulering, vid komplicerade fall där kontraindikation finns för att genomgå hormonstimulering eller äggplockning samt hos mycket unga patienter och prepubertala flickor (25). På många reproduktionsmedicinska centra i världen har kliniska program för fertilitetsbevarande åtgärder etablerats, inklusive i de fem nordiska länderna (16,18) och de flesta grupper har rapporterat egna erfarenheter av frysning och transplantation av ovarievävnad (18,23-26). Tillgängliga data tyder dock på, att även om många kvinnor i världen har genomgått nedfrysning av ovarialvävnad, så har endast en mindre andel använt den frysta vävnaden för retransplantation. Möjligtvis finns det genomförda transplantationer som inte rapporterats och därför är det i nuläget mycket svårt att skatta den verkliga effekten av denna metod. I Sverige finns utvecklade program för fertilitetsbevarande åtgärder på samtliga reproduktionsmedicinska avdelning-

ar på universitetssjukhusen och varje landsting har möjlighet att ange riktlinjer i enlighet med gällande regelverk. Både i Norge och Danmark är programmen nationella och centraliserade. I Sverige, där program för fertilitetsbevarande åtgärder snart har funnits över 20 år, har de kvinnor som valt att frysa äggstocksvävnad tillhört de yngre åldersgrupperna (18). Anledningen till att man valt denna metod beror framför allt på att cancerbehandlingen behövde påbörjas direkt, medan en mindre grupp kvinnor har valt denna metod på grund av en önskan att inte genomgå hormonstimulering eller transvaginal äggplockning. Äggstocksvävnaden kan med fördel uthämtas genom ett minimalinvasivt laparoskopiskt ingrepp som kan planeras inom bara några få dagar. Frysning av ovarialvävnad tillämpas särskilt för unga kvinnor och flickor eftersom de har ett högt antal folliklar i sina ovarier och därför kan metoden förväntas vara mer effektiv hos dem. Hos unga prepubertala flickor är dessutom denna metod den enda som kan praktiseras. Den internationella rekommendationen är att begränsa denna fertilitetsbevarande åtgärd till kvinnor som är yngre än 35 år (s.k. Edinburghs kriterier, som publicerades 1996 och validerades 2014) (27).

Framtida utveckling

Hos patienter med disseminerad hematologisk sjukdom vid tiden där äggstocksvävnad fryses ner kommer retransplantation av gonadvävnad sannolikt inte att kunna bli aktuell på grund av risken för reintroduktion av maligna celler i samband med vävnadstransplantation. Det finns hopp om utveckling av metoder för utmognad av folliklar från ovarialvävnad in vitro och forskning om detta pågår på flera centra i världen. Metoderna är dock inte färdiga ännu. Figur 3 illustrerar de två experimentella miljöer som utforskas i försök att erhålla mogna oocyter från primordiala folliklar i laboratoriemiljö. Patienter bör bli korrekt informerade att, även om nedfrysningen är tekniskt möjligt, erbjuder denna procedur endast en chans till framtida användning och

behandling och att metoder för in-vitro odling fortfarande behöver utvecklas.

Fertilitetsbevarande åtgärder för män

Spermier

Nedfrysning av spermier från ejakulat eller av spermier uttagna från bitestikel eller testikel, bör utföras innan behandling i form av cytostatika eller strålning påbörjats.

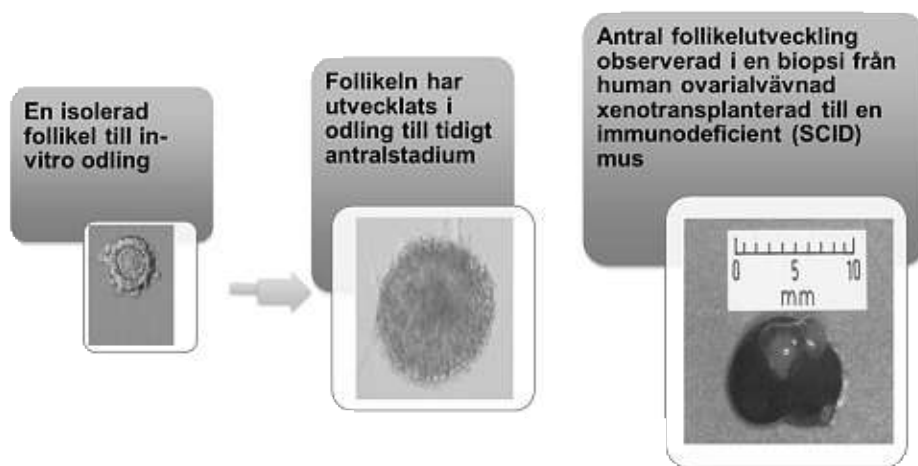
Att framkalla sädesuttömning genom masturbation är acceptabelt för de flesta män. Det är också den metod som av allt att döma ger de bästa förutsättningarna för spermerna.

Patienten kan behöva lämna ett eller flera ejakulat beroende på spermieantal och kvalitet. Ett ejakulat räcker ofta till flera frysta enheter med spermier. Det är väsentligt att – så långt det är möjligt – sträva efter att frysa ned tillräckligt många enheter för att möjliggöra flera framtida fertilitetsbehandlingar.

Vid hög eller mycket hög risk för behandlingsinducerad infertilitet kan, om ejakulatet inte innehåller spermier, PESA (perkutan spermieaspiration), TESA (testikulär spermieaspiration) eller TESE (testikulär spermieextraktion) utföras för att erhålla spermier för en eventuell framtida provrørsbehandling.

Figur 3

Framtida möjligheter: Biopsier av ovarialvävnad kan bli nedfrysta för senare in-vitro odling av ägg. I bilden illustreras både in-vitro odling av ovarialfolliklar och xeno-transplantation, båda forskningsmetoderna med målet att erhålla mogna ägg utanför kroppen. Dessa metoder behöver utvecklas vidare och ingen metod har ännu blivit tillräckligt framgångsrik för att användas kliniskt.



Modifierad från: Rodriguez-Wallberg and Oktay, *The Oncologist*, 2012 (Ref 15)

FAKTARUTA

Fertilitetsbevarande åtgärder är en modern klinisk disciplin som använder kunskap inom reproduktionsmedicin och assisterad reproduktionsteknik inom ramen för maligna sjukdomar i första hand, men även benigna tillstånd, för att skapa möjligheter att få genetiskt egna barn senare i livet.

De etablerade metoderna för att bevara fertilitet inkluderar nedfrysning av embryon, spermier eller mogna äggceller (oocyter). Nedfrysning av gonadvävnad betraktas idag fortfarande som experimentell.

Frysning av gameter (spermier eller ägg), embryon eller gonadvävnad erbjuds i offentlig regi i Sverige när det finns en medicinsk indikation.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Cancer i siffror 2013. Populärvetenskapliga fakta om cancer. 2013; <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19108/2013-6-5.pdf>.
2. Sveriges Officiella Statistik. Cancer Incidence in Sweden 2011. Hälso-och sjukvård Socialstyrelsen 2012; <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18919/2012-12-19.pdf>
3. ECIS – European Cancer Information system, 2019; <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
4. SIGN. Long term follow up of survivors of childhood cancer A national clinical guideline. <http://www.signacuk/pdf/sign132pdf>. 2013.
5. Schover LR. Psychosocial aspects of infertility and decisions about reproduction in young cancer survivors: a review. *Medical and pediatric oncology*. 1999;33:53-9.
6. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, et al.. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer*. 1999;86(4):697-709.
7. Duffy C, Allen S. Medical and psychosocial aspects of fertility after cancer. *Cancer J*. 2009;15(1):27-33.
8. Rosen A, Rodriguez-Wallberg KA, Rosenzweig L. Psychosocial distress in young cancer survivors. *Semin Oncol Nurs*. 2009;25:268-77.
9. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, et al.. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104:386-405.
10. Åtgärder för att bevara reproduktionsförmågan hos unga - främjande av likvärdig vård av unga som riskerar behandlingsorsakad infertilitet. 2016;<http://vavnad.se/wp-content/uploads/2016/11/framjande-av-reproduktionsformaga-unga-v1-00.pdf>
11. Rodriguez-Wallberg KA, Borgström B, Petersen C, Thurin-Kjellberg A, Mörsé H, Giwercman A & Jarfelt M. National guidelines and multilingual age-adapted patient information brochures and videos as decision aids to improve children's access to fertility preservation in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019, 98(5):697-680.
12. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24:2917-31
13. Rodriguez-Wallberg KA. Principles of cancer treatment: impact on reproduction. *Adv Exp Med Biol*. 2012;732:1-8.
14. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Management and Research* 2014;6:105-17.
15. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation and pregnancy in women with and without BRCA mutation-positive breast cancer. *Oncologist*. 2012;17:1409-17.
16. Rodriguez-Wallberg KA, Tanbo T, Tinkanen H, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation among alternatives for fertility preservation in the Nordic countries - compilation of 20 years of multicenter experience. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95:1015-26.
17. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren, et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012;30:2147-53.
18. Rodriguez-Wallberg KA, Marklund A, Lundberg F, Wikander I, Milenkovic M, Anastacio A, Sergouniotis F, Wänggren K, Ekengren J, Lind T, Borgström B. A prospective study of women and girls undergoing fertility preservation due to oncologic and non-oncologic indications in Sweden - Trends in patients' choices and benefit of the chosen methods after long-term follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019, 98(5):604-615.

19. Oktay K, Turkcuoglu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reproductive biomedicine online*. 2010;20:783-8.
20. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23:4347-53.
21. Titus S, Li F, Stobezki R, Akula K, et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med*. 2013;5:172ra21.
22. Rodriguez-Wallberg KA, Eloranta S, Krawiec K, et al. Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):761-769.
23. Rodriguez-Wallberg KA, Karlstrom PO, et al. Full-term newborn after repeated ovarian tissue transplants in a patient treated for Ewing sarcoma by sterilizing pelvic irradiation and chemotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94:324-8.
24. Milenkovic M, Brannstrom M, Diaz-Garcia C, et al. Spontaneous twin pregnancy with live births after cryopreservation and re-implantation of ovarian tissue. *Gynecol Surg*. 2017;14:9.
25. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation medicine: options for young adults and children with cancer. *Journal of pediatric hematology/oncology: official journal of the American Society of Pediatric Hematology/oncology*. 2010;32:390-396.
26. Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017;377:1657-65.
27. Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol*. 2014;15:1129-36.

24. Frysförvaring av obefruktade ägg på icke-medicinsk indikation, s.k. social freezing.

Anna Karin Lind och Anna Lena Wennberg

Följande kapitel är delvis baserat på SFOGs rekommendationer från 2015 (1).

Utvecklingen inom reproduktionsteknologin det senaste decenniet, framför allt vitrifiering, har lett till att äggceller nu kan frysas och sparas i syfte att användas senare i livet. Det finns därmed en möjlighet att förlänga kvinnans reproduktiva period, av medicinska såväl som icke-medicinska skäl. Statens medicinsketiska råd (SMER) anser att det är etiskt godtagbart att erbjuda en kvinna möjlighet att frysa ner sina ägg, både vid risk för medicinsk- och åldersrelaterad infertilitet (2).

I Sverige har äggfrysning av icke-medicinska skäl varit möjligt på privata IVF-kliniker sedan 2011 (3). En studie gjordes i Göteborg för att validera metoden innan den infördes och det första barnet i Sverige efter vitrifierad oocyt föddes 2012 (4). Allt fler kvinnor väljer att frysa ägg och 2016 gjordes det cirka 300 äggfrysbehandlingar i Sverige av icke-medicinska skäl enligt kvalitetsregistret Q-IVF (5), nästan 100 fler än året innan. De som väljer att frysa ägg är huvudsakligen ensamstående kvinnor som har en stark barnlängtan och som vill dela sitt föräldraskap med en partner men där den möjligheten saknas i nuvarande livssituation. (3, 6). I en enkät studie från 2016 beskrivs en stor acceptans för äggfrysning hos svenska kvinnor, framför allt hos dem som bor i en storstad (7). Sextio procent av tillfrågade kvinnor kunde tänka sig att frysa ägg i fertili-

tetsbevarande syfte i en amerikansk population (8).

Flera uppföljningar har gjorts av kvinnor som har fryst ägg av icke-medicinska skäl. Majoriteten ångrar inte sitt beslut att frysa ägg (9) men önskar att de hade gjort behandlingen när de var yngre och hade bättre förutsättningar. I en nyligen publicerad australiensisk studie (10) har man följt upp de kvinnor som lät frysa ägg mellan 1999-2014 av icke-medicinska skäl. Endast ett fåtal hade återvänt för att använda sina frysta ägg. Den vanligaste orsaken var att de inte ville vara ensamstående föräldrar.

Utredning och information

Kvinnan bör ha en god äggstockskapacitet för att frysa ägg. Utredning av äggstockskapacitet görs med ultraljud för bedömning av antalet antralfolliklar och blodprov för mätning av antimüllerskt hormon, AMH.

Adekvat information är av stor vikt. Kvinnan bör noggrant informeras om att chansen att senare bli gravid med de frysta äggen är starkt beroende av hennes ålder vid infrysningen. Att frysa ägg är ingen garanti för att behandlingen ska leda till barn. Äggfrysning kan oftast inte rekommenderas efter 38 års ålder men individuell bedömning bör göras (6). Kvinnan bör också få allmän fertilitetsrådgivning samt informeras om och, vid

behov, stötts till livsstilsförändringar som optimerar hennes chanser till en frisk graviditet så småningom.

Äggfrysning väcker frågor av existentiell karaktär. Samtalskontakt med kurator eller annan personal som har beteendevetenskaplig kompetens kan därför rekommenderas i samband med äggfrysning.

Äggfrysbehandling och IVF

För att kunna bli gravid med frysta äggceller krävs provrörsbefruktning. Kvinnans äggstockar hormonstimuleras på samma sätt som inför vanlig provrörsbefruktning innan äggen kan tas ut och frysas ned. Vid upptining befruktas äggen med spermier, från partner eller donator, genom mikroinjektion (ICSI). Resultaten vid provrörsbefruktning med tinade och med färskt ägg har visat sig vara likvärdiga (12) och uppföljning av barn som fötts efter äggfrysning har hittills varit betryggande (13, 14).

Hur många ägg är optimalt?

Hittills har relativt få kvinnor återkommit för att använda sina frysta ägg, både i Sverige (egna data) och utomlands (15, 16). Det är därför svårt att uttala sig om hur många ägg en kvinna bör frysa för att ha en rimlig chans att få barn med dessa utifrån den förhållandevis begränsade, heterogena populationen som än så länge har återvänt. Det är emellertid rimligt att anta att äldre kvinnor behöver fler frysta ägg för att uppnå en levande födsel jämfört med yngre kvinnor, eftersom andelen aneuploida ägg ökar med stigande ålder (17). Med åldern ökar därför sannolikheten att kvinnan behöver göra flera äggfrysacykler för att ha tillräckligt många frysta ägg för att ha en rimlig chans att få ett barn i framtiden.

I en retrospektiv studie från 2016 (18) analyserades graviditetsutfallet hos kvinnor som återvände för att använda sina frysta ägg. Populationen utgjordes av 137 kvinnor, vilket var knappt tio procent av dem som 2007–2015

hade fryst ägg av åldersskäl eller andra medicinska skäl än cancer. Författarna fann att kvinnor som var 35 år eller yngre när de lät frysa sina ägg och som använde tio mogna ägg hade 60 procents sannolikhet för levande födsel, medan kvinnor som var 36 år eller äldre hade knappt 30 procents chans.

Flera prediktionsmodeller har också föreslagits för att förutsäga sannolikheten att ett visst antal frysta ägg ska ge upphov till barn. Kvinnor som är yngre än 35 år när de fryser sina ägg uppskattas behöva cirka 20 ägg för att ha goda möjligheter att senare få ett barn med de frysta äggen. Chansen beräknas då till ungefär 80-90 procent. Motsvarande chans vid 10 ägg bedöms vara 60-75 procent. Ju äldre kvinnan är vid äggfrysningen desto fler ägg behövs för att få minst ett barn. Sannolikheten uppskattas exempelvis till 60-75 procent vid 37-38 års ålder och drygt 35 procent vid 42 års ålder under förutsättning att kvinnan har 20 frysta ägg (19-20).

Åldersgräns för återförande

Såväl maternella som perinatale risker ökar med mammans ålder. SMER har ur ett etiskt perspektiv uttalat sig mot åldersgränser i samband med assisterad befruktning. Rådet anser att utgångspunkten bör vara en individuell bedömning med avseende på eventuella risker för mor och barn (2). Dagens medicinska kunskap pekar mot stora riskökningar från 50 års ålder. Riskerna ökar också vid tvillinggraviditet och interkurrent sjukdom, exempelvis kronisk hypertoni, hos den blivande mamman (21-24).

Utvärdering av kvinnans hälsa måste därför göras före återförandet. Samma medicinska och sociala kontraindikationer gäller som för assisterad befruktning i övrigt. Åldersrelaterade riskökningar talar för att man bör vara mycket återhållsam med återförande efter 45 års ålder. I de fall återförande ändå planeras efter 45 års ålder rekommenderas obstetrisk prekonceptionell rådgivning. Graviditet avråds efter 50 års ålder.

Ekonomiska och juridiska aspekter

Gränsdragning medicinsk – icke-medicinsk indikation för äggfrysning kan ibland vara svår. Att skilja mellan dessa indikationer har betydelse för hur behandlingen ska finansieras. Kvinnor som väljer att frysa ägg av icke-medicinska skäl bekostar idag behandlingen och läkemedlen själva, d.v.s. läkemedel är vid denna indikation inte förmånsberättigade.

Icke-medicinsk indikation innebär att friska kvinnor av olika skäl önskar senarelägga tiden för familjebildning. I denna grupp kan det också finnas kvinnor med måttliga medicinska skäl, såsom lindrigare former av endometrios och tidigare unilateral (salpingo-)ooforektomi med ett friskt kvarvarande ovarium.

Idag finns ingen juridisk tidsbegränsning för hur länge obefruktade ägg får frysförvaras men vid de svenska kliniker som erbjuder äggfrysning på icke-medicinsk indikation bör äggen användas innan kvinnan fyllt 45 år.

Donation av övertaliga oocyter

Om en kvinna inte längre önskar frysförvara sina ägg utan önskar att donera dessa kan hon utredas och lämplighetsbedömas inför donationen på samma sätt som andra donatorer.

Populärvetenskaplig benämning

Termen "social freezing" kan diskuteras då den antyder att kvinnor av olika sociala skäl valt bort barn i sin aktuella livssituation. Andra benämningar är "elektiv äggfrysning", "äggfrysning för egendonation" eller "proaktiv äggfrysning" (25).

Sammanfattning

Äggfrysning kan ge kvinnor möjlighet att övervinna den irreversibla, fysiologiska, åldersrelaterade nedgången i fertilitet men är aldrig en garanti. Inför äggfrysning ska kvinnan få en personlig bedömning av sina förutsättningar så att hon kan skapa sig en realistisk uppfattning om chansen att senare bli gravid med de frysta äggen. Hon ska också få noggrann information om bestämmelser som berör äggfrysningen och senare IVF, om proceduren och dess begränsningar samt om de risker som föreligger med behandlingen.

FAKTARUTA

Kvinnan bör ha en god äggstockskapacitet (AMH + AFC) för att frysa ägg.

Äggfrysning kan oftast inte rekommenderas efter 38 års ålder.

Adekvat information är av största vikt.

För att kunna bli gravid med frysta äggceller krävs provrörsbefruktning (ICSI).

Återförande bör undvikas efter 45 års ålder.

Referenser:

1. SFOGs rekommendationer för frysförvaring av obe-fruktade ägg på icke-medicinsk indikation, s.k. social freezing, 2015 https://www.sfog.se/media/300387/fo_rslag_sfog_rekommendation_fo_r_frys-fo_rvaring_av_obe-fruktade_a_gg_pa_icke-medi-cinsk_indikation_sk_social_freezing_2015_.pdf
2. SMER. Assisterad befruktning - etiska aspekter. 2013; 1: 138 - 153.
3. Wennberg AL, Lundborg E, Zachrisson U, Nielsen S, Saldeen P, Brännström M. Egen äggbank för att skydda fertiliteten mot åldrande. *Läkartidningen* 2014; 111: 793-795.
4. Hardarson T, Westin C, Reismer E, Westlander G, Wikland M. Introduction of oocyte vitrification through a clinical trial in a private IVF setting. Abstract Nordic Fertility Society Meeting, Helsingfors 2012
5. <https://www.medsinet.com/qivf/>
6. De Groot M, Dancet EA, Repping S, et al. The voice of Dutch women with anticipated gamete exhaustion who consider oocyte freezing to increase their chances on shared parenthood. *Hum Reprod* 2013; 28(S1): 66.
7. Wennberg AL, Rodriguez-Wallberg KA, Milsom I, Brännström M. Attitudes towards new assisted reproductive technologies in Sweden: a survey in women 30-39 years of age. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016; 95: 38-44.
8. Hurley EG, Ressler IB, Young S, Batcheller A, Thomas MA, DiPaola KB, Rios J. Postponing Childbearing and Fertility Preservation in Young Professional Women. *South Med J* 2018 ; 111: 187-191.
9. Stoop D, Maes E, Polyzos NP, Verheyen G, Tournaye H, Nekkebroeck J. Does oocyte banking for anticipated gamete exhaustion influence future relational and reproductive choices? A follow-up of bankers and non-bankers. *Hum Reprod* 2015; 30: 338-344.
10. Hammarberg K, Kirkman M, Pritchard N, Hickey M, Peate M, McBain J, et al Agrest. Reproductive experiences of women who cryopreserved oocytes for non-medical reasons. *Hum Reprod* 2017; 32: 575-581
11. Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, et al. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Hum Reprod* 2012 (Oxford); 27: 1231-1237.
12. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 2239-2246.
13. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 769-776.
14. Anzola AB, Pauly V, Geoffroy-Siraudin C, Gervoise-Boyer MJ, Montjean D, et al. The first 50 live births after autologous oocyte vitrification in France. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32: 1781-1787
15. Cobo A, Garcia-Velasco JA, Domingo J, Remohí J, Pellicer A. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? *Fertil Steril* 2013; 99: 1485-1495.
16. Schattman GL. Clinical practice. Cryopreservation of oocytes. *N Engl J Med* 2015; 373: 1755-1760.
17. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. Scott. Aneuploidy across individual chromosomes at the embryonic level in trophoctoderm biopsies: changes with patient age and chromosome structure. *J Assist Reprod Genet* 2014; 31: 1501-1509.
18. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril* 2016; 105: 755-764.e1
19. Doyle JO, Richter KS, Lim J, Stillman RJ, Graham JR, Tucker MJ. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril* 2016; 105: 459-466.e2.
20. Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, Munné S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Hum Reprod* 2017; 32: 853-859
21. Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, Mor E, Tourgeman DE, Slater CC, et al. Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. *JAMA* 2002; 288: 2320-3.
22. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 727-733.
23. Carolan M. Maternal age $\geq$ 45 years and maternal and perinatal outcomes: A review of the evidence. *Midwifery* 2013; 29: 479-89
24. Salihu HM, Shumpert MN, Slay M, Kirby RS, Alexander GR. Childbearing beyond maternal age 50 and fetal outcomes in the United States. *Obstet Gynecol* 2003; 102(5 Pt 1): 1006-1014.
25. Stoop D, van der Veen F, Deneyer M, Nekkebroeck J, Tournaye H. Oocyte banking for anticipated gamete exhaustion (AGE) is a preventive intervention, neither social nor nonmedical. *Reprod Biomed Online* 2014; 28: 548-51.

25. HBTQ

Camilla Stenfelt och Elizabeth Nedstrand

Fram till 1944 var samkönade sexuella handlingar kriminaliserade i Sverige, därefter klassades homosexualitet som en psykisk sjukdom. Inte förrän 1979 avskaffades sjukdomsförklaringen av homosexualitet

1972 blev det lagligt att byta juridiskt kön i Sverige. Transpersoner fick dock inte byta kön juridiskt om de inte lät sig steriliseras. Uppskattningsvis har 800 personer genomgått sterilisering mot sin vilja mellan 1972 och 2013.

Inte förrän 30 juni 2013 avskaffades kravet på tvångssterilisering. Det innebär att det från 2013 går att byta juridiskt kön utan att behöva göra kroppsliga ingrepp och det möjliggör också för transpersoner att kunna få biologiska barn. HBTQ är ett paraplybegrepp för homosexuella, bisexuella, transpersoner och personer med queera uttryck och identiteter. Nedan följer en förklaring till de olika begreppen.

Begrepp

H (homosexuella) och B (bisexuella) handlar om sexuell läggning, T (transpersoner) handlar om hur kön definieras och uttrycks. Q (queer) kan röra både sexuell läggning och könsidentitet men kan också vara ett uttryck för ett normkritiskt förhållningssätt.

Ordet transperson är också ett paraplybegrepp med flera undergrupper och det går att vara transperson på flera olika sätt. Begreppet rör könsidentitet och könsuttryck och har ingenting med sexuell läggning att göra.

Med könsuttryck (socialt) menas på vilket sätt vi uttrycker könstillhörighet, det kan

exempelvis vara med hjälp av kläder, makeup, hår, skägg och kroppsspråk.

Med könsidentitet menas hur vi uppfattar oss själva. En transperson är en person som delvis eller inte alls identifierar sig med det kön den har fått sig tilldelat vid födelsen. Att vara transperson kan även innebära att inte följa rådande normer för hur en person med ett visst juridiskt kön "ska vara". Detta förutsätter förstås att personen själv identifierar sig som transperson.

En person kan kalla sig intergender, det är en person som identifierar sig mellan eller bortom könskategorierna kvinna och man. Intergender kan vara synonymt med queer eller ickebinär.

Med termen icke-binär menas alla könsidentiteter bortom det normativa till skillnad från det binära könssystemet som utgår från att det finns två kön; man och kvinna.

En person som inte är en transperson kan definieras som en cisperson. En cisperson är en person vars biologiska kön överensstämmer med det upplevda könet liksom det juridiska och sociala könet.

En transperson kan också beskrivas i termen könsinkongruens, dvs när den biologiska kroppen inte överensstämmer med könsidentiteten. Termen könsdysfori innebär att könskongruensen innebär ett lidande på något vis, socialt eller psykiskt. En person som upplever könsdysfori har rätt till utredning som ibland kan mynna i att personen genomgår exempelvis hormonell eller kirurgisk behandling.

Könsdysfori kan vara en diagnos. I Sverige används tre diagnoser för könsdysfori; trans-

sexualism, könsidentitetsstörning UNS och övrig könsidentitetsstörning. Dessa tre diagnoser kan ge möjlighet till könsbekräftande behandling.

Att en person beskrivs som en transperson eller cisperson säger således inget om sexuell läggning. En trans- eller cisperson kan vara hetero-, homo-, bi- eller asexuell. En person kan också sägas vara pansexuell vilket innebär att hen attraheras sexuellt av andra oavsett kön. En del föredrar pansexuell som begrepp för att signalera att de ser sin sexuella läggning som bortom tvåkönsnormen, dvs bortom det binära könssystemet (1)

HBTQ-utbildning

Många enheter inom sjukvården väljer att HBTQ-certifiera eller HBTQ-utbilda personalen. Målet är att skapa förutsättningar för ett respektfullt bemötande och en miljö där alla, patienter och personal, skall känna sig inkluderade och välkomna. I utbildningen ingår att synliggöra och granska normer och bland annat ges fördjupad kunskap om de sju diskrimineringsgrunderna, där sexuell läggning, könsidentitet och könsuttryck ingår. Att lära sig att betrakta ur ett normkritiskt perspektiv är en viktig del av utbildningen.

I utbildningen ingår också att granska dokument på enheten, både personaldokument, patientinformationer och medicinska instruktioner och anpassa dem till ett sätt som kan passa alla. Några sätt att ge ett respektfullt bemötande kan vara att ställa frågor om "partner", och inte ta för givet att någon lever i en viss typ av relation eller ens i en relation samt att fråga efter vilket pronomen en person önskar att vi använder i kommunikationen.

Fertilitetsaspekter

Enligt rådande lagstiftning har patienter med könsdysfori rätt att bevara sina könsceller inför könsbekräftande behandling och genomgå assisterad befruktning om önskemål om detta föreligger.

Ansökan om att få ändra könstillhörighet

ställs till Socialstyrelsens rättsliga råd som lämnar tillstånd till könskorrigering ingrepp i könsorgan och avlägsnande av könskörtlar.

Patienter med könsdysfori hade tidigare inte möjlighet att bevara (frysa) sina könsceller då lagen, från 1972, krävde sterilisering, dock ej kastrering. Steriliseringkravet avskaffades 2013 i och med en EU-dom och patienter med könsdysfori har därför sedan dess möjlighet att kunna bevara (frysa) sina könsceller inför en ev könsbekräftande behandling.

Barn med könsdysfori som planeras för medicinering med GnRH-analog för att stoppa pubertet kan också vara aktuella för fertilitetsbevarande åtgärder. Hos pojkar krävs en testikelstorlek på sex till åtta ml för att spermaproduktionen ska kunna starta. Flickor ska ha genomgått menarche om infrysning av oocyter ska kunna bli aktuellt. Individuella ställningstaganden måste ske i dessa fall huruvida patienten av psykologiska skäl klarar av proceduren. Medicineringen kan avbrytas i senare skede för fertilitetsbevarande åtgärd, dvs inför infrysning av könsceller.

Det kan vara en fördel att frysa könsceller före start av hormonell könsbekräftande behandling både hos biologiska män och kvinnor. Patienterna bör informeras om att åtgärden är en möjlighet att bevara sin fertilitet men att frysta könsceller inte alltid överlever infrysning och upptining. Information bör ges om att åtgärden inte är någon garanti för framtida positivt behandlingsresultat (graviditet). Information bör också ges om att nedfrysta gameter endast kan användas enligt det regelverk som råder när den assisterade befruktningen är aktuell.

Par som lever i samkönade relationer, transpersoner och ensamstående kan få hjälp med assisterad befruktning om den ensamstående eller någon i paret har livmoder.

Många par önskar genomgå inomparsdonation (donation inom ett par). Det innebär att ägg stimuleras fram i en IVF-behandling från den ena i paret, befruktas med donerade spermier och odlas och därefter transfereras ett embryo till den andra i paret, dvs den i paret som önskar bära graviditeten.

Inompars-donation är lagligt i Sverige sedan lagändringen 1 januari 2019. (3)

Att uppnå föräldraskap med hjälp av surrogatmödraskap är en möjlighet bland flera. Under 2016 sade regeringens utredare nej till att tillåta surrogatmödraskap och i februari 2018 sade regeringen återigen nej till surrogatmödraskap inom svensk hälso-och sjukvård. Det finns inget uttryckligt förbud mot surrogatmödraskap i Sverige men det är inte tillåtet att genomföra inom den svenska sjukvården.

Statens medicinsk etiska råd (SMER) har även tagit ställning till surrogatmödraskap i sitt remissvar avseende betänkandet Olika vägar till föräldraskap (SOU 2016:11) (2) och delar där utredningens bedömning att kommersiellt surrogatmödraskap inte bör tillåtas i Sverige men anser, i motsats till utredningen, att altruistiskt surrogatmödraskap kan vara en etiskt godtagbar metod, som kan tillåtas i Sverige. SMER anser också att möjligheterna att fastställa rättsliga föräldrar bör utvidgas och att barnens intresse av rättsäkerhet och trygghet väger tyngre än statens intresse av att mot-

verka surrogatarrangemang i utlandet (4).

I en enkätundersökning om attityder kring surrogatmödraskap bland Sveriges fertilitetsläkare och ansvariga vid förlossningskliniker framkom att en majoritet av läkarna var positiva till altruistiskt surrogatmödraskap i Sverige men en del uttryckte tvivel om att en potentiell surrogatmoder verkligen fullt ut kan förstå vilka risker ett surrogatmödraskap kan innebära. De tillfrågade ansåg också att ett utförligt lagligt avtal bör skrivas mellan berörda parter. Det förelåg en klar skillnad mellan de olika professionerna. Fertilitetsläkarna var signifikant mer positiva till surrogatmödraskap än förlossningsläkarna (5).

I en liknande studie av attityder till surrogatmödraskap hos svenska läkare, sjuksköterskor och psykologer inom barnhälsovården i Sverige var c:a 60 procent av de tillfrågade positiva till altruistiskt surrogatmödraskap (6).

Adoption är i Sverige tillåtet för både par och ensamstående men det är givarländerna som avgör möjligheten. Det är hittills få samkönade par som fått adoptera i Sverige.

FAKTARUTA

- Fram till 1944 var samkönade sexuella handlingar kriminaliserade i Sverige.
- 1972 blev det lagligt att byta juridiskt kön i Sverige.
- Sjukdomsförklaringen av homosexualitet avskaffades 1979.
- 2013 blev det lagligt att frysbevara sina könsceller inför ett könsbyte.
- HBTQ är ett paraplybegrepp för homosexuella, bisexuella, transpersoner och personer med queera uttryck och identiteter.
- En transperson är en person som delvis eller inte alls identifierar sig med det kön den fick sig tilldelat vid födelsen.
- Det finns sju diskrimineringsgrunder som omfattas av förbud: kön, könsöverskridande identitet och uttryck, etnisk tillhörighet, religion eller annan trosuppfattning, funktionsnedsättning, sexuell läggning och ålder.
- Inompars-donation är tillåtet i Sverige från 1 januari 2019 (se kapitel 1).
- Surrogatmödraskap är inte tillåtet i Sverige.

Rerenser

1. RFSL, Anna Nordqvist och Lina-Lea Zimmerman har faktakollat all text om HBTQ-begrepp och HBTQ-utbildning.
2. Regeringen. Statens offentliga utredningar SOU 2016:11
3. Lag (2006:351) om genetisk integritet m.m.
4. SMER Remissvar avseende betänkandet Olika vägar till föräldraskap (SOU 2016:11) publ 2016-06-14.
5. Attitudes toward surrogacy among doctors working in reproductive medicine and obstetric care in Sweden. Stenfelt C, Armuand G, Wånggren K, Skoog Svanberg A, Sydsjö G. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Sep;97:1114-1121. doi: 10.1111/aogs.13342. Epub 2018.
6. Survey shows that Swedish healthcare professionals have a positive attitude towards surrogacy but the health of the child is concern
Armuand G, Lampic C, Skoog-Svanberg A, Wånggren K, Sydsjö G. *Acta Paediatr*. 2018 Jan;107:101-109. doi: 10.1111/apa.14041. Epub 2017 Sep 15.

26. Cross Border Reproductive Care (CBRC)

Gerasimos Tzortzatos, Karin Pettersson, Greta Edelstam och Kjell Wånggren

Introduktion

Cross border reproductive care innebär att personer väljer att resa till ett annat land än där man är bosatt för att genomgå fertilitetsbehandling. De vanligaste orsakerna till att söka hjälp utomlands är att lagstiftningen i det land man bor är mer restriktiv än i det land dit man reser, kostnaden är lägre eller att kvaliteten är högre eller tillgängligheten bättre.

CBRC är vanligt förekommande ute i världen. Efter att det blivit tillåtet med behandling för såväl samkönade kvinnliga par som ensamstående kvinnor så kan behovet av behandling till stor del tillgodoses inom Sverige. Kvinnor med behov av donerade ägg eller embryon har tidigare sökt sig till bl.a. England och Spanien. En del patienter vänder sig utomlands för att få en anonym donator. Då surrogatmödraskap inte är tillåtet i många länder så har framför allt samkönade manliga par behövt söka sig till länder som USA eller Indien för att få hjälp att få barn.

Andra orsaker till CBRC är för att kunna genomgå PGS / PGT-A (preimplantatorisk genetisk screening / preimplantatorisk testning-aneuplodiscreening) eller s.k. "sex selection" som inte är tillåtet i Sverige.

Shenfield et al. har analyserat förekomsten av CBRC mellan sex europeiska länder (2). Medelåldern hos de som sökte vård i andra länder var c:a 37 år (21-51). De flesta (70 procent) var gifta och 90 procent var heterosexuella. Orsaken till CBRC, viken typ av behandling man sökte och vart man vände sig, varie-

rade mellan de olika länderna. Man fann att det är många patienter som söker sig till andra länder och uppskattade att upp till 60 000 behandlingar utfördes per år genom CBRC mellan de studerade europeiska länderna under 2006. För Sverige har det beräknats att mer än 3 000 kvinnor eller par sökt fertilitetsbehandling utomlands under 2014.

CBRC ger upphov till många sociala och etiska frågeställningar som kan kräva en koordinerad insats från många intressenter, både på nationell och internationell nivå. En enhetlig lagstiftning i hela Europa skulle kunna för enkla både för patienterna och professionen, men olika behandlingskulturer och etiska överväganden kan försvåra att uppnå konsensus. (2,3)

CBRC kan i vissa fall medföra ökade risker för komplikationer.

I många andra länder erbjuds två eller fler embryon vid återförande, vilket kan leda till svåra problem med multipelgraviditeter och risk för komplikationer inkluderande förtidspö. Kvinnor med hög ålder eller interkurrent sjukdom kan vid behandling genom CBRC riskera sin egen och det kommande barnets hälsa. (4)

Neonatala/obstetriska komplikationer

Många kvinnor eller par som söker assisterad befruktning utomlands gör detta av åldersskäl. I kapitel 9 om interkurrenta sjukdomar ges en översikt om kroniska sjukdomar som kan kom-

plicera graviditet och förlossning. Ju äldre kvinnan är desto vanligare är förekomsten av kroniska sjukdomar. Prevalensen av graviditetsinducerad sjukdom såsom graviditetsdiabetes, graviditetshypertoni eller preeklampsi är klart ökad. Dessutom ökar risken för komplikationer hos mor och barn med stigande maternell ålder.

Ökad maternell ålder ökar risken för intra-uterin fosterdöd, perinatal död, förtidsbörd och låg födelsevikt. (5-9)

De åldersrelaterade riskökningarna talar för att man bör vara mycket återhållsam med återförande av eget befruktat ägg efter 45 års ålder.

Graviditet efter 50 års ålder avråds.

Det förordas återförande av endast ett befruktat ägg åt gången och endast undantagsvis återförande av två.

Återförande av donerat befruktat ägg rekommenderas inte efter 45 års ålder

Kvinnor äldre än 45 år samt yngre kvinnor med komplicerande sjukdom som söker assisterad befruktning utomlands, bör erbjudas prekonceptionell rådgivning av en obstetriker.

Möjlighet till ersättning från Försäkringskassan

Lagen om ersättning för patienter vid gränsöverskridande vård inom EU medför att patienter har möjlighet att söka vård utomlands och under vissa förutsättningar få ersättning för den från Försäkringskassan. Vården måste då utföras i enlighet med den lagstiftning som gäller på området i Sverige. Försäkringskassan kan inte ersätta vård utomlands som strider mot svensk lagstiftning som exempelvis anonyma donationer eller surrogatmodraskap (13)

Råd från SFOG:

För läkare som hjälper patienter som vill söka hjälp utomlands har SFOG utformat råd som kan göra att nackdelarna och riskerna med CBRC minimeras.

1. Medicinska aspekter

Mottagningsbesök kan alla patienter erbjudas för att erhålla information.

Utredning:

Utredning görs utifrån individuell medicinsk bedömning.

Behandling

- Utgångspunkten bör vara en individuell bedömning med beaktande av det blivande barnets bästa och kvinnans medicinska förutsättningar att genomgå en graviditet (10).
- En rekommendation är att fertilitetsbehandling avrådes efter att kvinnan fyllt 45 år.
- Patienten/paret bör rekommenderas att ta del av statistik från behandlande klinik avseende utfallet av den planerade behandlingen och bör avrådas från fertilitetsbehandling som har mindre än 10 procents sannolikhet att resultera i en graviditet (11).
- Man bör inte medverka till fertilitetsbehandling:
 - om kvinna eller barn utsätts för allvarliga medicinska risker
 - där fler än ett embryo (endast i undantagsfall två embryo) återförs
 - vid BMI >35 kg/m² (12).
- Läkemedelsförskrivning och/eller undersökning i Sverige inför en behandling som initierats av klinik i utlandet medför att förskrivande läkare har ett medicinskt ansvar för behandlingen.

2. Juridiska aspekter

Det är tillåtet att informera om olika behandlingar som inte är tillåtna i Sverige.

Det är i Sverige för närvarande *inte tillåtet* att:

- utföra behandlingar avseende surrogatmoderskap.
- utföra donation med oocyter och spermier från anonym donator (12).

Enligt svensk lag är det inte tillåtet för läkare i Sverige att medverka i behandlingar som inte är lagliga i Sverige. Rättsläget är ännu inte prövat.

3. Ekonomiska aspekter.

Bedömning av fertilitetspotential och provtagning som hör samman med detta kan göras med offentlig finansiering.

Patienten ska i Sverige själv finansiera kontroller och provtagning avseende behandlingar som påbörjats utomlands.

Läkemedel och provtagning som ordineras av läkare utomlands och som inte är förenliga med svensk praxis ska patienten erhålla och betala för i det aktuella landet.

Förmånsberättigade läkemedel som vid fertilitetsbehandling skrivs ut på recept av läkare i Sverige har patienten rätt att erhålla med förman oavsett om detta är angivet på receptet.

FAKTARUTA

- Kvinnor med komplicerande sjukdom samt de över 45 år bör erbjudas prekonceptionell rådgivning av en obstetriker vid önskemål om fertilitetsbehandling
- Individuell bedömning måste göras med beaktande av kvinnans medicinska förutsättningar och det blivande barnets bästa
- Det förordas återförande av endast ett embryo och endast undantagsvis återförande av två till kvinnor som är över 45 år
- Patienten ska i Sverige själv finansiera kontroller och provtagning avseende behandlingar som påbörjats utomlands.
- Läkemedel och provtagning som ordinerar av läkare utomlands och som inte är förenliga med svensk praxis, ska patienten erhålla och betala för i det aktuella landet.

Referenser

1. Nygren K, Adamson D, Zegers-Hochschild F, de Mouzon J; International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies. Cross-border fertility care—International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies global survey: 2006 data and estimates. *Fertil Steril.* 2010;94:e4-e10.
2. Shenfield F, Pennings G, Ferraretti AP, Andersen AN, Goossens V; ESHRE Taskforce on Cross Border Reproductive Care. Cross border reproductive care in six European countries. *Hum Reprod.* 2010;25:1361-8.
3. Van Hoof W, Pennings G, De Sutter P. Cross-border reproductive care for law evasion: should physicians be allowed to help infertility patients evade the law of their own country? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;202:101-5.
4. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Cross-border reproductive care: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril.* 2016;106:1627-1633.
5. Carolan M. Maternal age ≥ 45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. *Midwifery.* 2013;29:479-89.
6. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril.* 2015 May;103(5):1136-1143.
7. Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, Mori R, Ganchimeg T, Vogel JP et al. WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG.* 2014;121 Suppl 1:49-56.
8. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0186287.
9. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2004;104:727-33
10. <http://www.smer.se/nyheter/radet-tar-stallning-till-assisterad-befruktning/>
11. <http://www.ucl.ac.uk/qivf/>
12. http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/sfs_sfs-2006-351/
13. http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-2013513-om-ersattning-for-kostnader-till_sfs-2013-513

27. Adjuvant behandling vid assisterad befruktning

Raghad Samir, Juliane Baumgart och Thomas Brodin

Syftet med all adjuvant behandling är att förbättra eller modifiera utfallet vid assisterad befruktning. Flera olika preparat och metoder har genom åren testats, många gånger på mer eller mindre teoretisk eller empirisk grund och utanför regelrätta studier. Många läkemedel är studerade i samband med långtidsanvändning på annan indikation och biverkningar och risker vid användning under just assisterad befruktning är sällan studerade. Trots bristande kvalitativa evidens har flertalet metoder vunnit visst fotfäste. Adjuvanta behandlingar syftar främst till att befrämja implantation men även till förbättrad respons vid ovarialstimulering och förbättrade spermieparametrar.

Det vetenskapliga underlaget för adjuvant behandling vid assisterad befruktning är begränsat och många publikationer håller låg vetenskaplig kvalitet. En grupp vid British Fertility Society har intresserat sig för området och har återkommande publicerat en sammanställning där man kritiskt granskat det vetenskapliga underlaget för de flesta av de preparat och metoder som används. Där inget annat anges är detta kapitel baserat på den senaste publikationen från 2015 (1).

Sökmetod

Sökning har gjorts via PubMed och Cochrane library med sökorden: adjuncts; adjuvants; complementary therapy; add-ons; PCOS; namn på respektive adjuvans i kombination med något av följande: IVF, in-vitro fertilisation, in-vitro fertilization, infertility, childless-

ness. Sökningar avgränsades till studier publicerade på engelska, i första hand till RCT-studier, eller metaanalyser som inkluderade RCT-studier. Vid avsaknad av RCT-studier inkluderades även andra typer av studier. Fallbeskrivningar exkluderades. Sökningen inkluderade studier publicerade fram till april 2018.

Förbättrad ovarialrespons vid hormonstimulering:

Metformin

Insulinresistens är vanlig vid polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS). Med högre insulinhalter accentueras den LH-drivna androgenproduktionen i ovarierna, vilket bidrar till oligo- eller anovulation. Man har bl.a. därför använt läkemedel som ökar insulinkänsligheten, framför allt metformin, som behandling vid PCOS, både ensamt i ovulationsbefrämjande syfte och som adjuvant behandling vid stimulering till ovulation med exempelvis klomifencitrat eller gonadotropin. Vissa resultat tyder på ökning av att både graviditetsfrekvens och antal levande födda vid behandling med metformin både med och utan annan fertilitetsbehandling (2), men resultaten är inte entydiga. Även om större metaanalyser talar för viss ökning av frekvens levande födda är evidensen svaga (lågkvalitativa evidens) (3). Framför allt bland överviktiga kvinnor med PCOS ökar metformin chansen till ovulation och graviditet, men förbättrade resultat avseende frekvens levande

födda är fortsättningsvis inte övertygande visat (3, 4).

Dehydroepiandrosteron (DHEA)

DHEA är i steroidhormonsynteskedjan prekursor till androstendion och syntetiseras huvudsakligen i binjurarna. DHEA har prövats i syfte att öka ovarialresponsen, såväl kvantitativt som kvalitativt, vid IVF-stimulering av s k poor responders (kvinnor med låg äggreserv). Det vetenskapliga underlaget präglas av heterogena mindre studier med blandade resultat.

Sammantaget saknas stöd för bruk av DHEA.

Minskad risk för överstimuleringsyndrom, OHSS

Metformin

Utöver effekter vid PCOS har man i flera studier funnit signifikant minskad risk för OHSS bland kvinnor som fått metformin som behandling inför och vid ovarialstimulering. Metformin ”bromsar” i viss mån svaret på FSH-stimulering vid PCOS och har visats minska ovariell frisättning av vascular endothelial growth factor (VEGF) som produceras av de många folliklarna vid ovarialstimulering och som uppregleras av hCG (som ofta ges som ovulationsinduktion, respektive stiger vid graviditet). VEGF anses ha en central roll i utvecklingen av OHSS. Befintlig evidens talar för viss effekt av metformin för att minska risken för OHSS vid PCOS (måttligt till starkt evidens) (1, 5).

Dopaminagonist

Dopaminagonisten kabergolin inhiberar VEGF med åtföljande minskad kapillär permeabilitet och minskad risk för OHSS (svag till måttligt stark evidens). Kabergolin är mest studerad även avseende säkerhet men motsvarande effekt finns visad även för quinagolide och bromokriptin. Behandlingen bör helst inledas dagen för ovulationsinduktion eller vid ägg-uttag. Risker för fostret av behandling med

dopaminagonister har inte visats (5-7).

Implantationsbefrämjning (antikoagulantia, immunmodulerande, vasodilatatorer)

Acetylsalicylsyra (ASA)

ASA tros förbättra implantationsfrekvensen genom att öka blodflödet i uterus (1). Det finns flera metaanalyser med varierande resultat (8-14) och en Cochrane-översikt som inte påvisar någon positiv effekt av ASA på behandlingsutfall (15).

Sammantaget saknas evidens som motiverar användning av ASA inom IVF.

Lågmolekylärt heparin (LMWH)

LMWH tros befrämja implantation genom positiv effekt på endometriets receptivitet och för decidualisering av stromaceller (1). Användning av LMWH är framför allt studerad hos kvinnor med trombofili vilka misstänks ha ökad risk för försämrad implantation (16, 17), samt hos kvinnor med upprepad utebliven implantation (s k ”recurrent implantation failure”, RIF) av okänd orsak. Det finns tre metaanalyser varav en Cochrane-rapport, som inkluderar befintliga RCT-studier (18-20), vilka visar på ökat antal levande födda barn och sänkt missfallsrisk hos kvinnor med trombofili medan resultaten för kvinnor med RIF av okänd orsak är varierande. Studierna har dock låg evidensgrad, med små studiepopulationer och stor heterogenitet.

Sammantaget finns inte tillräcklig evidens som motiverar användning av LMWH vid IVF hos kvinnor med trombofili och heller ingen evidens för användning av LMWH hos kvinnor med RIF av okänd orsak.

Immunmodulering

Endometriet är under inverkan av en mängd olika faktorer som hormoner, tillväxtfaktorer och cytokiner. För en normal endometriereceptivitet krävs normalt en viss inflammatorisk respons. Till den hör migration av immunceller som lymfocyter, dendritceller, uterina

NK-celler (uNK) och T-hjälpar-celler (Th), vilka i sin tur kan delas upp i typ 1 respektive typ 2 (Th1 och Th2). Th1 är involverade i det cellulära försvaret, medan Th2 är involverade i det humoral försvaret. Th inverkar på andra immuncellers respons genom frisättande av olika cytokiner. Systemet är komplext och vad gäller implantationen ofullständigt känt men hypotetiskt skulle exempelvis en "obalans" Th1:Th2, och/eller förhöjd halt av uNK kunna påverka endometriets receptivitet negativt. Mot den bakgrunden har olika immunmodulerande preparat prövats.

Sammantaget saknas evidens som motiverar användning av nedanstående preparat.

Kortikosteroider

Kortikosteroider tros dels förbättra ovarialrespons vid IVF-stimulering och därmed graviditetsutfall, dels minska produktionen av proinflammatoriska cytokiner i endometriet med förbättrad implantation som följd (1). Effekten av kortikosteroider inom IVF är studerad empiriskt, speciellt hos kvinnor med avvikande immunologiska tester. Studierna är små och har inte kunnat påvisa något förbättrat graviditetsutfall (21, 22).

Sammantaget saknas evidens som motiverar användning av kortikosteroider vid IVF.

Intravenöst givet immunoglobulin (IVIg)

IVIg tros öka immunologisk tolerans i allmänhet och, hos kvinnor med RIF, påverka implantationen genom minskning av halten NK-celler, normalisering av Th1:Th2-relationen samt genom ospecifika immunomodulerande effekter (1). Det finns inga tillgängliga RCT-studier som undersöker effekten av IVIg vid IVF och de studier som undersökt implantation, antal pågående graviditeter, antal födda barn samt minskning av missfallsfrekvens har låg evidensgrad (23).

Det saknas evidens som motiverar användning av IVIg inom IVF.

TNF- α -hämmare

TNF- α är ett proinflammatorisk cytokin som tros vara involverad i en överdriven Th1-reak-

tion som i sin tur, i vissa studier, misstänks vara en av orsakerna till implantationsfel (1). TNF- α hämmare har av den anledningen studerats hos kvinnor med förhöjda TNF- α nivåer eller ökad Th1:Th2 relation. Studierna visar förbättrat graviditetsutfall men har genomgående låg evidensgrad (24-26).

Sammantaget saknas evidens som motiverar användning av TNF- α hämmare vid IVF.

Lipidinfusion

Intravenös lipidinfusion (tex Intralipid®) tros via en okänd mekanism minska proinflammatoriska faktorer såsom Th1-medierade cytokiner och därmed leda till förbättrad implantation hos kvinnor med förhöjda halter av Th1-cytokiner och RIF (1). Intravenös lipidinfusion vid IVF är inte studerat i adekvat utformade studier.

Det saknas evidens som motiverar användning av lipidinfusion vid IVF.

Vasodilatatorer

Vasodilatatorer tros förbättra implantationen genom positiv inverkan på endometrietjocklek samt ökat blodflöde i endometriet (1).

Kväveoxid (NO) och nitroglycerin

NO är inblandat i fertiliseringen, decidualiseringen och implantationen (1). Nitroglycerin är en NO-donator och har studerats hos kvinnor med RIF. Det finns endast en RTC-studie med en liten studiepopulation som inte kunnat påvisa något förbättrat graviditetsutfall (27).

Det saknas evidens som motiverar användning av nitroglycerin vid IVF.

Sildenafilcitrat (Viagra®)

Sildenafilcitrat tros öka endometrietjockleken genom förstärkning av NO-effekter (1). Det finns endast tre studier, alla med låg evidensgrad och med varierande utfall på endometrietjockleken (28-30).

Det saknas evidens som motiverar användning av sildenafilcitrat hos kvinnor vid IVF.

Manlig subfertilitet/ infertilitet

Oxidativ stress anses vara en betydande faktor med inverkan på spermieparametrar, försämrade fertilisering, embryoutveckling och graviditetsfrekvens, vilket tros kunna förbättras med hjälp av antioxidanter. Olika doseringar och kombinationer av glutathion, vitamin E och C, carnitin, coenzym Q10, N-acetylcystein, selen, zink, folsyra och lycopene har visat förbättring av olika spermieparametrar men det finns endast få studier som har undersökt resultat i form av spontana graviditeter och graviditeter efter IVF i form av levande födda barn. Studier på graviditetsutfall har låg evidensgrad med små populationer och stor heterogenitet (31-34).

Det finns i nuläget ingen evidens som motiverar användning av antioxidanter hos subfertila män.

FAKTARUTA

Det finns viss evidens för att metformin kan ha positiva effekter hos kvinnor med PCOS genom minskad risk för OHSS vid ovarialstimulering och möjligen vara en bidragande faktor till förbättrat behandlingsutfall.

Behandling med dopaminagonist kan minska risken för hCG-medierad OHSS.

För de allra flesta preparat och metoder som prövats som adjuvans vid assisterad befruktning saknas adekvat vetenskaplig evidens, som ger stöd för deras användning. Om adjuvant behandling ändå övervägs ska patienten informeras om bristen på evidens, liksom om risken för potentiella biverkningar. Vidare bör eventuell adjuvant behandling enbart utföras inom adekvat utformade studier.

Referenser

1. Nardo LG, El-Toukhy T, Stewart J, Balen AH, Potdar N. British Fertility Society Policy and Practice Committee: adjuvants in IVF: evidence for good clinical practice. *Human fertility* 2015;18:2-15.
2. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, et al. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1492-500.
3. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD003053.
4. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11: CD006105.
5. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jan 23;1:CD012103.
6. Youssef MA, van Wely M, Hassan MA, et al. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:459-66.
7. Tang H, Mourad S, Zhai SD, Hart RJ. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11:CD008605.
8. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Li TC, Stern C, Nardo LG. Low-dose aspirin for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007;13:357-64.
9. Khairy M, Banerjee K, El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khalaf Y. Aspirin in women undergoing in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2007;88:822-31.
10. Poustie VJ, Dodd S, Drakeley AJ. Low-dose aspirin for in vitro fertilisation. *The Cochrane Database Syst Rev* 2007;17: CD004832.
11. Ruopp MD, Collins TC, Whitcomb BW, Schisterman EF. Evidence of absence or absence of evidence? A reanalysis of the effects of low-dose aspirin in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;90:71-6.
12. Groeneveld E, Broeze KA, Lambers MJ, et al. Is aspirin effective in women undergoing in vitro fertilization (IVF)? Results from an individual patient data meta-analysis (IPD MA). *Hum Reprod Update* 2011;17:501-9.

13. Siristatidis CS, Dodd SR, Drakeley AJ. Aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD004832.
14. Dentali F, Ageno W, Rezoagli E, et al. Low-dose aspirin for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2012;10: 2075-85.
15. Siristatidis CS, Basios G, Pergialiotis V, Vogiatzi P. Aspirin for in vitro fertilisation. *The Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD004832.
16. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online* 2006;12:322-7.
17. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod* 2006;21:2694-8.
18. Seshadri S, Sunkara SK, Khalaf Y, El-Toukhy T, Hamoda H. Effect of heparin on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012;25:572-584.
19. Potdar N, Gelbaya TA, Konje JC, Nardo LG. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:674-84.
20. Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Thornton JG, Quenby S. Heparin for assisted reproduction. *Cochrane Database Systematic Rev* 2013;17:CD009452.
21. Kalampokas T, Pandian Z, Keay SD, Bhattacharya S. Glucocorticoid supplementation during ovarian stimulation for IVF or ICSI. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004752.
22. Boomsma CM, Keay SD, Macklon NS. Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*.2012;13: CD005996.
23. Li J, Chen Y, Liu C, Hu Y, Li L. Intravenous immunoglobulin treatment for repeated IVF/ICSI failure and unexplained infertility: a systematic review and a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70:434-47.
24. Winger EE, Reed JL, Ashoush S, Ahuja S, El-Toukhy T, Taranissi M. Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol* 2009;61:113-20.
25. Winger EE, Reed JL, Ashoush S, El-Toukhy T, Ahuja S, Taranissi M. Degree of TNF-alpha/IL-10 cytokine elevation correlates with IVF success rates in women undergoing treatment with Adalimumab (Humira) and IVIG. *Am J Reprod Immunol* 2011;65:610-18.
26. Winger EE, Reed JL, Ashoush S, El-Toukhy T, Taranissi M. Die-off ratio correlates with increased TNF-alpha:IL-10 ratio and decreased IVF success rates correctable with humira. *Am J Reprod Immunol* 2012;68:428-37.
27. Ohl J, Lefebvre-Maunoury C, Wittemer C, Nisand G, Laurent MC, Hoffmann P. Nitric oxide donors for patients undergoing IVF. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17:2615-20.
28. Takasaki A, Tamura H, Miwa I, Taketani T, Shimamura K, Sugino N. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril* 2010;93:1851-8.
29. Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000; 15:806-9.
30. Check JH, Graziano V, Lee G, Nazari A, Choe JK, Dieterich C. Neither sildenafil nor vaginal estradiol improves endometrial thickness in women with thin endometria after taking oral estradiol in graduating dosages. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31: 99-102.
31. Majzoub A, Agarwal A. Antioxidant therapy in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Indian J Urol* 2017;33:207-14.
32. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 (12): CD007411.
33. Ross C, Morris A, Khairy M, et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online* 2010;20: 711-23.
34. Gharagozloo P, Aitken RJ. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. *Hum Reprod* 2011;26: 1628-40.

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi

Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Följande publikationer i serien har utgivits:

- Nr 1* **Perinatologi. Problem vid underburenhet: IRDS prenatal risk-bedomning, 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)
- 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)

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi

Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Fortsättning från föregående sida.

- 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* **Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbningar 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 **Bröstet**
(ARG för Bröstet 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 Endokrinologi 2008)
- Nr 59* **Mödrahälsovård, Sexuell och Reproaktiv 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)
- Nr 65 **Kejsarsnitt**
(ARG för Perinatologi 2010)
- Nr 66 **Hysteroskopi**
(ARG för Minimalinvasiv Gynekologi 2010)
- Nr 67 **Hormonbehandling i klimakteriet**
(ARG för Endokrinologi 2010)
- Nr 68 **Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbningar 2012)
- Nr 69 **Sexuell och reproduktiv hälsa hos ungdomar**
(ARG för Tonårsgynekologi 2013)
- Nr 70 **Asfyxi och neonatal HLR**
(ARG för Perinatalmedicin 2013)
- Nr 71 **Vulvovaginala sjukdomar**
(ARG för Vulvasjukdomar 2013)
- Nr 72 **Preeklampsi**
(ARG för Perinatologi 2014)
- Nr 73 **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2014)
- Nr 74 **Graviditetsimmunisering**
(ARG för Perinatologi 2015)
- Nr 75 **Endometrios**
(ARG för Endometrios 2016)
- Nr 76 **Mödrahälsovård, Sexuell och Reproaktiv Hälsa**
(Intressegruppen för Mödrahälsovård inom SFOG och Samordningsbarnmorskorna inom SBFi samarbete med MödraBarnhälsovårdspsykologernas Förening 2008)
- Nr 77 **Förlossningsrädsla**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi 2017)
- Nr 78 **Inducerad abort**
(ARG för Familjeplanering 2018)
- Nr 79 **Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbningar 2018)
- Nr 80 **Sexologi ur gynekologisk synvinkel**
(ARG för Psykosocial Obstetrik, Gynekologi och sexologi 2018)
- Nr 81 **Reproduktionsmedicin**
(ARG för Ofrivillig barnlöshet 2019)

Publikationerna kan beställas via hemsidan:
www.sfog.se/start/arg-rapporter
SFOG-kansliet, Klara Östra Kyrkogata 10, 111 52 Stockholm

