



**Karolinska  
Institutet**

# **Infertilitet och assisterad befruktning**

**Fotios Sergouniotis**

**Specialistläkare**

**Reproduktionsmedicin**

**Karolinska Universitetssjukhuset**

## Lärandemål

- Att kunna analysera, diskutera och diagnostisera vanliga orsaker till ofrivillig barnlöshet
- Att känna till utredningsgången av ofrivillig barnlöshet
- Att känna till behandlingsalternativ vid de olika orsakerna till ofrivillig barnlöshet

## Infertilitet - Definitioner

- Ofrivillig barnlöshet efter 1 års regelbundet oskyddat samliv
- Primär eller sekundär
- Fekunditet: Sannolikhet för konception per menstruationscykel
- Assisterad befruktning: alla metoder där åtminstone ena typen av könscellerna (gameter) handhas utanför kroppen

# Fallbeskrivning 1

**Elin och Erik - 27 resp. 32 år - söker för ofrivillg barnlöshet sedan 2,5 år tillbaka. Regelbundet samliv.**

**Båda är friska. Inga tidigare graviditeter för någon av dem. Inga kända genitala infektioner eller bukoperationer.**

**Elin har regelbunden mens var 4:e vecka. Hon är 170 cm och väger 68 kg.**

**Hur skall man utreda paret? Anamnes?**

**Vilka prover skall tas? Vilka diagnostiska undersökningar?**

**Varför?**

**Prognos?**

**Behandlingsalternativ?**

---

## Utredning av kvinnan - Anamnes

- Ålder
- Tidigare graviditeter
- Menstruationscykel
- Gynekologiska problem och ingrepp
- Långvarig infertilitet
- Rökning
- BMI
- Övrigt hälsotillstånd
- Läkemedel
- Ev tidigare fertilitetsbehandlingar och typer

## Utredning av mannen - Anamnes

- Rökning
- Läkemedel
- Miljöfaktorer i arbetslivet
- Operationer i genitalia
- Könssjukdomar
- Trauma
- Övrigt hälsotillstånd
- Primär eller sekundär infertilitet

# Orsaker till infertilitet

- Anovulation
  - Tubarfaktor
  - Manlig faktor
  - Uterusfaktor
  - Cervixfaktor
  - Kombinerad
  - Oförklarad infertilitet
-

# Infertilitetsutredning- diagnostik

## Kvinnan

- Vaginalt ultraljud inkl HSS och tubarpassage
- Ovulationskontroll
- TSH, fritt T4
- Prolaktin
- AMH
- Cellprov
- Infektionsscreening, rubella immunitet

### På speciell indikation

- Hysteroskopi, Laparoskopi
- Vidare hormonell utredning

## Mannen

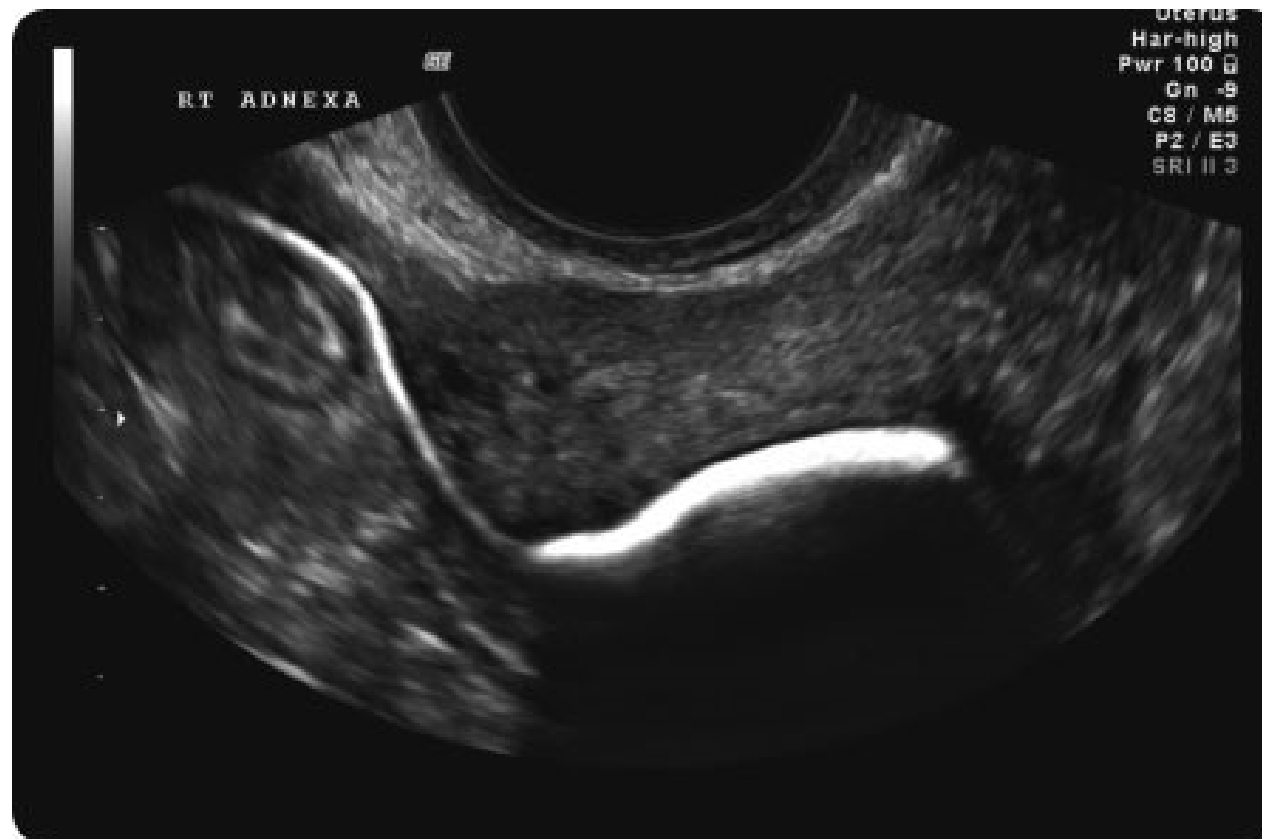
- Spermaprov
- Infektionsscreening
- Klinisk undersökning

### På speciell indikation

- Hormonell utredning
- Genetisk utredning



# Hysterosalpingosonografi (HSSG)



# Behandlingar

- Justering av livstilsfaktorer (t.ex. rökning, viktreduktion)
  - Kirurgi
  - Hormonbehandlingar (hyperprolaktinemi, tyreoidasjukdomar, PCOS)
  - Ovulationsinduktion
  - Insemination (insemination med partners spermier)
  - Donatorinsemination (insemination av donerade spermier)
  - IVF och D-IVF (IVF med donerade spermier)
  - ICSI
  - Äggdonation
  - Transfer av nedfrysta embryon
-

## Fallbeskrivning 1a

**Anna och Andreas - 28 resp. 31 år - har utretts för ofrivillig barnlöshet. Utredningen är "blank" med normalt spermaprov hos Andreas, samt påvisat normalt status, påvisad regelb. ovulation, normal hydrosonografi, tubarpassage och laparoskopi hos Anna.**

**Diagnos ?**

**Åtgärd??**

## Fallbeskrivning 1b

**Pernilla och Patrik - 28 resp. 30 år - har utretts för ofrivillig barnlöshet. Pernilla har oligomenorré med 8-veckors mensintervall.**

**Normala gonadotropiner, prolaktin och TSH. BMI 23. Inga mediciner. 0-gravida. Normal tubarpassage och Patrik har ett normalt spermaprov.**

**Diagnos ?**

**Åtgärd ?**

---

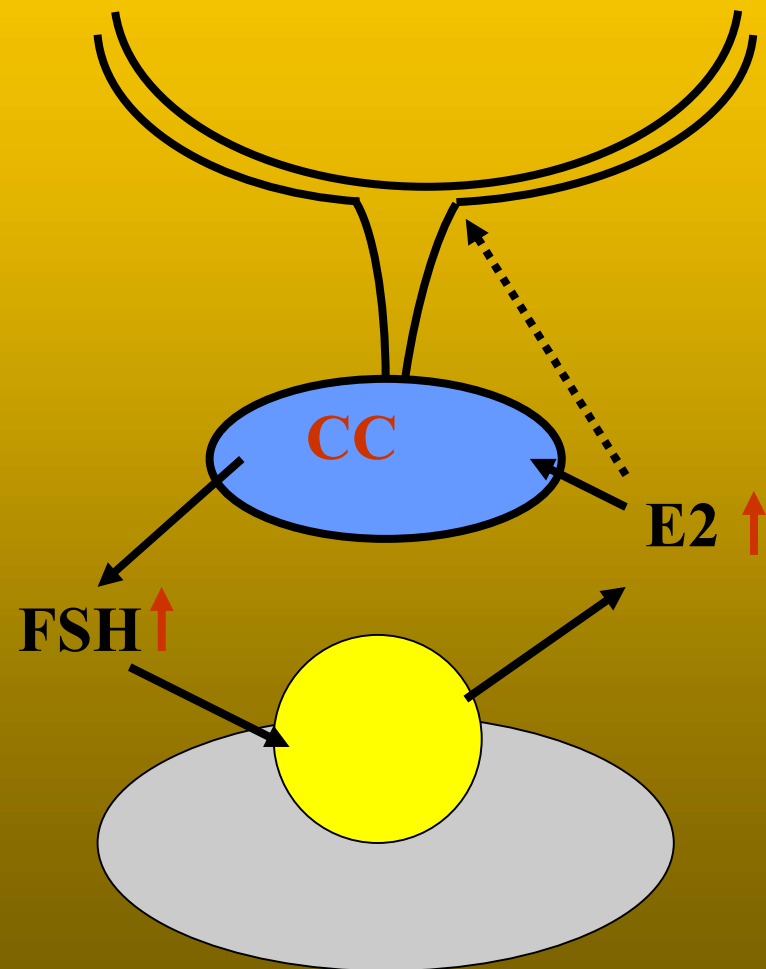
# Ovulationsinduktion

- Patienter med anovulation:
  - PCOS (WHO kategori II)
  - Hypotalamisk amenorré (hypogonadotrop hypogonadism) (WHO kategori I)
- Oförklarad infertilitet för kombination med IUI

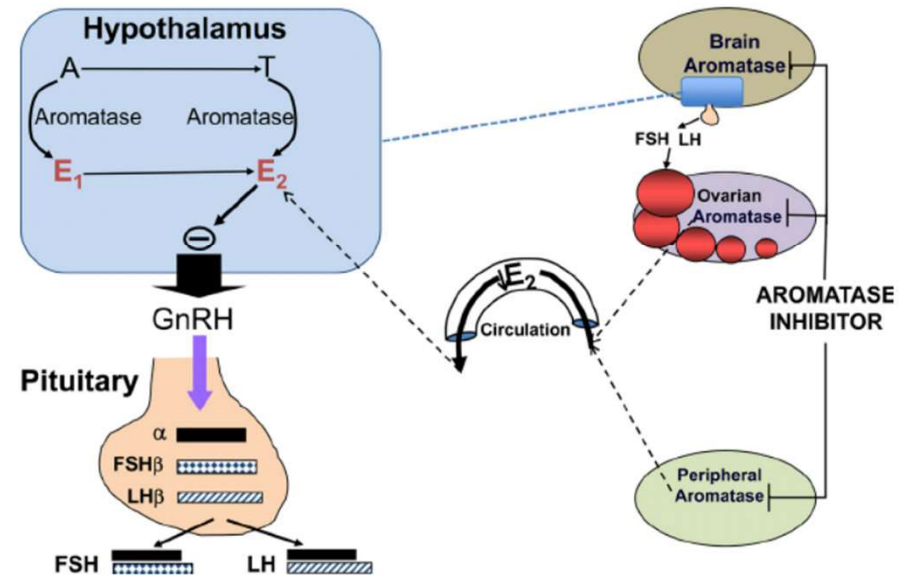
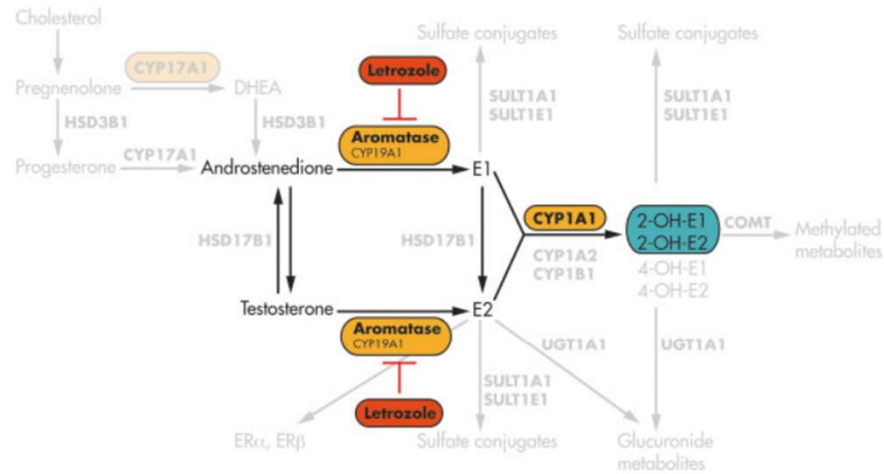
## Typer av ovulationsinduktion

- Klomifen (Pergotime) (ges cd 5-9)
  - Letrozole (ges cd 3-7)
  - Ev stöd med ovulationsinjektion (Ovitrelle)
  - Låg dos rekombinant FSH (Puregon, Gonal-F)
  - Låg dos HMG (Menopur)
-

# Klomifencitrat

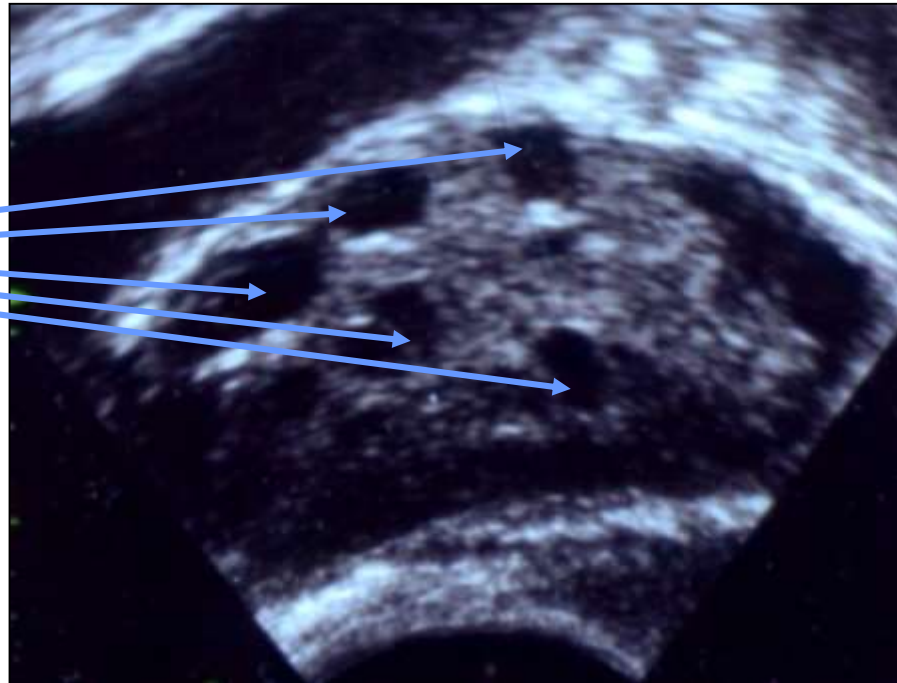


# Letrozol – aromatahämmare



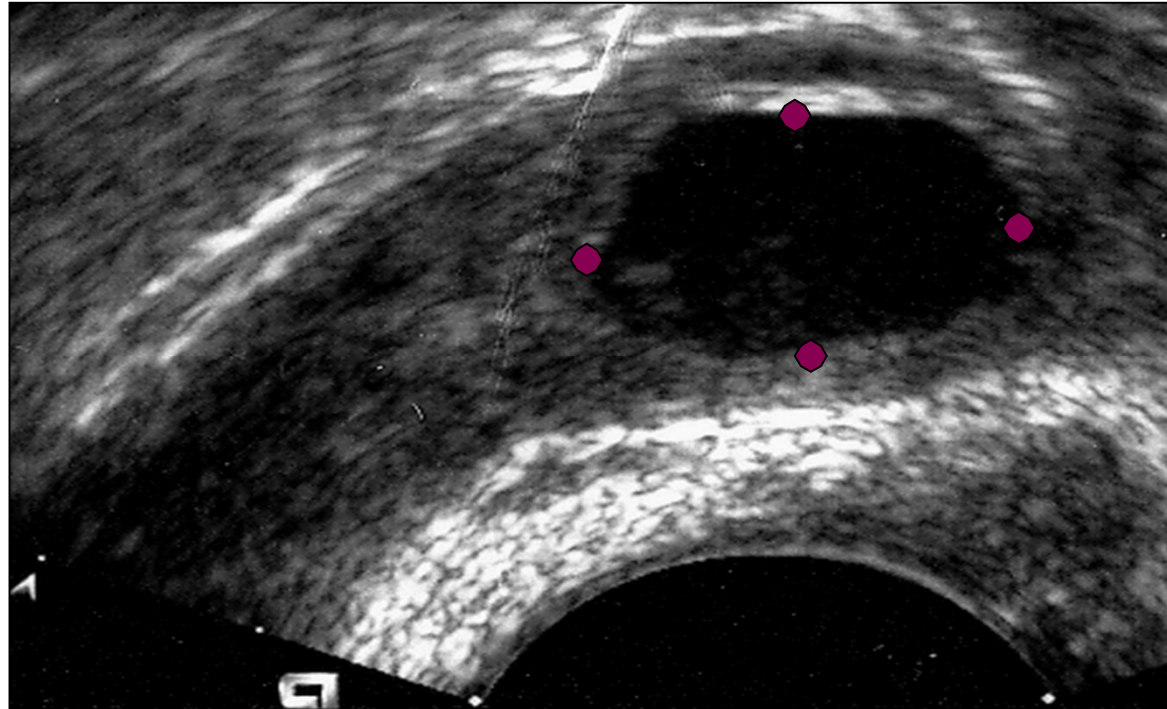
## Ostimulerat ovarium cd 1

Små antrala  
folliklar





Stimulerat ovarium- dominerande follikel 20 mm



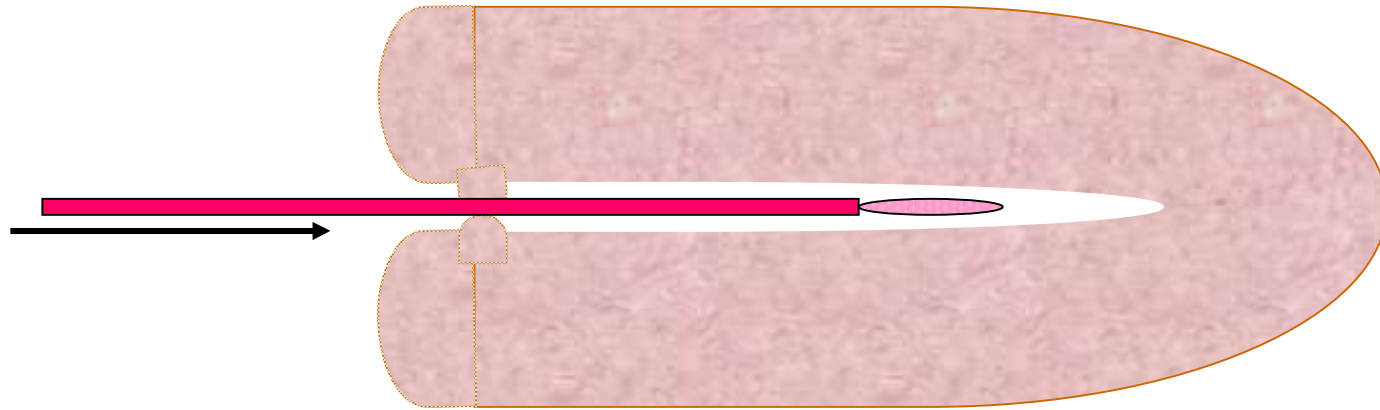
## Ovulationsinduktion med klomifencitrat, letrozol, HMG eller FSH

- Kombineras med coitus eller med insemination
- Resultat: Graviditetsfrekvens 15 - 20%

**Aldrig mer än två folliklar !!**

---

# Insemination



# Insemination

## Indikationer

- Oförklarad infertilitet
- Lätt nedsatt spermakvalitet
- Lätt endometrios
- Cervixfaktor
- Kombinerad infertilitet

## Kontraindikationer

- Tubarfaktor
- Tidigare extrauterin graviditet
- Kraftigt nedsatt spermierkvalitet

## **Fallbeskrivning 2**

**Anna och Sven - 28 resp. 31 år - har utretts för infertilitet med en duration på ca. 3 år.**

**Sven hade lämnat ett normalt spermaprov. Anna hade enligt ultraljud normal livmoder. Laparoscopi har påvisat bilat "säcktubor" utan passage. Övriga tester normala.**

**Diagnos?**

**Åtgärd??**

---

## Indikationer för IVF

- Tubarskada
  - Manlig faktor
  - Endometrios
  - Oförklarad infertilitet
  - Behöv av äggdonation
  - Preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD)
  - Fertilitetsbevarande åtgärd
- 
- Tidigare cancerbehandling hos män med avsaknad av aktuellt spermaproduktion och nedfrost sperm
  - Ovarialsvikt efter cancerbehandling med nedfrysta ägg
  - Annat: ålder, anovulation, virusinfektioner
-

## IVF behandling

- Hypofysnedreglering
- Agonistprotokoll, Antagonistprotokoll
- Ovariestimulering för mognad av äggen
  - gonadotropiner
  - hCG
- Äggplockning
- Spermarprov i samband med äggplockning
- In vitro fertilisering
- Återföring av embryo(n)
- Lutealfasstöd
- Ev frysförvaring av embryon

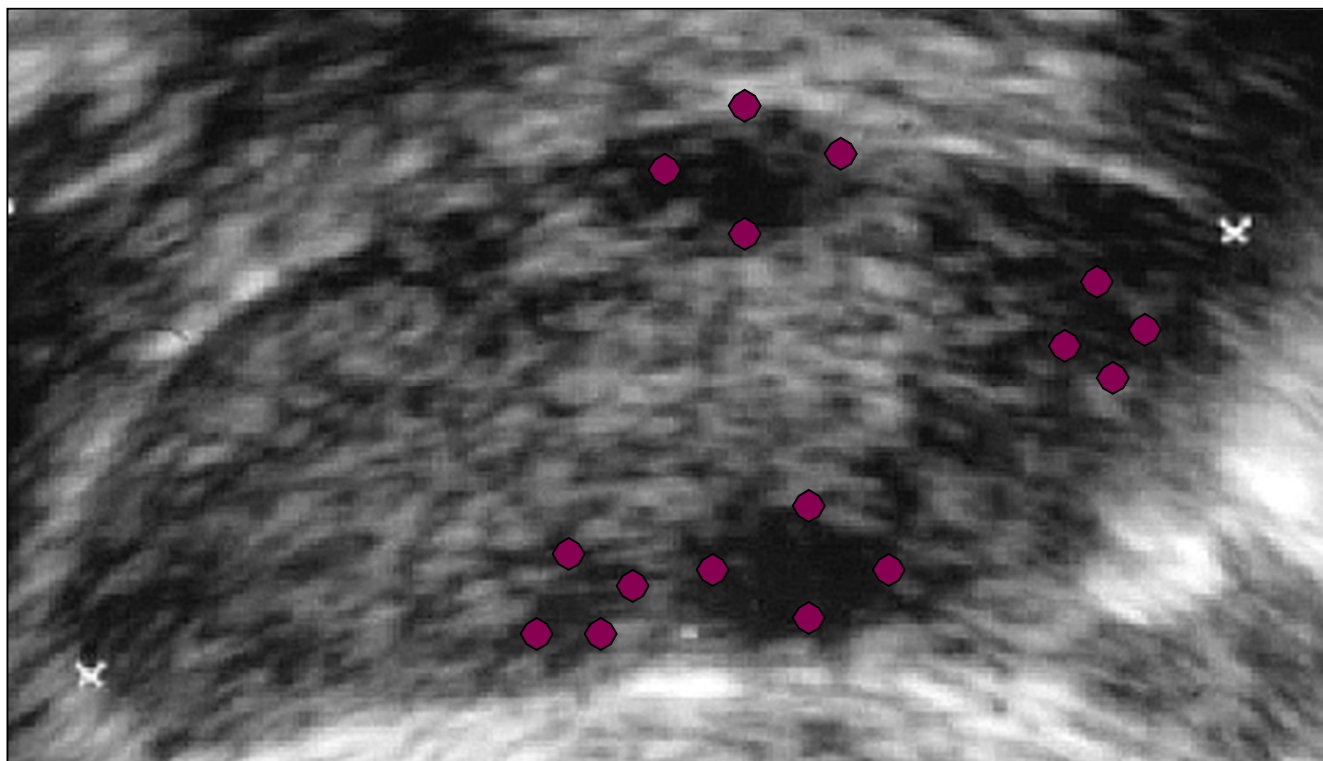
# Hypofysnedreglering

## Gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) agonister

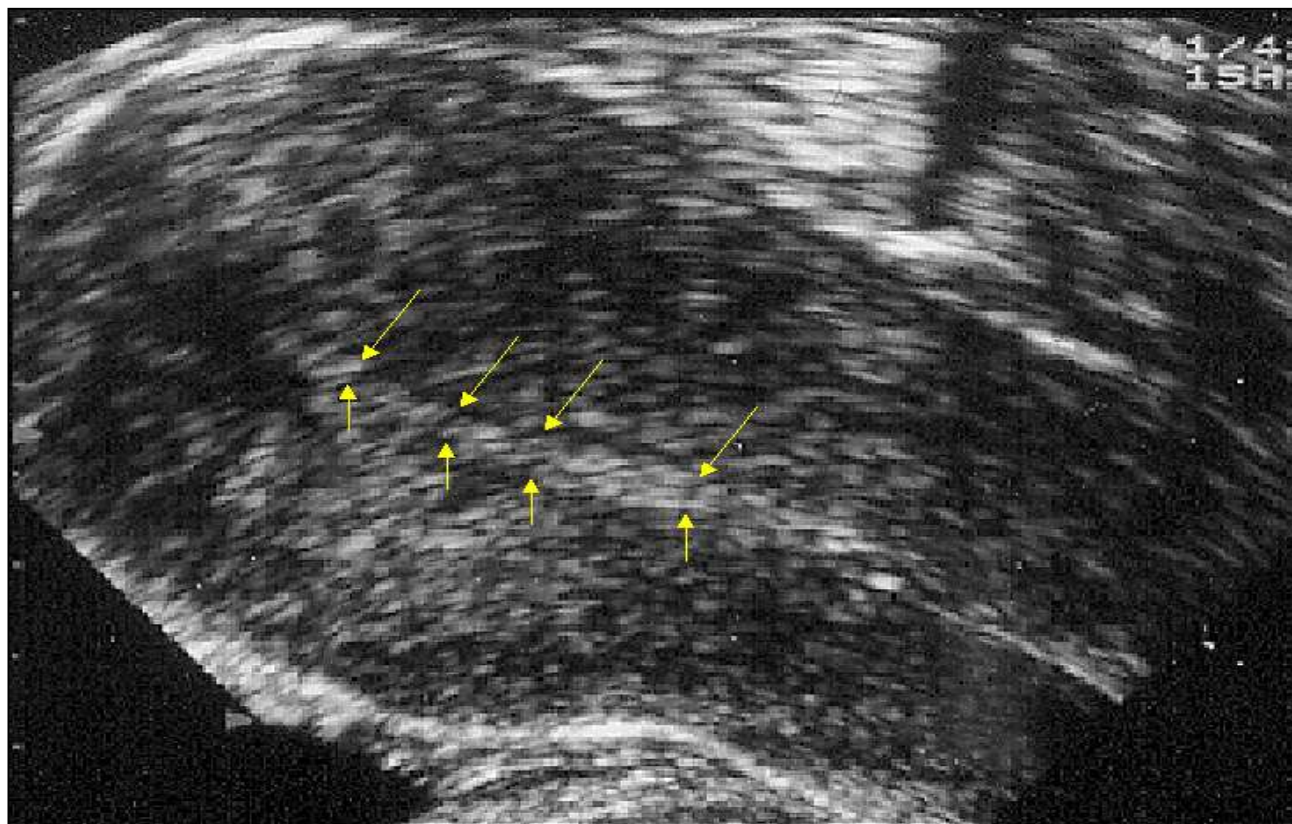
- Gonadotropinfrisättande (GnRH) analoger
    - depot (triptorelin, leuprorelin, goserelin)
    - dagliga doser (buserelin, nafarelin nässpray)
  - Lång protokoll: Nedreglering före stimulationsbehandling
  - Högre graviditetsfrekvens per cykel (OR 1.32, 95%CI 1.10-1.57), systematic review of 26 RCT.
  - Nedregleringen tar 8-21 dagar. Mest effektiv från midlutealfas
  - Förenklar planering.
  - Högre risk för överstimuleringssyndrom.
-



## Nedreglerat ovarium



## Uterus med endometrium - "nedreglerat"



## Gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) antagonister

- Cetrorelix, Ganirelix
- Direkt hypofysnedreglering
- Kortare behandling(<1 månad)
- Inga menopausala besvär (till skillnad med agonistnedreglering)
- En genomgångsartikel av 12 RCTs visade ingen skillnad i graviditetsfrekvens (OR 1.02, 95% CI 0.85 to 1.23;) med liknande missfallsfrekvens, mindre OHSS-fall

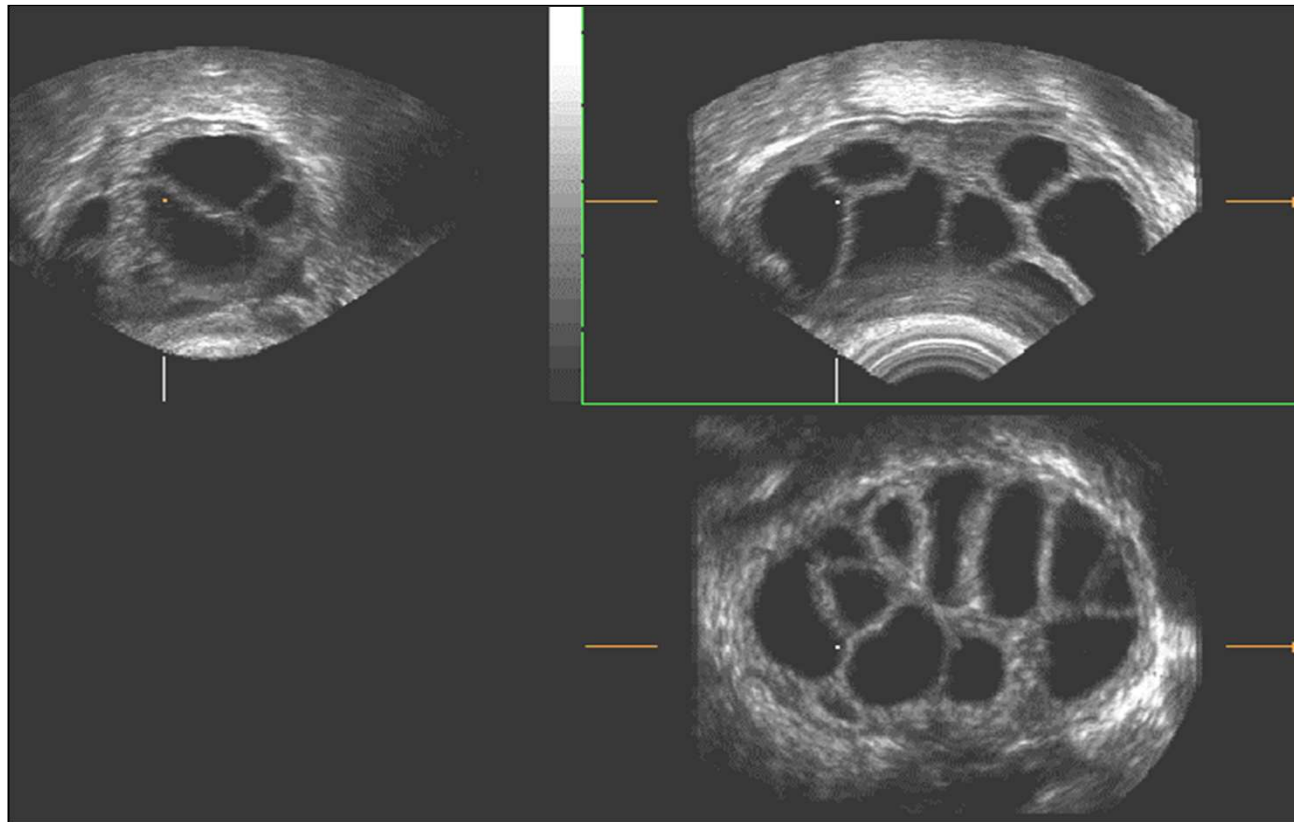
## Ovariell stimulering och äggmognad

- Urindevialerad hMG, menotropiner (75 IU/75 IU FSH/LH) (1980-tal)
  - Urindevialerad ren FSH(purified) (tidigt 1990-tal) (75 IU FSH/LH  $\leq$  2 IU)
  - Urindevialerad renare FSH (highly purified) (75IU FSH, omätbar LH)
  - Recombinant FSH (sent 1990-tal). Frånvaro av urinproteiner, lättare att administrera
  - Corifollitropin alfa (2010). Långverkande recombinant FSH
-

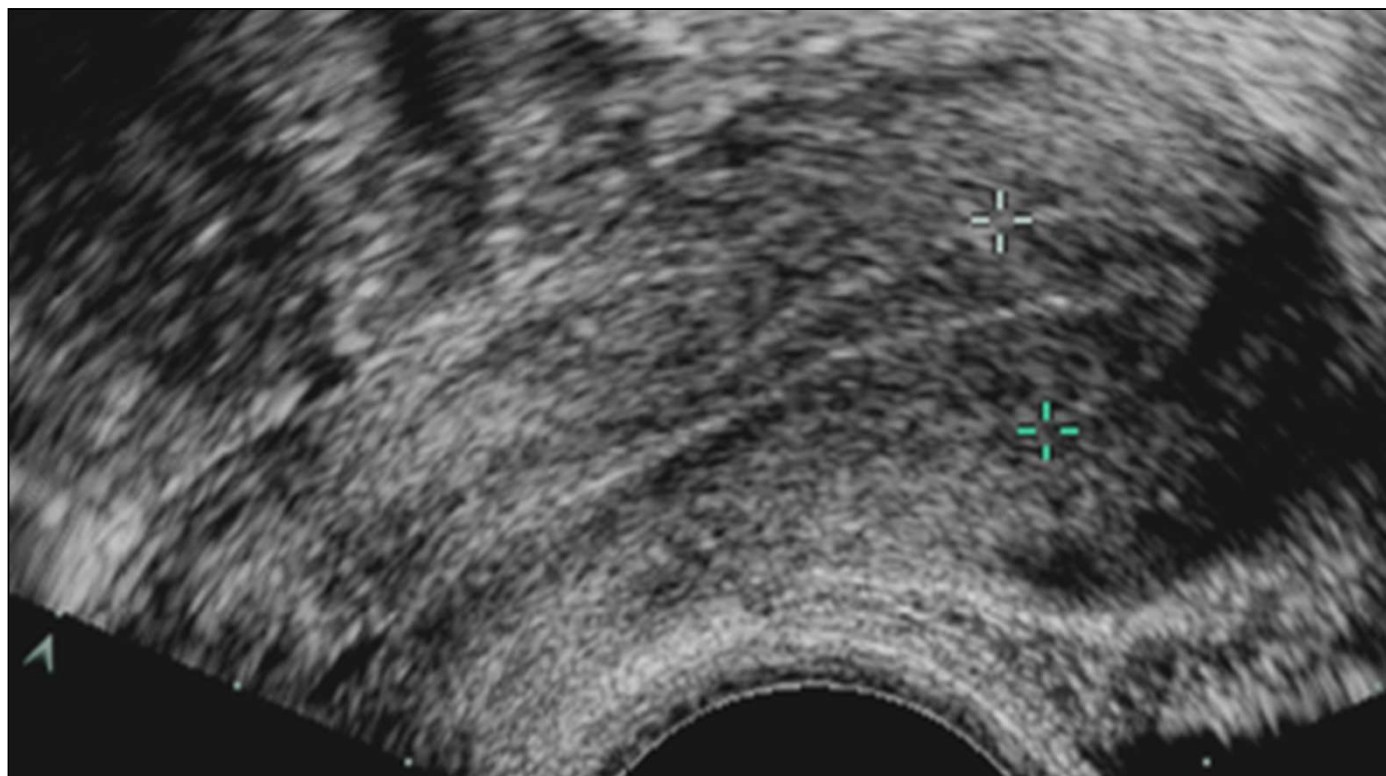
# Monitorering av gonadotropin stimulering

- Estradiolvärden och dynamik
  - Ultraljudsundersökningar
  - Kohort av antrala folliklar kan ses dag 5-7
  - Dominerande folliklar identifieras dag 8-12
  - Tillväxt 1-3 mm/dag
  - Liten chans ägglösning <14 mm
  - 15-16 mm 40%, 17-18 mm 70%, 19-20 80% och större
  - Endometrium tjocklek >7mm
-

# Follikelutveckling under FSH-stimulation

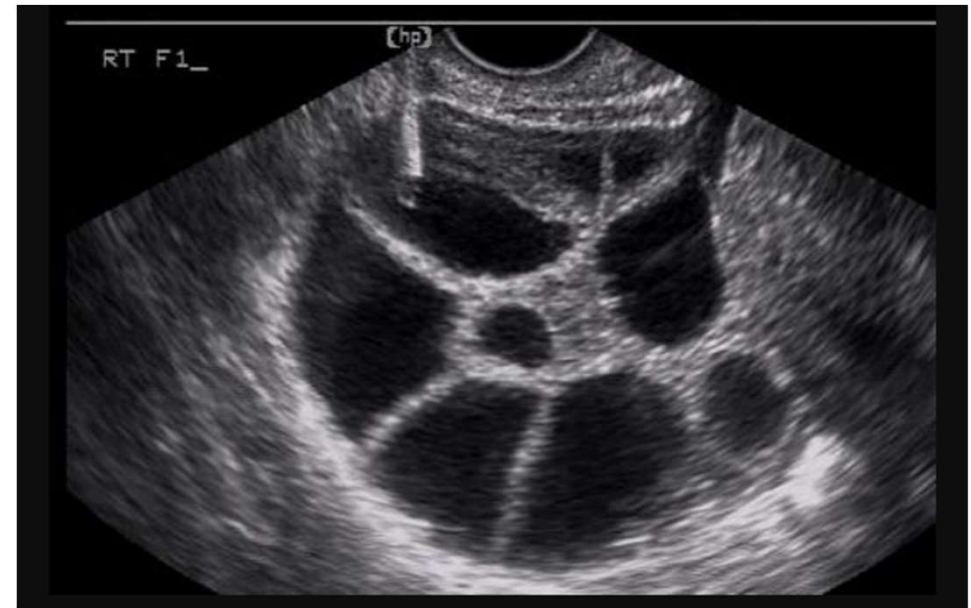
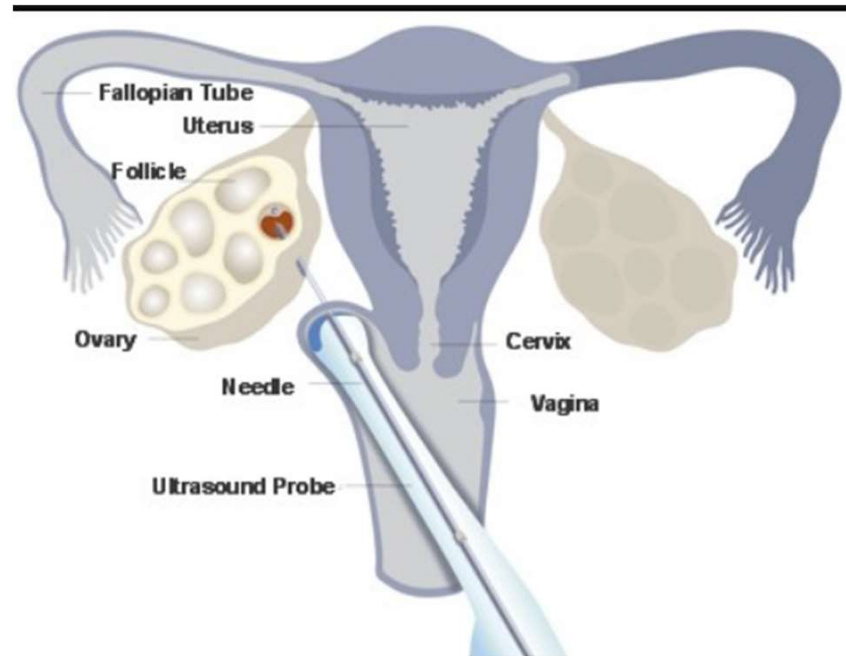


## Stimulerat endometrium





# Oocyte pick up - Äggplockning





## Oocyte pick-up

- Transvaginal aspiration med ultraljudguide, lokal anestesi PCB, POB + sedation
  - Infektion 0.6 %
  - Blödningar (allvarliga) 0.08%
  - Ruptur av endometriom, infektion
  - Ureterskada, urinblåsa
  - Transuterin punktion kan bli nödvändig
-

# Metoder för spermieuthämtning

- Ejakulation
  - Urin: retrograd ejaculation
  - PESA
  - TESA
  - Testisbiopsi (TBD)
  - Öppen testisbiopsi (TESE)
  - Micro-TESE
-

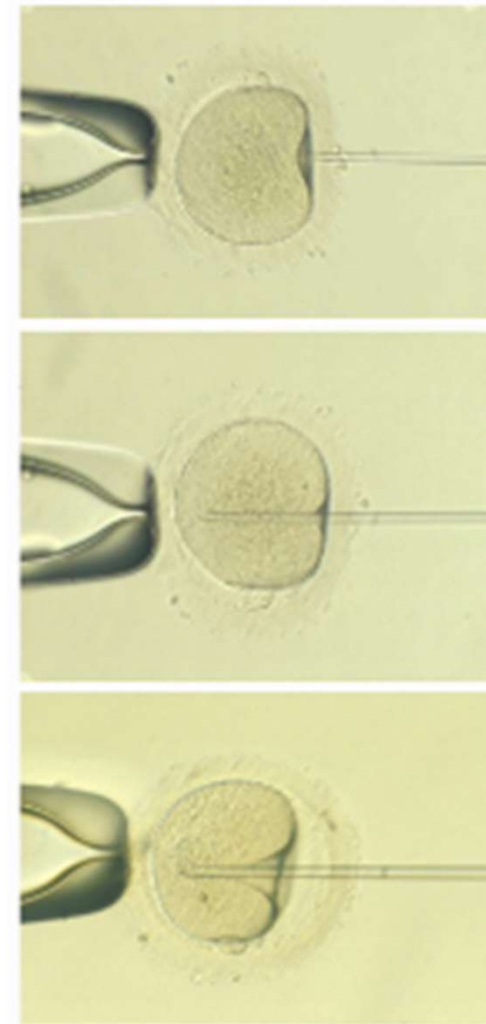
# In Vitro Fertilisering

- Oocyte insemination- konventionell IVF
  - ICSI
    - Grav manlig faktor
    - Kirurgisk spermieextraktion
    - Tidigare 0 befruktning med konventionell IVF
    - Oförklarad infertilitet (50/50)
    - PGD
    - In vitro mognade oocyter eller frysta oocyter
    - För att minska smittrisen för infektionssjukdomar
    - "Rescue ICSI"
-

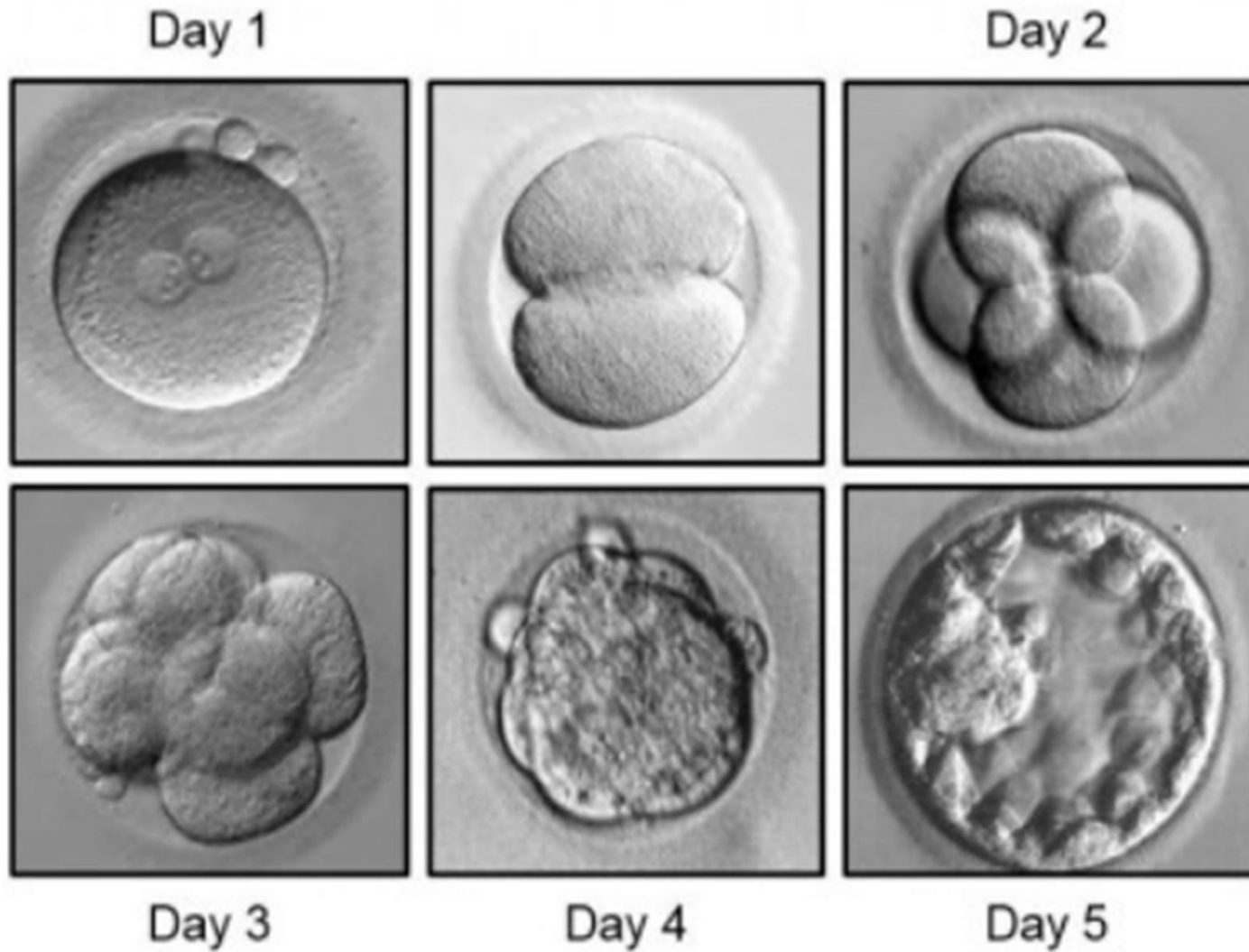
# IVF



# ICSI



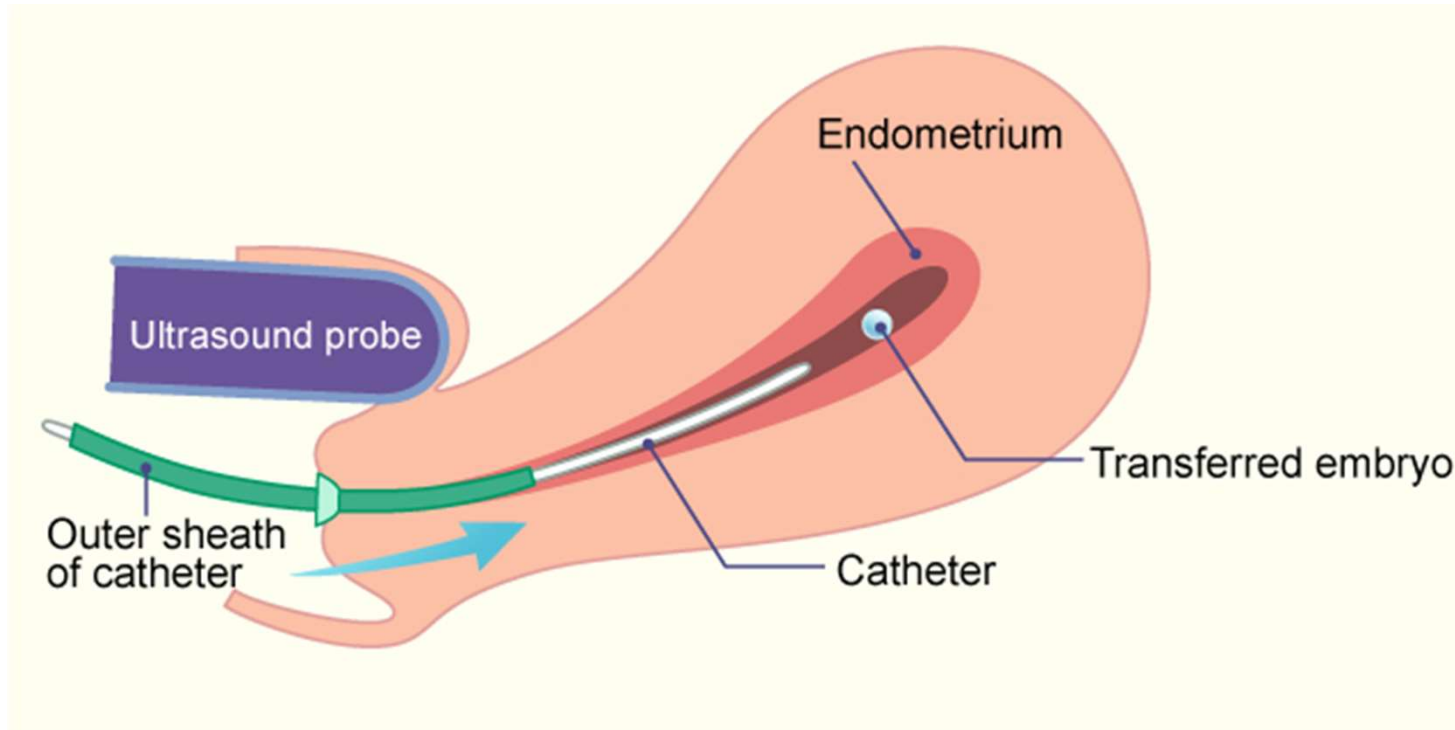
# Embryoutveckling



# Embryo Transfer

- Morfologiskt bästa embryon har tidig delning, minimal fragmentering och högre chanser för implantation
  - Dag 2-3. Day 4 oftare vid PGD.
  - Day 5-6 blastocyst transfer förenas med högre graviditetsfrekvens per ET (OR 1.2 and 1.4) men inte per startade cykler (cykler utan ET)
  - Olika katetrar (mjuk, hård) liknande resultat
  - Ultrasound monitoring vs "clinical touch"
  - Speciella indikationer för dubbel embryoåterföring
-

# Embryo Transfer (ET)



## Lutealfasstöd

- Progesteron och estradiolnivåer faller ner 8 dagar efter hCG injection om inte lutealfasstöd ges
  - Lutealfasstöd påbörjas från dag 2
  - Behandlingen avslutas efter graviditetstestet
  - Äggdonationpatienter fortsätter med östradiol och progesteron i 10-12 veckor
-



## Fallbeskrivning Nr 3

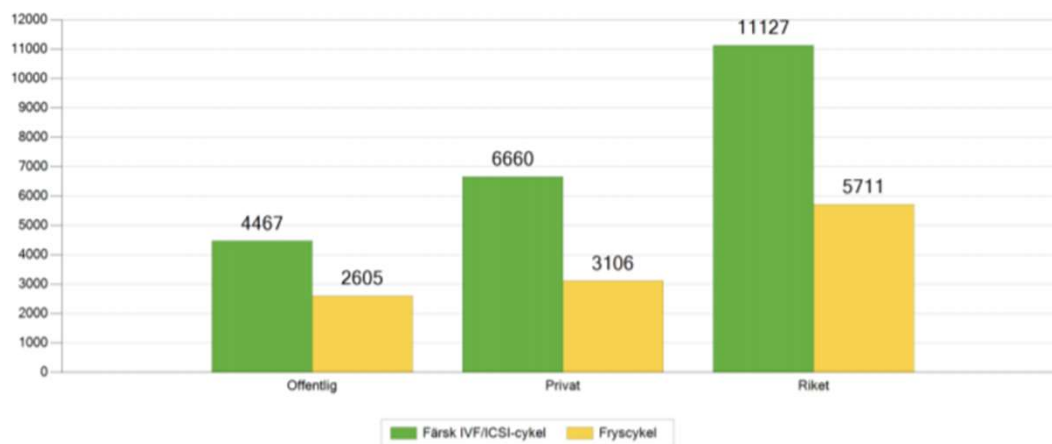
**Eva och Erik - 30 resp. 32 år - har påbörjat sedvanlig infert. utredning efter 2 års resultatlösa försök till graviditet. Tidigt hittar man en mycket låg spermieproduktion (< 1 milj./prov). Erik har normalt FSH, normalt testosteron. Han är frisk f.ö. Inga mediciner. Inga tidigare kända genitala skador eller infektioner.**

- **Diagnos?**
  - **Åtgärd?**
-

# IVF behandling i Sverige

- Antalet behandlingar har ökat från ca 3000 år 1992 till ca 19000 år 2015
- Nästan 4% av barn föds med IVF

Figur 1 Antal startade behandlingar offentlig/privat/riket. Färsk IVF och fryscykel. Egna gameter



Typ av behandling	Antal
Färsk IVF/ICSI-cykel	11671
Fryscykel	6162
Äggdonatorcykel	146
Egen äggfrys	305
Insemination	960

Q-IVF Årsrapport 2017 gällande behandlingar utförda 2015

## Assisterad befruktning – Lagstiftning i Sverige

- 1985 – Spermiedonation tillåten
- 2003 - Äggdonation tillåten
- 2003 – Preimplantatorisk diagnostik ( PGD) tillåten i Sverige
- 2005 – Assisterad befruktning tillåten för lesbiska par
- 2016 – Assisterad befruktning tillåten för ensamstående kvinnor
- 2019 – Dubbeldonation och embryodonation tillåten
- Ej tillåtet: Surrogatmödrarskap, PGS

## Fallbeskrivning Nr 4

**Sofia och Per har försökt uppnå graviditet i 2 - 3 års tid. Påbörjad utredning visar tidigt azoospermi ( inga spermier ) i Pers spermaprov. Testisbiopsi visar Sertoli Cell Only Syndrome (SOS). Per har högt FSH/s och lågt testosteron/s. Karyotyp 47 XXY.**

**Diagnos?**

**Åtgärd?**

## **Fallbeskrivning Nr 5**

**Petra och Gustaf vill ha barn men har ej lyckats på 3 år.  
Petra är 25 år och har sedan 3 år fått allt glesare mens.  
Nu ingen blödning på 6 mån. Gustaf har normala spermier.  
Petra har högt FSH/s, lågt estradiol/s. Normal uterus.**

**Diagnos och åtgärd??**

## Fallbeskrivning Nr 6

- Fredrik och Marie har önskemål att få barn. De har båda en förälder som har cystisk fibros. Den andra föräldern är frisk.

Vad är risken för barnet att få cystisk fibros?

Åtgärd?

Alternativ?

## Preimplantatorisk genetisk diagnostic (PGD)

- Embryobiopsi i D3 eller i D5
- Alternativ till traditionell fosterdiagnostik
- Utförs alltid ICSI
- Indikationer:
  - Monogena sjukdomar:  
\_Dystrofia Myotonika typ 1, Fragile X syndrom, Cystisk fibros, •  
Beta-thalassemia, Neurofibromatos typ 1, Duchennes  
muskeldystrofi, Spinal muskelatrofi typ 1, Retinoblastom etc
- Ärftliga kromosomavvikelser:  
Reciprok translocation, Robersonsk translocation, Trisomier etc

# Alternativ till assisterad befruktning

- Gametdonation
- Adoption



# Tack för uppmärksamheten

