Livmodertransplantation – en ny fertilitetsbehandling

Mats Brännström, professor/överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper, avdelningen för obstetrik och gynekologi, Sahlgrenska akademin, Göteborgs universitet; Kvinnosjukvård, Sahlgrenska universitetssjukhuset
● mats.brannstrom@obgyn.gu.se

Absolut livmoderfaktorinfertilitet ansågs länge inte behandlingsbar. Orsaker till denna typ av infertilitet är medfödd avsaknad av livmoder (Mayer-Rokitansky-Küster-Hausers syndrom, MRKH), tidigare bortoperation av livmodern (på grund av livmoderhalscancer, stora myom eller livshotande förlossningsblödning), sammanväxningar i livmoderhålan eller livmodermissbildning. Ungefär 2 000 kvinnor i åldern 20–40 år i Sverige är infertila på grund av avsaknad av funktionell livmoder. Världens första födsel efter livmodertransplantation skedde på Sahlgrenska universitetssjukhuset 2014 [1], och därmed fanns för första gången en behandlingsmöjlighet för absolut livmoderfaktorinfertilitet.

Forskningen vid Sahlgrenska akademin

Livmodertransplantationsprojektet vid Sahlgrenska akademin startade 1999 efter att idén föddes av förfrågan från en patient. En kvinna i 25-årsåldern hade drabbats av livmoderhalscancer och skulle behandlas med en radikal hysterektomi. I samband med det informerande preoperativa samtalet upplystes hon om sin framtida infertilitet, trots att äggstockar skulle bevaras vid operationen. Kvinnan föreslog en transplantation av livmoder från sin mor eller äldre syster som en framtida behandling för den förvärvade livmoderfaktorinfertiliteten. Den behandlande läkaren var forskare inom reproduktionsmedicin och kliniskt verksam som gynekologisk tumörkirurg. Denna kombination var säkert avgörande för att förslaget skulle anses forskningsmässigt intressant och inte avfärdas som kirurgiskt omöjligt.

Forskningsgruppen kring livmodertransplantationsprojektet vid Sahlgrenska var initialt mycket liten och bestod av tre personer. Skepsisen bland kollegor på kliniken och nationellt var då stor, framför allt eftersom livmodertransplantation på människa ansågs tekniskt mycket svår och riskfylld med tanke på livmoderns små kärl och att operationsområdet ligger långt ner i det trånga bäckenet. Inom forskningsgruppen ansåg vi att en smådjursmodell måste utvecklas för att kunna studera ett flertal aspekter av betydelse, varav en central faktor var om normal graviditet kan utvecklas i en transplanterad livmoder under immunsuppression mot avstötning, och naturligtvis om avkomman blir normal.

Efter ett års idoga försök med utveckling av kirurgi för transplantation i en musmodell kunde en livmoder transplanteras från en mushona till en annan. Kirurgin med anastomosering av de små kärlen gjordes med 11-0 sutur och naturligtvis med hjälp av mikroskop för att kunna visualisera nål och tråd av denna dimension. År 2003 visade vi för första gången fullgångna graviditeter och levande avkomma i denna modell [2]. Då vi lyckats med livmodertransplantation i denna smådjursmodell användes modellen för forskning rörande ett stort antal viktiga transplantationsrelaterade frågor såsom diagnostik av rejektion, lämplig immunsuppression, kirurgisk teknik, graviditetsförlopp och utveckling av avkomma från transplanterad livmoder. Sådana försök gjordes systematiskt under en tioårsperiod och inkluderade även studier i ytterligare fyra djurmodeller med storlek och fysiologi alltmer lik människans [3]. Den stegvisa och systematiska utvecklingen inför en forskningsintroduktion på människa, och vid senare kliniska studier, följde IDEAL-konceptet (idea, development, exploration, assessment, long-term study) för introduktion av större kirurgiska innovationer [4] och anses av många vara ett mönsterexempel på translationell forskning inom gynekologi och kirurgi.

Första kliniska studien

År 2012 påbörjade vi världens första kliniska studie av livmodertransplantation [5]. Nio livmodertransplantationer med levande donator genomfördes. En majoritet av donatorerna var mödrar, och mottagare var åtta kvinnor med MRKH och en kvinna som hade genomgått en radikal hysterektomi 7 år tidigare, på grund av livmoderhalscancer. Operationer på donatorer och recipienter gjordes som öppen kirurgi. Donatorhysterektomier hade en betydligt längre duration (9–11 timmar) än vad vi kalkylerat med, men transplantationerna till recipienterna hade förväntad längd (4–5 timmar). Operationerna gick i stort sett komplikationsfritt, förutom en skada på en uretär hos en donator [5]. Två transplanterade livmödrar behövde opereras bort under de första månaderna efter operationerna, på grund av för lågt eller upphävt blodflöde till livmodern. Regelbundna menstruationer sågs efter 1–2 månader hos 7 transplanterade kvinnor, som noggrant monitorerades avseende nivåer av immunsuppression och för att tidigt upptäcka avstötningsreaktioner. Asymtomatiska episoder av akut avstötning sågs hos flertalet kvin-

HUVUDBUDSKAP

- Livmodertransplantation är den första behandlingen för absolut livmoderfaktorinfertilitet.
- Livmodertransplantation på människa föregicks av systematisk forskning i flera djurmodeller.
- Världens första kliniska studie av livmodertransplantation startade vid Sahlgrenska, och 2014 genomfördes världens första förlossning efter livmodertransplantation.
- Långtidsresultat beträffande graviditetsfrekvens och hälsa för barn, donator och mottagare efter livmodertransplantation är positiva.
- Pågående studier på människa inbegriper utveckling av robotkirurgi för levande donator och recipient.
- Grundforskning pågår för att skapa livmoder av stamceller i en bioreaktor utanför kroppen.

nor, och dessa detekterades med hjälp av upprepade biopsier av yttre delen av livmodertappen. Sju transplanterade kvinnor påbörjade återföring av embryon ett år efter transplantationerna. Världens första livmodertransplantationsbarn föddes på Sahlgrenska i september 2014 [1]. Ytterligare 8 barn till de 7 kvinnorna med lyckade transplantationer föddes 2014–2020. Den reproduktiva förmågan hos kvinnorna upphör efter hysterektomi, som enligt försöksupplägget görs efter födsel av upp till två barn, eller tidigare om medicinska skäl föreligger. I studien genomgick 3 kvinnor hysterektomi efter födsel av 1 barn, 3 kvinnor efter födsel av 2 barn och en kvinna utan att ha fött barn [6]. Denna kvinna genomgick ett stort antal embryoåterföringar och uppnådde tidig graviditet vid 6 tillfällen. Missfall inträffade vid alla dessa 6 graviditeter, och livmodern opererades bort 6 år efter transplantationen [6]. Kompletta data beträffande IVF, graviditeter, uppföljning av barn (2 år) och psykologisk samt medicinsk hälsa (4 år efter transplantation) hos recipienter och donatorer är nyligen publicerade [7]. I en hälsoekonomisk analys av kostnader för livmodertransplantation, baserad på verkliga kostnader i vår initiala studie, fann vi att den sammanlagda kostnaden för utredning av donator och recipient, IVF, operationer, vårdtid och sjukskrivning för donator och recipient var drygt 70 000 euro [8].

»Vårt team har från 2015 hjälpt ett stort antal team i Europa, Sydamerika, USA och Asien ...«

Pågående kliniska studier

Vi har genomfört en andra livmodertransplantationsstudie där vi utvecklat robotassisterat uttag av livmodern från donatorn [6, 7]. Kirurgin utfördes 2017–2019; i dag har det fötts 3 barn efter robotassisterad livmodertransplantation, och vi följer pågående graviditeter. Fördelarna med denna kirurgiska teknik är att kirurgin hos donatorn blir mer precis, det blir mindre blodförlust och tiderna för sjukhusvård och sjukskrivning blir kortare. Dock tar donatorhysterektomioperationen fortfarande mer än 10 timmar. En uppföljande studie med total robotkirurgi på donator och recipient är under uppstart.

Illustration: Shutterstock/TT

Vårt team har från 2015 hjälpt ett stort antal team i Europa, Sydamerika, USA och Asien att starta forskningsstudier med human livmodertransplantation. Vid slutet av 2021 beräknades det ha gjorts 90 livmodertransplantationer i världen, varav vi i Sverige utfört 20. Cirka 50 barn har fötts efter livmodertransplantation. Teamet vid Sahlgrenska har inom ramen för International Society of Uterus Transplantation (ISUTx), en sektion av The Transplantation Society (TTS), startat ett internationellt livmodertransplantationsregister där ett flertal av världens forskargrupper deltar. Data förs in prospektivt avseende donator, mottagare, transplantation med eventuella komplikationer, immundämpande läkemedel/avstötning, födsel av barn och med uppföljning till dess att livmodern avlägsnas, vilket vanligen sker inom 6–7 år efter transplantation. Vi tror att detta register i framtiden kommer att vara ett mycket värdefullt forskningsinstrument för att göra livmodertransplantation ännu effektivare och säkrare än i dag.

Livmoder skapad av stamceller

Parallellt med de kliniska livmodertransplantationsstudierna har forskargruppen etablerat en grundvetenskaplig forskningslinje för att skapa en livmoder av stamceller genom så kallat bioingenjörskap (bioengineering). I dag görs försök i två djurslag, där vi har kunnat tillverka livmodervävnad (ej komplett livmoder) i bioreaktor och transplantera in denna vävnad för att ersätta bortopererad vävnad. Framtidsscenariot är att man kan skapa en hel livmoder av kvinnans stamceller och transplantera denna [8]. Detta skulle minska bristen på organ samt även innebära att kvinnan inte behöver behandling med immunsuppression, då organet är gjort av kroppsegna celler och avstötning inte sker. Motsvarande forskning görs avseende ett flertal transplantationsorgan. Forskargruppen tror att utvecklingen av en livmoder skapad på detta sätt till klinisk behandling kommer att ta ytterligare minst 10 år.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis anses Sverige vara internationellt ledande inom forskning och klinik vad gäller livmodertransplantation. Denna typ av transplantation har nu blivit klinisk behandling i Tyskland, USA och Tjeckien. Vår förhoppning är att Sahlgrenska universitetssjukhuset i framtiden ska bli ett nordiskt centrum för denna avancerade fertilitetsbehandling.

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2022;119:22056

REFERENSER

1. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Live birth after uterus transplantation. Lancet. 2015;385(9968):607-16.
2. Racho El-Akouri R, Kurlberg G, Brännström M. Successful uterine transplantation in the mouse: pregnancy and postnatal development of offspring. Hum Reprod. 2003;18(10):2018-23.
3. Brännström M, Diaz-Garcia C, Hanafy A, et al. Uterus transplantation: animal research and human possibilities. Fertil Steril. 2012;97(6):1269-76.
4. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al; Balliol Collaboration. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. Lancet. 2009;374(9695):1105-12.
5. Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, et al. The first clinical uterus transplantation trial: a six-month report. Fertil Steril. 2014;101(5):1228-36.
6. Karlsson CC, Dahm-Kähler P, Kvarnström N, et al. Hysterectomy after uterus transplantation and detailed analyses of graft failures. Acta Obstet Gynecol. 2022;101(3):355-63.
7. Brännström, M, Dahm-Kähler P, Kvarnström N, et al. Reproductive, obstetrical and long-term health outcome after uterus transplantation: results of the first clinical trial. Fertil Steril. 2022;118(3):576-85.
8. Davidson T, Sandman L, Ekberg J, et al. The costs of human uterus transplantation: a study based on the nine cases of the initial Swedish live donor trial. Hum Reprod. 2021;36(2):358-66.
9. Brännström M, Kvarnström N, Groth K, et al. Evolution of surgical steps in robotics-assisted donor surgery for uterus transplantation: results of the eight cases in the Swedish trial. Fertil Steril. 2020;114(5):1097-107.
10. Brännström M, Dahm-Kähler P, Ekberg J, et al. Outcome of recipient surgery and 6-month follow-up of the Swedish live donor robotic uterus transplantation trial. J Clin Med. 2020;9(8):2338.
11. Padma A, Brännström M, Hellström M. Uterus bioengineering as a future alternative to uterus transplantation. Clin Exp Obst Gynecol. 2022;49(3):72.

TEMA NYA VÄGAR TILL FÖRÄLDRASKAP

SUMMARY

Sahlgrenska University Hospital – a Nordic center for clinical UTx in the future?

Absolute uterine factor infertility was regarded as untreatable until the introduction of human uterus transplantation (UTx), with the proof-of-concept being the first live birth in 2014. Our research project on UTx started already in 1999, with systematic research in several animal models for more than a decade. The first clinical UTx study was initiated in Sweden in 2012 and included nine live-donor UTx procedures, by laparotomy in donor and recipient. Seven procedures were surgically successful and a total of nine live births occurred between 2014 and 2020. A large number of research studies on several aspects and outcomes of the study have been published. Presently, studies are conducted to develop robotic-assisted laparoscopy for surgery on live donor and recipient. Moreover, a laboratory-based project explores the possibility to create a bioengineered uterus. We hope that Sahlgrenska University Hospital can become a Nordic center for clinical UTx in the future.