

Livmodertransplantation i Sverige – 5 första barnen i världen födda

LOVANDE RESULTAT – ALLA BARN FRISKA

Hans Bokström, överläkare, med dr

Pernilla Dahm-Kähler, överläkare, med dr

Henrik Hagberg, överläkare, professor

Lars Nilsson, överläkare, docent; Stockholm IVF; de fyra ovanstående avdelningen för obstetrik och gynekologi

Michael Olausson, överläkare, professor, avdelningen för transplantation

Mats Brännström, överläkare, professor, avdelningen för obstetrik och gynekologi; Stockholm IVF; samtliga Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet och Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
 ● mats.brannstrom@obgyn.gu.se

För tre år sedan startade vi en klinisk studie om livmodertransplantation [1] efter att projektet fått godkänt av regionala etikprövningsnämnden i Göteborg (088-12) och av Sahlgrenska universitetssjukhusets ledning. Syftet var att klargöra om livmodertransplantation är en möjlig behandling av livmoderfaktorinfertilitet. Orsakerna till denna typ av infertilitet är kongenital missbildning (avsaknad av eller formförändrad livmoder), tidigare hysterektomi (på grund av livmoderhalscancer, stora myom eller livshotande blödning vid förlösning) eller uttalade sammanväxningar i livmoderhålan efter infektion eller kirurgisk abort. Uppskattningsvis finns det i Sverige cirka 2 000 kvinnor med absolut livmoderfaktorinfertilitet. Fram till i dag har användande av värdmoderskap (surrogatmoderskap) varit livmoderfaktorinfertila kvinnors enda möjlighet att uppnå genetiskt moderskap. Värdmoderskap är inte tillåtet i Sverige.

Nio kvinnor i den kliniska studien

Vår forskargrupp initierade redan 1999 ett translationellt forskningsprojekt om livmodertransplantation. Studierna bedrevs först på möss, där vi 2003 för första gången visade att en graviditet kan fortlöpa normalt i en transplanterad livmoder [2]. Vi har därefter systematiskt och steg för steg fortsatt med experiment på råttor, gris, får och babian. Före starten av vår kliniska studie [1] hade det gjorts två sporadiska försök (2000 i Saudiarabien och 2011 i Turkiet) utan att man lyckats uppnå viabel graviditet. Vårt forskningsprojekt genomfördes efter ett omfattande etiskt arbete lokalt, regionalt och nationellt [3].

I den kliniska studien, som möjliggjordes av ett stort forskningsanslag från Jane och Dan Olssons Stiftelse för vetenskapliga ändamål, ingick nio kvinnor som saknade livmoder. Åtta av försöksdeltagarna var kvinnor födda utan livmoder (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser [MRKH]-syndrom), och en kvinna hade opererats med radikal hysterektomi flera år tidigare på grund av livmoderhalscancer i ett tidigt stadi-

um. Efter att recipienterna först genomgått upprepade behandlingscykler med in vitro-fertilisering (IVF) samt nedfrysning av embryon, kunde de livmodrar som skulle doneras opereras ut från levande donatorer. Fem av donatorerna var mödrar till recipienter och övriga donatorer var moster, syster, svärmor och familjevän. Majoriteten var postmenopausala vid tidpunkten för donation.

Två av de transplanterade livmodrarna opererades bort under de första månaderna, i ett fall på grund av trombos i livmoderkärlen och i ett annat på grund av intrauterin infektion med abscessbildning [1]. De övriga sju kvinnorna fick inom några få månader spontana menstruationer som tecken på normal livmoderfunktion. Försök att uppnå graviditet med embryoåterföring påbörjades ett år efter transplantationerna.

Fem friska barn

Resultaten av denna första kliniska studie av livmodertransplantation är lovande. Det första barnet föddes i september 2014 [4]. I dag har fem av de sju kvinnor som påbörjat försök med embryoåterföring fött barn. Alla barn är friska. Barnens ålder är i dag mellan 3 och 19 månader. Ytterligare en kvinna har haft en klinisk graviditet men den slutade i missfall i graviditetsvecka 15. Endast en av de sju kvinnorna med påbörjad embryoåterföring har ännu inte uppnått graviditet.

Alla barn har förlöst med kejsarsnitt, där vi behövt tidigarelägga det planerade kejsarsnittet några dagar i tre fall på grund av preeklampsi (havandeskapsförgiftning). En orsak till preeklampsin kan vara singelnyjure hos dessa tre patienter med MRKH, även om andra faktorer såsom immunsuppressionsbehandling, IVF och att graviditeten sker i en äldre livmoder kan vara bidragande orsaker [5]. Det är viktigt att betona att preeklampsin inte debuterat före 31 gestationsveckor i något av dessa fall och att den genomsnittliga graviditetslängden varit längre än 34 gestationsveckor. Vår bedömning är att det finns stora chanser till lyckade graviditeter, även hos de två kvinnor med transplanterad livmoder som ännu inte fött barn.

Mer lyckat än vanlig IVF-behandling

Denna kliniska studie med kombination av IVF, livmodertransplantation och embryoåterföring har i dag en demonstrerad kumulativ »take-home-baby-rate« på 5/7, vilket är något bättre än vid vanlig IVF-behandling. Vid en »intention-to-treat«-analys är motsvarande siffror 5/9, då två livmodrar avlägsnades innan försök till embryoåterföring påbörjades. Vi spekulerar

HUVUDBUDSKAP

- Den första kliniska studien av livmodertransplantation startade 2013 i Sverige.
- Nio kvinnor transplanterades med livmoder från levande donator.
- I dag har fem av de transplanterade kvinnorna fött barn.
- Alla barn (ålder 3–19 månader) mår bra.

kring om den höga lyckandefrekvensen kan bero på att vi endast transplanterar livmödrar som har haft lätt att uppnå graviditet och där alla graviditeter sedan har fortsatt helt normala. I en vanlig IVF-population finns en relativt stor andel par med »oförklarad infertilitet«, där kvinnorna har normala hormonnivåer och normal uterusbild på ultraljud. Sannolikt finns det i denna grupp med oförklarad infertilitet en stor andel med »biokemisk livmoderfaktorinfertilitet«, som ger oförmåga till implantation eller till utveckling av tidig graviditet. Denna typ av livmoder är bortselekerad i vår population av livmoderdonatorer, där det inte funnits några infertilitetsproblem och där graviditeter varit normala.

Tre av mammorna i vår studie har valt att genomgå hysterektomi, då man upplevt sig nöjda med ett barn och samtidigt velat undvika långtidsbiverkningarna som är relaterade till immunsuppression. En mamma har påbörjat embryoåterföringsförsök för försök till ytterligare graviditet.

Två nya studier under 2016

Under 2016 kommer vi att starta två nya studier av livmodertransplantation. En studie syftar till att försöka minska den långa (10-13 timmar) operationstiden vid uttag av livmoder genom att utföra merparten av denna operation genom robotassisterad laparoskopi. En annan studie kommer att använda sig av livmoder från avliden donator. Vi har även startat ett långsiktigt forskningsprojekt för att skapa en konstgjord (»bioengineered«) livmoder, genom att bygga upp en livmoder av mottagarens egna stamceller. Dessa studier pågår i dag på råttor och får. Vi har lyckats skapa delar av livmodervävnad som ersatt skadade delar av en livmoder i råttor och där graviditeter kan växa normalt.

Sammanfattningsvis kan sägas att livmodertransplantation, i detta initiala skede, har visat en god effektivitet som behandling vid livmoderfaktorinfertilitet. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2016;113:DX6H*

- Dessa personer har också varit kliniskt aktiva i projektet:

Jana Ekberg, Göteborg, **Saskia Eklind**, Göteborg, **Anders Enskog**, Göteborg, **Jan Holgersson**, Göteborg, **Liza Johannesson**, Göteborg, **Stina Järholm**, Göteborg, **Klaus Groth**, Göteborg, **Markus Gäbel**, Göteborg, **Niclas Kvarnström**, Göteborg, **Janusz Marcickiewicz**, Göteborg/Varberg, **Milan Milenkovic**, Göteborg/Stockholm, **Johan Mölne**, Göteborg, **Jan Olofsson**, Stockholm, **Randa Racho-El Akouri**, Göteborg, **Kenny Rodriguez-Wallberg**, Stockholm, **Lars Sahlman**, Göteborg, **Lena Sand**, Göteborg, **Ida Wikander**, Göteborg/Stockholm

REFERENSER

1. 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.
2. Racho El-Akouri R, Kurlberg G, Brännström M. Successful uterine transplantation in the mouse: pregnancy and postnatal development of offspring. *Hum Reprod.* 2003;18:2018-23.
3. Olausson M, Johannesson L, Brattgård D, et al. Ethics of uterus transplantation with live donors. *Fertil Steril.* 2014;102:40-3.
4. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet.* 2015;385:607-16.
5. Brännström M, Diaz-Garcia C, Johannesson L, et al. Livebirth after uterus transplantation - authors' reply. *Lancet.* 2015;385:2352-3.