

Transplantation av livmoder ännu på försöksstadiet

För kvinnor med livmoderinfertilitet finns förhoppningar om transplantation av livmoder som infertilitetsbehandling. Hittills har 11 transplantationer gjorts i världen, varav 9 i Göteborg. Ännu har inget barn fötts ur en transplanterad livmoder.

MATS BRÄNNSTRÖM, professor, överläkare
mats.brannstrom@obgyn.gu.se
PERNILLA DAHM-KÄHLER, med dr, överläkare; båda avdelningen för obstetrik och gynekologi
ANDERS ENSKOG, med dr, överläkare, avdelningen för anesthesiologi och intensivvård
LIZA JOHANNESON, med dr, specialistläkare, avdelningen för obstetrik och gynekologi;

samtliga institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborg
CECILIA LUNDMARK, leg sjuksköterska, AnOpIVA
MICHAEL OLAUSSON, professor, överläkare, avdelningen för transplantation, institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborg; samtliga Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Det har i världen utförts 11 livmodertransplantationer på människa, 9 av dem har under det senaste året genomförts i Göteborg inom ramen för ett forskningsprojekt som pågått i över 10 år. Det slutgiltiga syftet med livmodertransplantation är att utveckla en framgångsrik behandling för absolut livmoderinfertilitet, vilken är den största undergruppen av kvinnlig infertilitet där behandling saknas.

Livmoderinfertilitet förekommer hos mer än 2 000 svenska kvinnor och beror på total avsaknad av livmoder eller att en befintlig livmoder inte är kapabel att bära en graviditet. Det finns flera orsaker, t ex kongenital missbildning (avsaknad av eller formförändrad uterus), tidigare hysterektomi (på grund av cervixcancer, stora myom eller livshotande blödning efter förlossning) eller uttalade sammanväxningar i livmoderhålan efter infektion eller kirurgisk abort.

Livmodertransplantatet spelar en temporär roll

Under 1970-talet var forskningsfältet kring livmodertransplantation relativt aktivt, då forskarna såg en möjlighet att genom transplantation behandla den stora grupp av kvinnor som var infertila på grund av skadade äggledare. I djurförsök tog man även med livmodern i sitt äggledartransplantat för att få en enklare kirurgi med anastomos av relativt stora kärl och vävnader. Man kunde därmed undvika komplicerad mikrokirurgi vid anastomos av äggledaren och dess blodkärl. Forskningen visade dock på stora problem med avstötning och äggledarskador efter transplantation, vilket gjorde att tekniken aldrig överfördes till människa.

Samtidigt utvecklades metodik för in vitro-fertilisering (IVF) i djurmodeller. Tekniken applicerades på människa och världens första barn som tillkommit efter IVF föddes i England 1978. Nordens första barn efter IVF föddes i Göteborg 1982, och i dag föds årligen drygt 3 000 barn (ca 3 procent av alla födda barn) i Sverige efter IVF. Framgångarna med IVF gjorde att forskningen kring livmodertransplantation helt upphörde under några decennier.

Under de senaste två decennierna har klinisk reproduktions-

medicin gjort ytterligare stora landvinningar, framför allt vid behandling av manlig infertilitet, och parallellt med detta har transplantationskirurgin utvecklats. Genom introduktion av nya typer av immunhämmande behandling har man väsentligt kunnat minska biverkningar och avstötning av transplanterade organ. Arsenalen av möjliga transplantationer inkluderar nu även sådana som görs för att höja livskvalitet men som inte är nödvändiga för att rädda liv. Några exempel på sådana ingrepp är ansikts-, hand- och larynxtransplantation.

Livmodertransplantation är en potentiellt livskvalitetshöjande transplantation, som kan hjälpa till att skapa nya liv. En skillnad mot alla andra typer av transplantationer är att organet ska finnas på plats endast under en begränsad tid och sedan avlägsnas efter barnafödande. Genom livmodertransplantatets temporära roll kan man undvika många av de biverkningar som uppkommer vid långvarig immunhämmande behandling.

Idén om projektet väcktes redan 1998

Vår forskargrupp initierade redan 1998 ett projekt om livmodertransplantation. Idén väcktes av en 25-årig kvinna som hade opererats med radikal hysterektomi för cervixcancer av en av författarna. Patienten var förtvivlad över sin cancerdiagnos och nästan lika ledsen över att möjligheten att bära en graviditet och föda ett eget barn nu var helt borta. Hon föreslog själv en framtida livmodertransplantation med hennes äldre syster eller mor som donator. Ungefär samtidigt hade man i Frankrike gjort världens första handtransplantation [1], och konceptet livskvalitetshöjande transplantationer var allmänt känt.

Vi inspirerades av kvinnans idé och initierade kort därefter ett forskningsprojekt med syfte att utveckla livmodertransplantation till klinisk behandling. Genom systematiska djurstudier (på mus, råtta, får, gris och babian) har vi steg för steg ökat vår kunskap om detta ingrepp [2]. Forskningen har syftat till att utveckla kirurgin, optimera immunhämmande behandling för att förhindra avstötning och att säkerställa att graviditet fortskrider normalt i en transplanterad livmoder samt att avkomman är normal.

Projektet är helt i linje med IDEAL-konceptet (idea, development, exploration, assessment, long-term study) för introduktion av nya typer av kirurgi på människa [3]. Konceptet är en mall för hur nya typer av kirurgi bör introduceras steg för steg och med ett vetenskapligt förhållningssätt. Forskning kring livmodertransplantation har under de senaste åren bedrivits även av grupper i USA, Frankrike, Storbritannien och Japan.

De första livmodertransplantationen

Redan år 2000 genomfördes världens första försök till livmo-

SAMMANFATTAT

Livmodertransplantation utvecklas som en potentiell infertilitetsbehandling för kvinnor med livmoderinfertilitet.

Livmoderinfertilitet beror på avsaknad av livmoder (kongenital eller efter hysterektomi) på grund av cervixcancer, myom eller livshotande förlossningsblödning) eller avsaknad av graviditets-

funktion i existerande livmoder (sammanväxningar, myom eller missbildning).

Intensiv forskning inom detta transplantationsfält har pågått under mer än 10 år.

11 fall av human livmodertransplantation har utförts i världen, varav 9 i Göteborg inom ramen för forskning.

dertransplantation. Transplantationen utfördes i Saudiarabien, där en 26-årig kvinna som hade förlorat sin livmoder vid en post partum-blödning transplanterades med en livmoder från en 46-årig levande donator [4]. Teamet som utförde transplantationen saknade forskningsförberedelser inom fältet. Livmodern gick i nekros efter 3 månader. Det är sannolikt att den kirurgiska teknik som användes för att förlänga livmoderns kärl med kroppsegna graft från saphena magna-venen och en otillräcklig fixering av livmodern var faktorer som bidrog till misslyckandet. Teamet fick kritik, både nationellt och internationellt, för sitt oförberedda försök till livmodertransplantation och tvingades av federala myndigheter i Saudiarabien att avsluta projektet.

Den andra livmodertransplantationen utfördes i Turkiet 2011 [5]. Även denna transplantation gjordes helt utan forskningserfarenheter inom området. Transplantationsteamet leddes av plastikkirurgen Ömer Özkan, som något år tidigare hade utfört Turkiets första handtransplantation och senare även genomfört transplantationer av ansikte och världens första transplantation av två armar och ett ben.

Transplantationen genomfördes med en livmoder från en 22-årig multiorganandonator, där man fått tillåtelse att prioritera uttag av livmodern framför uttag av de traditionella transplantationsorganen. Detta gjorde att man effektivt kunde kyla ner och spola organet och ta ut livmodern med kärlstjälkar, som även innehöll distala segment av iliaca communis. Mottagaren var en 21-årig kvinna, som var född utan livmoder.

Gruppen valde att använda ett potent protokoll för immunhämning med endast tymoglobulin och prednisolon i 7 dagar och därefter kontinuerlig medicineringsmed takrolimus, mykofenolsyra och kortikosteroider. Operationen, där iliaca communis-kärlen anastomoserades bilateralt till iliaca externa-kärlen, genomfördes utan komplikationer. Den transplanterade kvinnan fick sin första menstruation 3 veckor senare och erhöll därefter hormonellt stöd i 5 månader för att framkalla menstruationer. Man har inte rapporterat någon avstötning under den första 12-månadersperioden [5]. I dag, mer än 2 år efter operationen, är livmodern fortfarande kvar. Två försök till embryoöverföring har rapporterats, med graviditeter som resultat, men med tidiga missfall [6].

Nio transplantationer hittills i Göteborg

I januari 2012 sökte vi etiskt tillstånd för att få utföra en observationsstudie på upp till 10 livmodertransplantationer på människa med organ från levande donatorer. Samtidigt med förberedelsen för den etiska ansökan accentuerades det interna arbetet kring den etiska processen. Regelbundna strukturerade möten med hela det multidisciplinära teamet tillsammans med medlemmar från Etiskt forum vid Sahlgrenska universitetssjukhuset hade påbörjats redan 2010. Parallellt genomfördes ett flertal nationella, regionala och lokala möten angående forskningsprojektet.

I maj 2012 fick vi etiskt tillstånd för denna studie, med villkoret att studien skulle monitoreras noggrant av en oberoende säkerhetskommitté. Denna kliniska studie är registrerad i internationell databas (ClinicalTrials.gov NCT01844362).

Vår första transplantation genomfördes i september 2012, och vi har därefter utfört ytterligare 8 transplantationer. Majoriteten av de transplanterade kvinnorna har kongenital avsaknad av livmoder, och flertalet av donatorerna är mödrar

till mottagarna. Transplantationerna gjordes under helgerna på en normalt helgstängd operationsavdelning på Sahlgrenska universitetssjukhuset, och vården av de opererade kvinnorna sköttes av frivillig, extrainkallad personal. Alla kostnader för personal och sjukvård har betalats av forskningsmedel från en privat forskningsstiftelse.

Läkarteamet som utförde operationerna av donatorer och mottagare bestod av sammanlagt 10 gynekologer och transplantationskirurger från Sahlgrenska universitetssjukhuset, med deltagande även av kirurger från USA, Spanien och Australien. Hela teamet hade under flera år övat kirurgin i djurmodeller.

De transplanterade kvinnorna fick som induktion immunhämmande behandling med tymoglobulin peroperativt och 12 timmar senare. Kortison gavs i 1 vecka postoperativt, och de transplanterade kvinnorna har därefter behandlats med mykofenolsyra och takrolimus. Menstruationer började i regel ungefär 2 månader efter transplantation. Vi har behövt avlägsna två av de transplanterade livmodrarna. I ett fall uppkom trombotisering i livmoderns blodkärl 3 dagar efter transplantation, och i ett annat fall fick patienten efter några månader en intrauterin infektion, som progredierade trots intensiv antibiotikabehandling och dränering. Efter 6 månader har den immunhämmande behandlingen minskats så att endast takrolimus, i relativt låg dos, används hos en majoritet av patienterna [7].

Vår första patient har nu haft sin transplanterade livmoder i över 1 år, och vi kommer påbörja graviditetsförsök genom att återföra embryon som tillkommit vid IVF före transplantationen.

Ännu ingen lyckad transplantation

Vår studie är den första systematiska studien någonsin med syfte att finna en behandling för kvinnor med livmoderinfertilitet. Vi tror att vår kliniska serie, där vi monitorerar ett flertal medicinska, psykologiska och livskvalitetsrelaterade parametrar, kommer att vara av stor nytta vid fortsatt utveckling av denna transplantationstyp. Ett flertal forskningsgrupper i världen inväntar resultaten av studien innan planerad start av liknande observationsstudier.

Det är viktigt att påpeka att det ännu inte utförts någon lyckad livmodertransplantation på människa i världen – det är först när ett välskapt levande barn har fötts ur en transplanterad livmoder som transplantationen varit lyckad.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, et al. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet*. 1999;353:1315-20.
2. Brännström M, Wranning CA, Altchek A. Experimental uterus transplantation. *Hum Reprod Update*. 2010;16:329-45.
3. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet*. 2009;374:1105-12.
4. Fageeh W, Raffa H, Jabbar H, et al. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynecol Obstet*. 2002;76:245-51.
5. Ozkan O, Akar ME, Ozkan E, et al. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil Steril*. 2013;99:470-6.
6. Erman Akar M, Ozkan O, Aydinuraz B, et al. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil Steril*. 2013;100(5):1358-63.
7. Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, et al. The first clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril*. Epub 27 feb 2014. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.024.