

Infertilitetsbehandling – en framgångssaga utan like

Provrörsbefruktning gav avstamp för en nästan ofattbar utveckling

Födelsen av det första provrörsbarnet för 26 år sedan blev avstamp för en nästan ofattbar utveckling inom reproduktionsmedicinen. Grunden för denna utveckling lades dock tidigare under 1900-talet med framsteg vad gäller bl a tubarkirurgi, endoskopi, mikrokirurgi och hormonstering.

Läkartidningen

100 ÅR

I början av 1900-talet och fram till 1940-talet var den förhärskande uppfattningen att infertilitet berodde på skador eller fel hos kvinnan, oftast anatomiska avvikelser av yttre och inre genitalia som var möjliga att diagnostisera vid den gynekologiska undersökningen. Behandlingsmetoderna var t ex cervixdilatation eller abrasio [1]. Att skador på äggladarna kunde vara en väsentlig faktor hade man också klart för sig sedan länge, men dessa var svåra att diagnostisera eftersom det oftast krävdes laparotomi, ett riskfyllt ingrepp på den tiden.

Sedan sekelskiftet 1900 hade endoskopiska metoder för diagnostik och behandling inom andra medicinska specialiteter börjat utvecklas på olika håll i världen. I Sverige spelade medicinaren Hans Christian Jakobaeus en väsentlig roll för att laparoskopin började utnyttjas vid gynekologiska sjukdomar. Utvecklingen av tekniken skedde parallellt i ett antal länder i Europa, men det dröjde ända fram till 1960-talet innan metoden fick riktigt stor betydelse för infertilitetsdiagnostiken.

När den tekniska utvecklingen av de endoskopiska instrumenten sedan tog fart under 1980- och 1990-talen blev metoden viktig inte bara för diagnostik utan även för kirurgiska ingrepp [2].

Tubarkirurgins uppgång och fall

Tubarkirurgi för behandling av skadade äggladare började användas kliniskt på 1920-talet. Resultaten var till en början naturligtvis mycket blygsamma. Tekniken förbättrades och började användas alltmer i takt med att man blev bättre på att laparoskopiskt diagnostisera tubarskador.

Från mitten av 1960-talet och under hela 1970-talet förfinades den mikrokirurgiska tekniken. Här spelade den svenske gynekologen Kurt Swolin en viktig roll [3]. Hans engagemang för mikrokirurgi vid infertilitetsbehandling och det internationella erkännande han



FOTO: AP/PRESSENS BILD

FOTO: REX FEATURES/IBL BILDBYRÅ

Louise Brown blev hett förstasidesstoff världen över då hon föddes för 26 år sedan – historiens första provrörsbarn. Förra året uppmärksammades hennes 25-årsdag och ett kvartssekel med den allt mer framgångsrika IVF-metoden. Runt 1,4 miljoner barn har nu blivit till tack vare in vitro-fertiliseringstekniken; Louise Brown håller här själv ett par av dem.

fick gjorde att vi i Sverige fick många duktiga fertilitetskirurger, vilka i sin tur bidrog till att öka intresse och status för kvinnlig infertilitetsbehandling.

Tubarkirurgi var en viktig behandlingsmetod vid infertilitet under kanske framför allt 1980-talet, när konsekvenserna av 1970-talets höga frekvens av salpingiter såg ut att öka antalet fall av kvinnlig infertilitet [4]. Graviditetsresultaten efter tubarkirurgi var ofta mycket goda om tekniken utnyttjades vid vissa typer av skador och utfördes av en erfaren fertilitetskirurg [5]. Betydelsen av tubarkirurgi kom emellertid att minska från mitten av 1990-talet, då salpingit blev en ovanligare diagnos och då provrörsbefruktning oftast var ett mer kostnadseffektivt alternativ.

Givarinsemination ströps av lag

Det var först under början av 1940-talet som mannens betydelse för parets infertilitet på allvar började uppmärksammas [6]. Betydelsen av att noggrant utreda även mannen, att en infertilitetsutredning fokuserar på paret och att den är ett teamarbete mellan fler specialiteter betonades i mitten av 1950-talet av gynekologen Per Bergman [7]. Det kliniska intresset för mannens fertilitet var naturligtvis relaterat till utvecklingen av forskning inom

Författare



Matts Wikland

Matts Wikland är docent i obstetrik och gynekologi vid Göteborgs universitet och kliniskt verksam vid Fertilitetscentrum, Carlanderska sjukhuset i Göteborg. Han har arbetat med IVF sedan tekniken startade i Göteborg i slutet av 1970-talet och ansvarade då för utvecklingen av vaginalt ultraljud.

androgen. Inom detta område kom den svenske andrologen Rune Eliasson att spela en viktig roll [8].

Mot bakgrund av insikten om betydelsen av nedsatt spermiekvalitet som orsak till ett pars infertilitet blev donatorinsemination ett allt vanligare behandlingsalternativ. Omfattningen av denna behandlingsform och barnets oklara juridiska status vid donatorinsemination ledde till en intensiv debatt, som slutligen resulterade i

att vi 1985 fick en inseminationslag [9]. Detta var den första lag som reglerade en viss typ av behandling av infertila par. Syftet var enligt propositionen att tillse »att verksamheten bedrivs i kontrollerade former och att det blivande barnets bästa tillgodoses så långt det är möjligt».

Lagens utformning med krav på barnets rätt att vid 18 års ålder kunna få ta del av den biologiska faderns identitet medförde att donatorinseminationerna drastiskt minskade och inte längre framstod som något realistiskt behandlingsalternativ vid defekt spermiekvalitet [10].

Hormonstimulering utvecklas

Kunskapen om ägg- och spermieknogad samt det hormonspel som styr denna mognad är naturligtvis av fundamental betydelse för förståelsen av såväl kvinnlig som manlig hormonell orsakad infertilitet. Den oerhört stora kunskap som forskningen under hela 1900-talet genererade om det hypotalamiska-hypofysära-ovariella samspelet var nödvändig för framställning av t ex klomifen och dess användning för follikelmognad och ovulation hos kvinnor med anovulation.

Under slutet av 1950-talet och början av 1960-talet publicerades studier från några ställen i världen där man utnyttjade hypofys- och urinextraherade gonadotropiner för stimulering av follikelmognad och ovulation vid anovulation. Uppsalagynekologen Carl Gemells studier, där han behandlade kvinnor med anovulation med hypofysextraherade gonadotropiner, kom att spela en central roll för den kliniska utvecklingen av ovariell stimulering med gonadotropiner [11].

Den fortsatta forskningen och utvecklingen inom området – med framställning av allt renare urinextraherade gonadotropiner fram till dagens rekombinanta FSH(follikelstimulerande hormon)- och LH(luteiniseringshormon)-



Nordens första provvrörsbarn föddes i Göteborg 1982, strax därpå ytterligare ett i Malmö. Tidigare under året hade Läkartidningen intervjuat Göteborgsgruppens Lars Hamberger (i mitten på fotot) och Per Olof Janson (till höger) samt Malmögruppens Percy Liedholm (till vänster); här publicerades också Malmögruppens bilder av fertilisering in vitro (sidan till höger): överst ett ägg 18 timmar efter inseminering med sperma, i mitten ägg i tvåcells- respektive (underst) fyrcellsstadiet.

preparat – är viktiga hörnstenar i den kunskapsbas som möjliggjort dagens protokoll för ovariell stimulering, både vid anovulation och vid provvrörsbefruktning.

Första provvrörsbarnet föds 1978

Det råder inget tvivel om att framgångarna inom både veterinär- och humanmedicinsk reproduktionsforskning under hela 1900-talet starkt bidrog till att provvrörsbefruktning eller IVF (in vitro fertilisering) i början av 1970-talet började prövas för behandling av kvinnlig infertilitet och slutligen 1978 ledde till den första fullgångna graviditeten [12].

Det var ingen slump att bedriften utfördes av reproduktionsforskaren Robert Edwards och gynekologen Patrick Steptoe. De utgjorde sannolikt en perfekt kombination av teoretiskt och kliniskt kunnande inom reproduktionsmedicin.

I Sverige påbörjades IVF-behandling tidigt vid kvinnokliniken på Sahlgrenska sjukhuset under ledning av gynekologen Lars Hamberger. Arbetet i denna grupp ledde fram till att Nordens första provvrörsbarn föddes 1982. Parallellt med Göteborgsgruppen började en grupp i Malmö, under ledning av gynekologen Percy Liedholm, att utföra IVF, vilket snart resulterade i en fullgångna graviditet också där.

Utvecklingen gick fort, och i Sverige

sattes metoden upp vid fler universitets-sjukhus liksom vid några privata kliniker. Initialt beräknade man att behovet av IVF i Sverige inte skulle vara mer än några hundra behandlingar per år [13]. Intressant är att idag görs i Sverige drygt 8 000 behandlingar varje år, och behovet är sannolikt 12 000.

Behandlingsresultaten var till en början blygsamma, dvs cirka 5–10 procents chans till graviditet per äggåterförande. I början återfördes upp till 4 befruktade ägg. Risken för flerbörd var då uppenbar, men på grundval av de blygsamma resultaten ansågs det att man kunde återföra så många embryon, eftersom det ökade chansen till graviditet. Metoden utnyttjades huvudsakligen för behandling av infertilitet hos kvinnor med så svåra tubarskador att kirurgi bedömdes utsiktslös.

Ny metod som väckte nya frågor

IVF var från början en komplicerad, högteknologisk och dyr behandlingsmetod för en begränsad grupp patienter. Metoden väckte naturligtvis hopp hos många, varför köerna snabbt växte. Långsamt startade en debatt om tillgänglighet och kostnadseffektivitet.

Frågan om det var en rättighet att få hjälp från samhället med denna dyra behandling diskuterades. Eftersom WHO, och även Socialstyrelsen, betraktade in-

fertilitet som handikapp, eller i varje fall följdillstånd av sjukdom (salpingit), ansåg många att behandlingen borde betalas av samhället.

Debatten blev än mer intensiv när Prioriteringsutredningen ville placera infertilitet i grupp 4, men slutligen bestämde sig för grupp 3: dvs »vård av mindre svåra akuta och kroniska sjukdomar«. Detta kom i stor utsträckning att präglade hur landstingen såg på IVF, trots att en i dessa debatter ofta tung statlig instans, Statens medicinsk-etiska råd, skrev följande:

»Att få barn är ursprungligen uttryck för en gemensam sak mellan man och kvinna. Längtan efter egna barn bottenar i en vilja att föra människosläktet vidare och människans vilja till fortplantning har spelat en viktig roll i de flesta kulturer. Därför har också regelsystem utformats för hur män och kvinnor bör leva och skapa goda betingelser för släktets fortlevnad.«

Sjukvårdshuvudmännen tog aldrig hänsyn till sådana uttalanden när det var fråga om hur provrörsbefruktning skulle prioriteras i en alltmer skenande kostnadsutveckling inom sjukvården.

Svensk IVF-lag kom tidigt

Debatten kring IVF, Inseminationsutredningen och den lag denna resulterade i bidrog säkert till att det tidigt tillsattes en enmansutredning för att se över eventuella lagliga aspekter på IVF-verksamheten. Befruktningen skedde ju utanför kroppen, och det eventuella barnets juridiska status måste säkerställas även i fråga om denna teknik.

Detta bidrog sannolikt till att Sverige 1989 blev det andra land i världen efter Norge att få en lag om provrörsbefruktning. Med tanke på den kommande utvecklingen inom området, men även den fortsatta debatten nationellt och internationellt, kom lagen kanske lite tidigt. Under de följande 14 åren har lagen ändrats två gånger i syfte att anpassa den till ny kunskap och teknik.

Den första förändringen var förlängning av den tid embryon fick frysförvaras, från 1 till 5 år. Att 1 år var en alltför kort tid påpekades naturligtvis omedelbart från medicinskt håll, men politiker och lagstiftare ville till en början inte förstå detta. De praktiska olägenheterna med denna korta tid framstod än mer tydligt då Socialstyrelsen i de flesta fall beviljade förlängning av frystiden. Praktiskt fungerade inte lagen.

Den andra stora ändringen av lagen

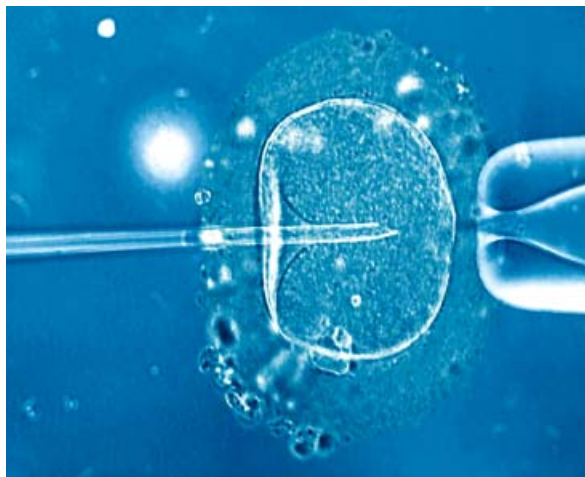


FOTO: ZERNY/SCIENCE PHOTO LIBRARY

Det senaste inom in vitro-fertiliseringstekniken ger goda resultat även vid manlig infertilitet, oavsett hur få eller dåliga spermier mannen har. Tekniken, som utvecklats av en belgisk grupp i början av 1990-talet, går ut på att injicera en spermie direkt in i äggets cytoplasma.

kom under år 2003. Den innebär att det nu är tillåtet med ägg- och spermiedonation i samband med IVF. Att äggdonation skulle bli tillåtet var kanske inte självklart, men det är nog ett riktigt och klokt beslut, eftersom det i längden hade varit svårt att hävda att ägg skiljer sig från spermier ur donationsynvinkel.

Det som kanske är mer intressant är att man i den senaste lagändringen även anger hur många ägg som bör återföras. Man går således mer i detalj in på hur behandlingen medicinskt bör utföras. Samhället vill aktivt kunna påverka de eventuella risker ett barn kan exponeras för om det blir till genom en medicinsk behandling. Orsaken är enkel. Flerbördsfrekvens vid IVF har alltid varit hög, vilket innebär en onödig risk för barnet. Detta har klart visats i en unik svensk registerstudie i vilken alla IVF-barn sedan starten av verksamheten hälsoundersöktes [14]. Denna studie, liksom senare uppföljningar i Sverige och andra länder, visar entydigt att flerbördsfrekvensen innebär en alltför hög risk från barnens synpunkt. Detta kan åtgärdas endast genom att till de allra flesta kvinnor återföra ett embryo.

Här är ytterligare ett område där Sverige och övriga nordiska länder varit föregångare. Man har kunnat visa att det gått att bibehålla bra graviditetsresultat trots att man minskat antalet återförda embryon från tre till två, och nu från två till ett hos de allra flesta kvinnor.

Fortsatt utveckling av tekniken

Den kliniska utvecklingen inom IVF-området inriktade sig naturligtvis på att förbättra graviditetsresultaten. Ovariell stimulering med gonadotropiner i kombination med hämning av den endogena

LH-toppen visade sig snart mest framgångsrik, då den oftast resulterade i många mogna ägg. Förbättrad odlingsteknik i kombination med ökade kunskaper om det normala embryots tidiga utveckling spelade en stor roll för att få fram embryon med goda överlevnadschanser och därmed bättre chans till implantation.

Vidare arbetades med att förenkla metoden, och därmed göra den billigare så att den kunde bli tillgänglig för fler. Här spelade monitorering av follikelmognad med ultraljud en stor roll.

En annan viktig förenkling var frysförvaring av befruktade ägg. Detta innebar en väsentlig vinst i de fall då behandlingen måste upprepas

på grund av att kvinnan inte blev gravid vid det första implantationstillfället eller då hon ville ha fler barn utan att genomföra en helt ny behandling. Att frysförvaring av embryon skulle kunna ske över generationsgränser skapade naturligtvis en debatt om hur länge dessa embryon skulle få förvaras. Som tidigare beskrivits reglerades frysförvaringstiden i lagen. Vidare undrade man om frysförvaringen skulle medföra några risker från barnets synpunkt. Senare års uppföljning av barnen har inte pekat på några risker.

I Sverige arbetades mycket med att kliniskt förenkla IVF-behandlingen. En sådan förenkling, utvecklad i Göteborg, var transvaginal äggaspiration under ledning av vaginalt ultraljud [15]. Metoden kom successivt att i hela världen ersätta den laparoskopiska äggaspirationsmetoden. Vaginalt ultraljud blev ett ovärderligt diagnostiskt hjälpmedel inom gynekologi i allmänhet – och vid utredning av kvinnlig infertilitet i synnerhet – samt för monitorering av ovariell stimulering med gonadotropiner.

I och med att IVF-tekniken blev enklare och kunde genomföras helt polikliniskt började metoden utnyttjas framgångsrikt även vid andra infertilitetsorsaker än tubarskador.

Ny effektiv metod vid manlig infertilitet

Fram till början av 1990-talet hade man vid manlig infertilitet haft ytterst lite att erbjuda, trots intensiv forskning inom området. Donatorinsemination var oftast det enda alternativet. Men på grund av Inseminationslagens utformning och regler för att undvika HIV-smitta var tillgången på donatorer oftast så liten att detta inte var ett realistiskt alternativ.

Det var därför kanske inte konstigt att

man tidigt prövade in vitro-fertilisering och olika metoder att koncentrera spermier runt ägget i de fall då mannens spermier var få eller i något avseende defekta. Tyvärr var detta inte särskilt framgångsrikt, varför man började att med mikroteknik injicera spermier under äggskalet.

Detta resulterade i acceptabel befruktningssfrekvens och enstaka graviditeter, men resultaten var alldeles för dåliga för att man av ekonomiska skäl skulle kunna försvara metoden.

År 1992 gjorde en belgisk grupp ett genombrott när de lyckades injicera en spermie i äggets cytoplasma. Graviditetsresultaten blev förvånansvärt bra, oberoende av hur få eller dåliga spermier mannen hade. Man fick till och med bra befruktning och graviditetsresultat om omogna spermier kirurgiskt hämtades ut från bitestikel eller testikel på män med azospermi. Tekniken kom att kallas mikroinjektion av spermier eller intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI) [16]. Metoden spred sig snabbt över hela världen.

I Sverige togs tekniken upp tidigt och medförde snart att antalet IVF-behandlingar fördubblades under mitten av 1990-talet. Nu finns således en utmärkt metod att hjälpa par att få barn vid manlig infertilitet.

Metoden accepterades inte överallt, eftersom kunskaperna om eventuella risker är ofullständiga. Denna debatt är än idag aktuell, även om många farhågor har kunnat avskrivs.

IVF – bästa hjälp för infertilt par

Resultaten med IVF-metoden vid både kvinnlig och manlig infertilitet förbättrades successivt under hela 1990-talet. Orsakerna var naturligtvis att kunskapen inom hela området reproduktionsmedicin ökade lavinartat när IVF började användas i allt större utsträckning som behandlingsmetod vid nästan alla typer av infertilitet. Successivt har IVF nästan helt ersatt tubarkirurgi.

Idag utförs i Sverige drygt 8 000 IVF-behandlingar per år, vilket leder till att cirka 2 500 barn föds. Cirka 25 procent av de startade behandlingarna leder till fullgången graviditet nästan oavsett infertilitetsorsak. Det är idag den effektivaste behandlingsmetod vi har att erbjuda ett infertilt par.

Reproduktion fundamental del av livet

Födelsen av det första provrörsbarnet för 26 år sedan var resultatet av en fantastisk utveckling inom reproduktionsmedicin under 1900-talet. Utvecklingen har lett till att vi idag har specialiserade fertilitetskliniker som dagligen hanterar början till mänskligt liv i laboratoriet för

att hjälpa infertila par, men även i forskningssyfte.

Det är kanske inte konstigt att samhället vill ha full insyn och genom lagstiftning reglera dessa nya tekniker som berör livets början. Vi läkare/forskare är skyldiga att tillvarata det födda barnets rättigheter i förhållande till parets önskan att få ett barn, ibland till vilket pris som helst. Att paren är beredda att psykiskt, och i viss mån även fysiskt, utsätta sig för stora påfrestningar beror naturligtvis på att reproduktion är en fundamental del av våra liv.

Förmågan att kunna få barn är knuten till självkänsla, identitet, sexualitet och kroppsuppfattning. Att inte kunna få barn leder därför inte sällan till en emotionell kris [17]. Denna kris har sannolikt i alla tider upplevts som lika svår. Utvecklingen inom reproduktionsmedicin har dock medfört att par som drabbas av infertilitet i större utsträckning än någonsin tror att allt är möjligt att ordna med de tekniker som nu finns.

Så är emellertid inte fallet. Det är därför viktigt att känna till vad som är möjligt. Vi doktorer måste kunna säga nej då utsikterna att lyckas bedöms vara för små eller då riskerna är för stora. Infertilitet får inte enbart reduceras till ett medicinskt, tekniskt problem.

Framtidsaspekter med etiken i fokus

De enorma framsteg som gjorts inom molekylärbiologin och genetiken gör att vi idag kan undersöka embryon avseende genetiska defekter. Tekniken utnyttjas redan vid vissa svåra ärftliga sjukdomar med sk preimplantatorisk genetisk diagnostik.

Ett annat område som kan bli av betydelse för behandling av viss kvinnlig infertilitet är in vitro-mognad av omogna ägg. Tekniken benämns ofta IVM (in vitro-mognad). Metoden har hittills prövats i fall då kvinnan av olika skäl inte själv mognar ägg och då ovariell stimulering med gonadotropiner inte heller fungerar eller innebär en risk.

Dessutom kanske det i framtiden kan bli möjligt att frysa ovarialbiopsier från kvinnor som av något skäl måste operera bort sina ovarier. Äggen i dessa biopsier avser man att mogna och befrukta. Detta är dock ännu ingen klinisk verklighet.

Tillgång till mänskliga embryon har även blivit av stort intresse för grundforskare inom andra områden. Embryonala stamceller har fått stor uppmärksamhet: Överlevna embryon från fertilitetsbehandlingar kan doneras för framställning av stamceller som sedan används för forskning, i framtiden kanske även för terapi.

Alla dessa områden där IVF-tekniken

på olika sätt kan utnyttjas för terapi och forskning har skapat en nödvändig etisk debatt. Denna måste fortgå och leda till ändring i de regler och lagar som finns, så att de på bästa sätt tillvaratar parets möjligheter att få hjälp på ett säkert sätt.

Referenser

1. Christensen C. Erfarenheter angående sterilitetens behandling. *Läkartidningen* 1919; 16:913-7.
2. Ahlgren M. Laparoskopins 100-årsdag. Tidigare använd för gynekologisk diagnostik, nu även för kirurgi. *Läkartidningen* 1997; 94:162-4.
3. Swolin K. Contribution to the surgical treatment of female sterility. Experimental and clinical studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1967;46 Suppl 14:1-20.
4. Mård PA, Svensson L, Westström L. Akut salpingit. *Läkartidningen* 1978;75:2136-40.
5. Lalos O. Kirurgisk behandling av kvinnlig infertilitet – patienturval och mikrokirurgisk teknik. *Läkartidningen* 1982;79:2709-11.
6. Genell S. Den manliga partens roll i sterila äktenskap. Några ord om moderna linjer i spermiediagnostiken. *Läkartidningen* 1943; 40:1554-63.
7. Bergman P. Den kvinnliga sterilitetens diagnostik. *Läkartidningen* 1958;55:3773-80.
8. Eliasson R. Andrologi – en tvärvetenskaplig specialitet i snabb utveckling. *Läkartidningen* 1974;71:263-8.
9. Giertz G. Insemination – medicinska, rättsliga och etiska aspekter. *Läkartidningen* 1980;77:3213-5.
10. Edvinsson A, Forssman L, Milsom I, Nordfors G. Givarinsemination vid manlig infertilitet – slut på en epok? *Läkartidningen* 1990;87:1871-2.
11. Gemsell C. Human pituitary gonadotropins in the treatment of sterility. *Fertil Steril* 1966;17:149-59.
12. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;2(8085):366.
13. Hamberger L, Wiqvist N. In vitro-fertilisering av humana ägg. *Läkartidningen* 1979; 76:2285-6.
14. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;354(9190):1579-85.
15. Wikland M, Nilsson L, Hamberger L. The use of ultrasound in a human in vitro fertilization program. *Ultrasound Med Biol* 1983; Suppl 2:609-13.
16. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340(8810):17-8.
17. Möller A. Infertilitet inte bara ett »medicinskt fenomen« utan en hel livskris. *Läkartidningen* 1989;86:3037-41.