

Anna-Carin N-Wihlbäck, ST-läkare, doktorand (anna-carin.wihlback@obgyn.umu.se)

Marianne Wulff, med dr, överläkare; båda vid kvinnokliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

ABC om

Basal infertilitetsutredning

r När man utreder och behandlar infertilitet är det alltid paret som är utgångspunkten. Det är paret som tillsammans är infertila, och lagen tillåter dessutom endast infertilitetsbehandling av gifta eller sammanboende av olika kön. Frågan om hur vanlig infertilitet är i befolkningen är svår att besvara. En siffra som ofta nämns är 15 procent, men även lägre siffror diskuteras [1]. En utredning kan oftast, men inte alltid (5–10 procent), visa på orsaken till infertilitet [2]. I Sverige brukar man i allmänhet inte utreda för ofrivillig barnlöshet förrän minst ett år av oskyddade samlag förflutit. Utredningen startar dock ofta tidigare om man redan anamnestiskt kan misstänka en infertilitetsorsak alternativt om kvinnan är över 35 år gammal.

Utredaren bör beakta åldersgräns och om det finns grava fysiska eller psykiska sjukdomar som kan göra det svårt att medverka i en utredning eller som kan ha medicinska konsekvenser för föräldrar och barn. Bakgrunden är uppfattningen att det är bäst för barnet att få växa upp med två föräldrar.

■ Utredningens mål och syfte

Att fortplanta sig är en fundamental drift för människan. Det som paret betraktar som självklart – att kunna få egna barn – har berövats dem i och med infertiliteten. När förmågan till fortplantning är hotad leder detta ofta till en krisreaktion [3]. Att genomgå en infertilitetsutredning är på många sätt påfrestande och mödosamt för paret, men undersökningar har visat att det psykiska lidandet kan minskas [4].

Det centrala för paret är, förstås, att inom önskad tid få önskat antal barn. Det är viktigt att detta mål alltid hålls i åtanke så att sökandet efter en orsak till infertiliteten inte fördunklar siktet på målet. Utredningens syfte är att hitta orsaken till infertiliteten, ge en rimlig prognos till att få barn samt att klargöra vad som är bästa behandling. Utredningen ska göras så snabbt som möjligt och helst vara slutförd efter 2–4 månader. Tidsaspekten är viktig av psykologiska skäl men också därför att prognosen är korrelerad med tiden [5].

Utredningen ska vara kostnadseffektiv, dvs endast undersökningar där resultatet får konsekvens för behandlingen ska utföras. Riskerna och obehaget för patienterna ska naturligtvis minimeras. Utredningen ska handhas av gynekolog, helst med specialintresse för infertilitet, eftersom behandlingsvalet påverkas av vilka metoder som finns tillgängliga. Utredaren bör ha god kännedom om vilka implikationer ett givet tillstånd kan ha för val av behandling och chans till positivt

Definitioner

I WHO:s definition av reproduktiv hälsa ingår »oskadad fruktsamhet« som ett av fyra delmoment.

Infertilitet är »ofrivillig barnlöshet i 24 månader«, enligt WHO.

Praxis i Sverige är att starta en infertilitetsutredning när ett år av oskyddade samlag förflutit.

Åldersgränser för IVF-behandling

Lägesbeskrivning av Socialstyrelsen (SoS-rapport 1998:8):
åldersgränser för offentligt finansierad IVF i Sverige:
kvinnor 35–45 år, män 53–60 år.

Socialdepartementet (Ds 2000:51): ingen fast åldergräns, men behandlingen bör vara slutförd inom den tid kvinnan genomsnittligt är fertil.

Svensk förening för obstetrik och gynekologi rekommenderar åldersgränserna: kvinnor 43 år, män 55 år.

Infertilitetskrisen

och det psykiska lidandet kan lindras om

- utredningstiden görs kort och effektiv
- psykologiskt traumatiska undersökningar undviks
- båda parter får delta under hela processen
- samtal om parets relation och sexuella samliv initieras och följs upp
- paret erbjuds återbesök efter avslutad behandling
- psykosocialt stöd erbjuds.

utfall; detta för att kunna individualisera utredningsgången. Det är också viktigt att kontinuiteten i vården behålls. Optimalt är om utredningen görs på samma ställe och utförs av samma personer som senare också är involverade i infertilitetsbehandlingen. Av bl a geografiska skäl är dock detta inte alltid möjligt.

■ Anamnes

Många utredare har positiv erfarenhet av att låta paret fylla i en hälsodeklaration före första läkarbesöket. Hälsodeklarationen ligger sedan till grund för den provtagning som oftast också äger rum före första läkarbesöket. På så sätt effektiviserar det första läkarbesökets karaktär och kan ägnas åt att specificera vissa frågeställningar samt skraddarsy individuella lösningar. Infertilitetens längd (även i tidigare relationer) och eventuella gemensamma barn/graviditeter efterfrågas, liksom graviditetsutfall. Tidigare och/eller nuvarande sjukdomar inklusive infektionssjukdomar, framför allt underlivsinfektioner, som kan påverka fertiliteten kartläggs. Är kvinnan bukopererad eller mannen ljumskbräckopererad? Är någon av dem opererad i genitalier? Eventuell medicinering samt bruk av tobak, alkohol och kaffe efterfrågas. Dessutom efterhörs sexualanamnes.

Kvinnan. Vikt läggs vid menscykelmönster, eftersom alltigenom regelbundna cykler på 28–32 dagar med stor sannolikhet kan utesluta ovulationsdefekt [5]. Amenorré och oligomenorré med varierande cykellängd >40 dagar säkerställer en ovulationsdefekt. Är cyklerna korta (<26 dagar) men regelbundna eller varierar >4 dagar i intervallet 25–35 dagar kan en ovulationsdefekt föreligga. Smärta lågt i buken, framför allt vid menstruationstid, kan tyda på endometriosis. Historik över cervixcytologi anges.

Mannen. Genitala infektioner och operationer efterfrågas liksom exponering för strålning eller toxiska ämnen. Är spermoprovet klart avvikande kan anamnesen specificeras senare.

■ Första läkarbesöket

Till första läkarbesöket finns alltså hälsodeklarationer från båda parter samt provtagningsresultat. Detta ger vägledning för den resterande delen av utredningen och behandlingen. Paret informeras om hur en utredning går till och vad man vill klarlägga med den. Det är viktigt att denna information ges i för paret begripliga termer, gärna även skriftligt, så att inga missförstånd uppstår senare.

Information ges om att rökning och alkoholkonsumtion bör begränsas. Rökning påverkar både mannens och kvinnans reproduktion negativt samt har negativa effekter på behandlingsresultatet vid infertilitet [6-8]. Hög alkoholkonsumtion hos mannen påverkar spermiekvaliteten negativt, och hos kvinnan ser man förändrad ovulationsförmåga, sämre graviditetsutfall samt vid graviditet teratogena effekter på fostret [9, 10]. Information ges om att hög kaffekonsumtion hos kvinnan (>4 koppar/dag) anses innebära minskad fekunditet [11, 12].

Psykosocialt stöd, t ex via kurator, erbjuds. Eftersom adoption kan bli en framtida lösning bör paret informeras om att många adoptionsorganisationer kräver äktenskap.

Undersökning av kvinnan. I allmänstatus noteras längd och vikt. Både över- och underviktiga kvinnor har som grupp betraktade reducerad fertilitet och sämre resultat vid infertilitetsbehandling [13, 14]. Beräkning av BMI är en god hjälp. Normalt har kvinnor BMI på 19–24 kg/m², och ovulationsförmågan störs om detta intervall passeras åt endera hållet [15]. I praktiken brukar övervikt vara det vanligaste proble-

Utredningsgång

- Skriftlig information om utredningsgång samt hälsodeklarationer för mannen och kvinnan skickas hem inför första läkarbesöket.
- Hälsodeklarationerna ifylls och skickas till utredningsenheten. De bedöms av läkare för eventuella tillägg i provtagningen.
- Provtagning kvinnan.
- Provtagning mannen.
- Första läkarbesök (efter provsvar) och beslut om kompletterande undersökningar eller om initiering av behandling.
- Avslutning.

Provtagning före första läkarebesöket

Provtagning båda:

- HIV
- hepatit
- HTLV 1 och 2.

Provtagning kvinnan:

- cykeldag 21–25: S-progesteron
- cykeldag 2–5: S-FSH, S-LH, S-TSH, S-T4 och S-prolaktin
- rubellaantikroppar
- S-DHEAS, S-SHBG och S-testosteron (om androgena symtom och/eller misstanke om polycystiskt ovarium)
- ev klamydiaserologi (genomgången infektion kan vara okänd).

Provtagning mannen:

- spermprov (efter 2–5 dagars avhållsamhet).

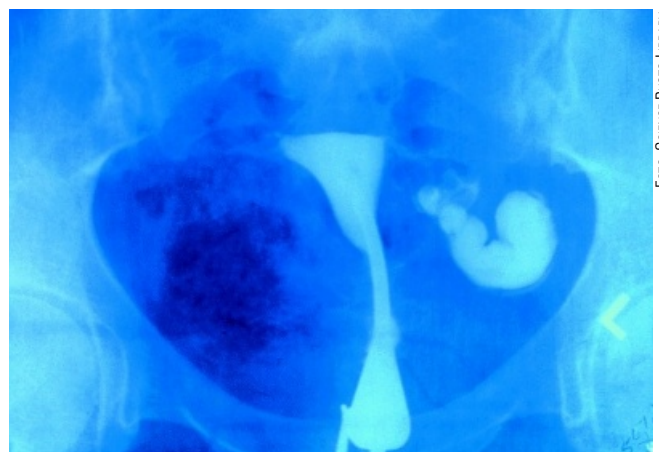


FOTO: SCIENCE PHOTO LIBRARY

Hysterosalpingografi (HSG) som visar uterusrörelser i höger tuba och ett mer distalt hinder i vänster tuba resulterande i dilatation av tuban proximalt om hindret.

Bedömning av uterus och tubor görs numera vanligen med hysterosalpingosonografi (HSS), som är mer lättillgänglig, mindre psykologiskt belastande för patienten och som nästan helt har ersatt HSG.

HSS-undersökning bör alltid göras vid misstanke om adherens-tillstånd (endometriosis, tidigare bukoperationer, genomgången infektion i lilla bäckenet) eller vid genomgången klamydiainfektion (känd eller »tyst«). Vid undersökningen kartläggs uterus-kavitets utseende samt tubornas utseende, ytstruktur och passage.

met. En gräns för BMI vid 30–32 används av de flesta utredare och behandlare till att ordinera viktreduktion innan behandling ges. Förekomst av akne och manlig behåringstyp noteras.

Vid den gynekologiska undersökningen kartläggs eventuella anatomiska avvikelser via inspektion och palpation. Undersökningen kombineras alltid med ultraljudsundersökning för att bedöma uterus och ovarier. Vad gäller uterus läggs fokus på storlek, läge, missbildningar och vid endometriets utseende och tjocklek i relation till cykellängd. Tuborna bedöms avseende förekomst av hydrosalpinx (uterusnära avlång cystisk struktur som innehåller septa) [16]. Ovarierna bedöms vad gäller volym och eventuell förekomst av cystor, och antalet antrala folliklar räknas [17].

Undersökning av mannen. Är spermaprovet normalt görs inga ytterligare undersökningar på mannen. Allmänt kan framhållas de behandlingsmöjligheter som nu finns med intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI) med ejakulerad sperma eller med spermier utvunna med invasiva metoder, kombinerat med IVF vid infertilitet på grund av manlig faktor.

■ Utfall och vidare undersökning

Om paret redan har en lång infertilitet bakom sig (>2–3 år), eller om kvinnan är över 35 år, bör utredaren vinnlägga sig om att snabbt komma till någon form av behandling. Är durationen kortare eller kvinnan yngre och utredningen visar normala förhållanden kan exspektans vara motiverad.

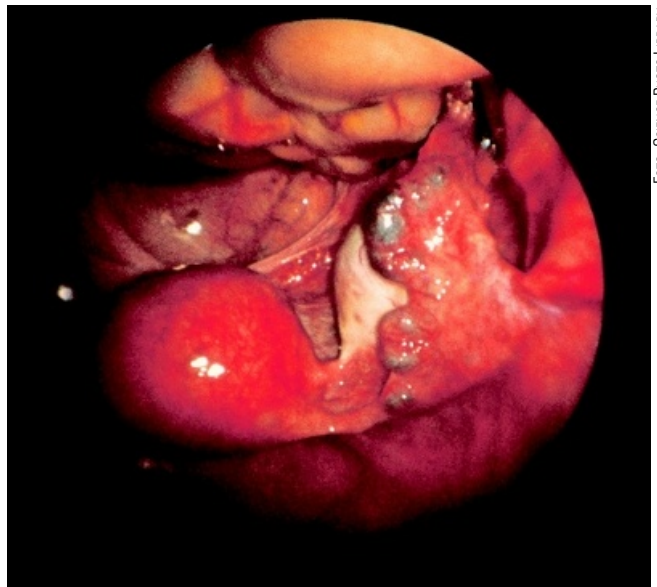
Ovulationsrubbnig. Om det redan efter första läkarbesöket finns starka skäl för att misstänka ren ovulationsrubbnig (utan tubarskada) och spermaprovet är normalt är det allmänt vedertaget att direkt gå vidare med ovulationsstimulering med klomifencitrat utan ytterligare utredning. Om behandlingen misslyckas bör patienten genomgå någon form av passageprövning, t ex hysterosalpingosonografi (HSS), innan ytterligare ovulationsstimulering ges.

Polycystiska ovarier (PCO) – något förstörade ovarier med randställda små (8–10 mm) folliklar, >10 folliklar/ultraljudsplan och kraftigt markerat ovarialstroma [18] – samt oligo–amenorré ger arbetsdiagnosen PCO-syndrom. Avvikande resultat gällande LH/FSH, SHBG, DHEAS och testosteron kan ytterligare styrka diagnosen, men normala värden utesluter inte den. Har kvinnan varierande oregelbundenheter i menscykeln >4 dagar i intervallet 25–35 dagar samt ultraljudsmässiga tecken på PCO-ovarian styrker detta misstanken om en ovulationsrubbnig. Normal ultraljudsbild gör misstanken mindre sannolik.

Multifollikulära ovarier – normalstora ovarier med flera små folliklar jämnt spridda i äggstocken [19] – i kombination med oligo–amenorré leder tankarna till hypotalamisk–hypofysär insufficiens. Om menstruationsmönstret är regelbundet kan denna bild finnas normalt, framför allt hos yngre kvinnor.

Primär ovariell insufficiens kan misstänkas vid små ovarier (liten ovarialvolym) med få eller knappt synliga folliklar. Denna ultraljudsbild finns dock också normalt, framför allt hos kvinnor över 40 år. Högt FSH (>30 IE/l) cykeldag 2–5 bör kontrolleras ånyo. Värdet fluktuerar i allmänhet innan förhöjningen blir permanent, och detta indikerar försämrad ovarialfunktion. Förhöjt värde kan tyda på ovariell insufficiens eller »resistent ovary syndrome«. Dessa tillstånd är inte kausalt botbara, men paret kan få behandling med äggdonation och IVF. Lätt förhöjt FSH (>10 IE/l) cykeldag 2–5 har visat sig ha dålig prognostisk betydelse vid IVF [20].

Vid amenorré bör ett gestagentest göras. Inducerad blödning talar om att den endogena östrogenproduktionen förmår



Bilden visar normalt utfall av laparoskopi med färg (metylenblått) som görs för att undersöka tubarpermeabiliteten. Den blå färgen syns på den öppna tubans fimbrier, som ligger på ovariet. Även denna undersökning har till stor del ersatts av HSS.

Exspektans är motiverad

om infertiliteten har kortare duration samtidigt som kvinnan är yngre och utredningen visar normala förhållanden.

Ren ovulationsrubbnig

utan misstanke om tubarskada samt normalt spermaprov behandlas med ovulationsstimulering med klomifencitrat utan ytterligare utredning.

Avvikande ultraljudsbild, ovarier

- Polycystiska ovarier (PCO) – något förstörade ovarier med randställda små (8–10 mm) folliklar, >10 folliklar per ultraljudsplan och kraftigt markerat ovarialstroma.
- Multifollikulära ovarier – normalstora ovarier med flera små folliklar jämnt spridda i äggstocken.
- Små ovarier – liten ovarialvolym med få eller knappt synliga folliklar.

Observera

Även om ultraljudsbilden är normal kan en ovulationsdefekt med hypotalamisk–hypofysär orsak eller hyperprolaktinemi inte uteslutas.

stimulera endometriet och att anatomiska avvikelser för att menstruationsblodet ska passera inte föreligger. Tänkbara diagnoser kan vara PCO-syndrom eller hypotalamisk–hypofysär insufficiens. Oförmåga att inducera blödning kan också vara en hypotalamisk–hypofysär insufficiens, men med låg östrogenproduktion. En annan tänkbar förklaring är någon anatomisk avvikelse.

Kromosomanalys görs om kvinnan har primär amenorré med högt FSH eller sekundär amenorré och är yngre än 25 år för att t ex diagnostisera Turners syndrom 45XO.

Analys av S-progesteron cykeldag 21–25 ger ytterligare vägledning i bedömningen av eventuell ovulationsdefekt. Värdet bör överskrida 32 nmol/l (observera dock att gränsvärden kan vara olika för olika laboratorier) men är inte helt tillförlitligt i att ensamt säkerställa ovulation. Falskt höga värden kan ses vid för tidig luteinisering som vid t ex förhöjda LH-värden i follikelfas. Ett lågt värde kan innebära att provet tagits i anovulatorisk cykel, som episodiskt förekommer hos i övrigt normalt ovulerande kvinnor [5]. Vid oregelbundna blödningar kan det också vara svårt att säkert bestämma provtagningsdag. Då kan det bli aktuellt med flera provtagningsstillfällen samma vecka.

Ett sätt att ytterligare förfinas ovulationsdiagnostiken är att följa cykeln ultraljudsmässigt och ta hänsyn till follikelns och endometriets utveckling. Detta är dock tidsödande och resurskrävande, varför det bör reserveras för fall där detta är särskilt nödvändigt, t ex insemination eller för att följa vissa kvinnor som undergår klomifencitratstimulering. Här kan LH-stickor användas för att ytterligare optimera beräkningen av tidpunkten för ovulation.

Endokrina orsaker. Vad gäller endokrina sjukdomar som hyperprolaktinemi och tyreoidarubbningar har man redan till första läkarbesöket möjlighet att vidta åtgärder för ytterligare utredning och behandling.

Anatomiska avvikelser. Undersökning av uterus med palpation och ultraljud talar om eventuell förekomst av myom, vilkas eventuella inverkan på fertiliteten dock debatteras livligt [21]. Endometriets tjocklek är också intressant, eftersom en tjocklek på <6 mm uppmätt efter cykeldag 10–12 antingen visar att endometriet inte är optimalt östrogenstimulerat eller inger misstanke om direkta avvikelser i endometriets egen funktion. Undersökningen av uterus kan kompletteras med koksaltinstillation i uteruskaviteten för att diagnostisera synekier, polyper och intrakavitära myom. HSS-undersökning ska alltid genomföras vid misstanke om adherenser eller vid genomgången klamydiainfektion.

Undersökningen av uterus kan kompletteras med hysteroskopi, varvid synekier, myom eller polyper kan behandlas direkt. Antibiotikaproylax [22] ges på vissa kliniker i samband med HSG, HSS eller hysteroskopi. Har patienten hydrosalpinx bör HSS undvikas på grund av dels infektionsrisken, dels att undersökningen inte tillför något ytterligare till utredningen.

Om anamnes och undersökningsfynd starkt talar för endometriosis kan det bli aktuellt med laparoskopi. Finns misstanke om endometriosis men patienten saknar svåra smärtor och IVF bedöms vara ett bra alternativ för paret är en laparoskopisk undersökning inte nödvändig.

Spermprovet. Ett patologiskt spermprov ska alltid föranleda ny provtagning, eftersom resultatet av det första provet kan vara en tillfällig avvikelse beroende på t ex sjukdom eller felaktig provtagning. För att säkert analysera en ny generation spermier tas nästa prov först efter tre månader. Med två patologiska prov diagnostiseras mannen som subfertil. I Sverige

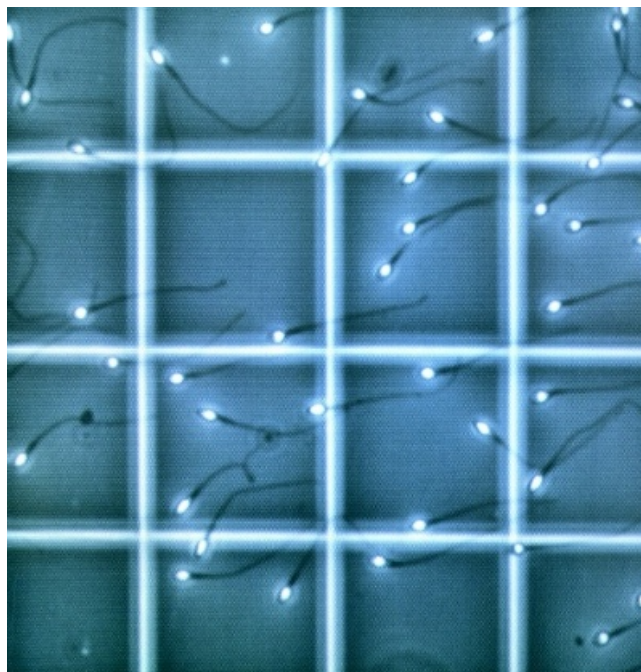


FOTO: SCIENCE PHOTO LIBRARY

Normalt spermprov. Rörliga spermier med normal koncentration.

Bedömning av spermprov

	Normalt	Avvikande
Volym, ml	2–6	<1,5
Spermiekoncentration, miljoner/ml	20–250	<10
Totalt antal, miljoner	>80	<20
Rörliga spermier med god progression, procent	>50	<30
Normal morfologi, procent	>40	<30

De flesta är ense om att

- viktreduktion vid BMI över 30–32 bör ordinerars innan behandling ges
- rökning och alkoholkonsumtion bör begränsas för både mannen och kvinnan
- hög kaffe konsumtion hos kvinnan (mer än fyra koppar per dag) innebär minskad fekunditet
- psykologiskt stöd bör erbjudas när utredningen och behandlingen startar
- ovulationsstimulering med klomifencitrat är vedertagen behandling, utan ytterligare utredning, när det finns skäl att misstänka ren ovulationsrubbning.

Åsikterna går isär vad gäller

- myom och deras inverkan på fertiliteten
- behandling av infektion, t ex prostatit, hos mannen
- behandling av varikocele hos mannen.

bedöms provet på många håll efter särskilda riktlinjer, enligt Eliasson [23]. De olika kriterierna ska bedömas samlat. Allt-för stor vikt ska inte läggas vid en enstaka variabels låga värde om den inte ligger långt under det normala. Vanligt är att något/några värden ligger strax under normalvärdet, medan andra inte är påverkade. Detta anses inte vara tillräckligt för att diagnostisera mannen som subfertil. Hur spermie-morfologin bedöms varierar mellan olika laboratorier beroende på vilka riktlinjer eller kriterier som tillämpas. Remitterande läkare måste alltså känna till sitt laboratoriums bedömningsgrund.

Har mannen flera klart avvikande spermprov bör en fördjupad anamnes tas. Han bör dessutom undersökas ytterligare bl a med tanke på anatomiska avvikelser (t ex hypospadi, testikelstorlek, testikelläge) samt infektioner som prostatit eller epididymit. Denna undersökning görs företrädesvis av urolog eller, som vid ett flertal IVF-kliniker, av gynekolog. Tillstånd som hypogonadotrop hypogonadism (små testiklar, lågt FSH samt lågt antal spermier med nedsatt rörlighet), aspermi (avsaknad av sperma) och azoospermi (avsaknad av spermier i ejakulatet) kan med framgång behandlas medicinskt eller kirurgiskt och föranleder därför remiss till urolog. Kan mannen behandlas med spermieaspiration från bitestikel eller testikel utförs detta på många håll av gynekolog vid IVF-klinik.

Gränsvärdena vad gäller spermprovet för att föranställa om kromosomanalys (för att t ex hitta Klinefelters syndrom 47XXY eller Y-deletion) varierar i landet. En gräns är <2 miljoner motila spermier/ml. Andra gränser är 5 miljoner/ml [24] eller <10 miljoner totalt. Avseende behandling av infektioner som prostatit eller varikocele finns inga klara forskningsresultat som tyder på ökad graviditetsfrekvens [25, 26], och meningarna går isär huruvida de bör behandlas.

■ Avslutning

När utredningen är klar bör ansvarig läkare kunna bedöma parets behandlingsmöjligheter. Att specifikt belysa detta går utanför syftet med denna artikel, läsaren hänvisas till speciallitteratur [27-29]. Poängteras bör vikten av en bra och värdig avslutning på utredningen och behandlingen.

Ett återbesök till ansvarig läkare är praxis. Där får resultat diskuteras och möjlighet ges till frågor som kan ha uppkommit under utredning och behandling. Låt ingen bli hängande i luften!

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Schmidt L, Munster K. Infertility, involuntary infecundity, and the seeking of medical advice in industrialized countries 1970-1992: a review of concepts, measurements and results. *Hum Reprod* 1995; 10:1407-18.
- Adamson GD, Baker VL. Subfertility: causes, treatment and outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(2):169-85.
- Lalos A, Lalos O, Jacobsson L, von Schoultz B. Depression, guilt and isolation among infertile women and their partner. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1986;5:197-206.
- Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 2001;16(7):1382-90.
- Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzales C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intra-fallopian transfer. *Fertil Steril* 2003;79:330-9.
- Cnattingius S, Signorello LB, Anneren G, Olausson B, Ekblom A, Ljunger E, et al. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* 2000;25:1839-45.
- Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ* 2000;321:1320-1.
- Guerriero S, Ajossa S, Lai MP, Mais V, Paoletti AM, Melis GB. Transvaginal ultrasonography associated with colour Doppler energy in the diagnosis of hydrosalpinx. *Hum Reprod* 2000;15(7):1568-72.
- Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsboll S, Andersson AM, Andersen AN. A prospective study of predictive factors of ovarian response in »standard« IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage nomogram. *Hum Reprod* 2003;4:781-7.
- Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991;55:784-91.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lta.kiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



= artikeln är referentgranskad

Medicinens ABC

beskriver avgränsade sjukdomstillstånd, procedurer eller behandlingar. Artiklarna ska ge praktisk handledning och beskriva det aktuella kunskapsläget. Författare är läkare under utbildning tillsammans med handledare. Välkommen in med din artikel du också!