

Titel: Oocytdonation og dobbeltdonation

Forfattere (i alfabetisk rækkefølge):

Ursula Bentin-Ley, Janne Gasseholm Bentzen, Sanne Drabæk, Anja Helveg Larsen, Elisabeth Clare Larsen (tovholder), Anna Oldenburg, Dorrit Elschner Pedersen, Negjyp Sopa, Marie Louise Muff Wissing

Genetiker Laura Sønderberg Roos og Genetiker Tue Diemer har været behjælpelige med afsnittet om udredning af oocytdonor.

Korrespondance: Elisabeth Clare Larsen (elisabeth@danfert.dk)

Status

Første udkast:	1.12.2018
Diskuteret på DFS dato:	9.3.2019
Endelig guideline dato:	17.3.2019
Guideline skal revideres seneste dato:	april 2022

Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side 1
Litteratursøgningsmetode:	side 2
Definitioner og forkortelser:	side 3
Evidensens kvalitet og anbefalingens styrke:	side 4
Resumé af kliniske rekommandationer:	side 5
Recipenter:	side 7
1. Indikationer for oocyt- og dobbeltdonation	
2. Peroral vs. transdermal estradiol-behandling	
3. Obstetriske komplikationer efter oocyt- og dobbeltdonation	
4. Forholdsregler for recipienter med Turners syndrom	
5. Forholdsregler for recipienter der har modtaget bestråling mod uterus	
Donorer:	side 14
1. Udredning og genetisk screening af oocytdonor	
2. Ovariel stimulation af oocytdonor	
PICO Spørgsmål 1: Er der indikation for nedregulering i estradiol-substitueret cyklus forud for transferering af embryo tilvejebragt med donerede oocytter?	side 16
PICO Spørgsmål 2: Er der indikation for at kvinder, der opnår graviditet ved oocytdonation får acetylsalicylsyre (ASA) fra slutningen af 1. trimester?	side 19
Resumé og fortolkning af gældende vejledninger, love og bekendtgørelser:	side 21
Konklusion:	side 23

Indledning:

Hvorfor er denne guideline vigtig?

Efter en årrække med få oocytdonationsbehandlinger i Danmark medførte ændringer i lovgivning og i vejledninger fra Styrelsen for Patientsikkerhed en stigning fra 35 donationer årligt i 2006 til 195 i 2015. Det var dog en politisk aftale i sommeren 2016, som sikrede ægdonorerne et øget honorar, og en landsdækkende oplysningskampagne der for alvor gav denne behandlingsmulighed et løft. I 2017 blev der således på landsplan gennemført 694 donationer på landets fertilitetsklinikker (*kilde:*

Årsrapporter Dansk Fertilitets Selskab, DFS). Et tal som formodes at stige i de kommende år både pga. øget udbud og efterspørgsel og pga. den netop vedtagne lovændring, der tillader dobbeltdonation.

I takt med at blastocystdyrkning og vitrifikationsproceduren er blevet udviklet er der i de seneste år sket en ændring i håndtering af recipienterne. Hvor man tidligere synkroniserede cyklus mellem oocytdonor og recipient med henblik på transferering af friske embryoner, er det mange steder blevet implementeret at vitrificere embryonerne med henblik på transferering af recipienten i en efterfølgende frysecyklus. På den måde undgår man både et krævende koordineringsarbejde og en langvarig østradiolbehandling af recipienterne i de tilfælde, hvor der transfereres i substitueret cyklus.

Vitrifikation af oocytter med henblik på OD er i dag en standardprocedure på mange store fertilitetsklinikker i udlandet, men er med nuværende lovgivning ikke tilladt i Danmark. De potentielle fordele ved nedfrysning af ubefrugtede oocytter er indlysende: donor kan starte behandling så snart hun er godkendt og måtte ønske det, og de enkelte klinikker kan opbevare de nedfrosne ubefrugtede oocytter indtil der et passende match mellem donor og recipient.

Ved oocytdonation (OD) og dobbeltdonation er der 2 kvinder i behandling. Begge skal sikres gode forløb som i sidste ende skal føre til fødsel af et raskt barn. Vejen dertil er en indledende grundig screening af oocytdonor, en omhyggelig stimulationsproces af donor som resulterer i udtagning af et passende antal oocytter, en nøje planlagt cyklus hos recipienten og transferering af 1 embryon. Sluttelig bør fertilitetslægerne være bekendt med den øgede risiko for obstetriske komplikationer hos recipienter og sikre at relevant information om konceptionsmetoden videregives til egen læge og dermed fødested.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline beskriver de fertilitetsmæssige aspekter af at mangle funktionsduelige oocytter i ovarierne. Ydermere berøres de mulige obstetriske komplikationer i graviditeter tilvejebragt ved oocytdonation (OD). Udredning og stimulation af oocytdonorer gennemgås og endelig resumeres de lovmæssige aspekter.

Hvad indeholder guideline ikke:

Guideline kommer ikke ind på de hormonelle konsekvenser af præmatur ovarie insufficiens (POI). Guideline gennemgår ikke litteraturen og evidensen for så vidt angår dosis og administrationsvej for behandling med progesteron i lutealfasen men henviser i stedet til guideline omhandlende Frozen Embryo Transfer (FET) som opdateres sideløbende med denne. Guideline omhandler ikke fertilitetsbevaring.

Guideline beskæftiger sig ikke med samtykkeerklæringer.

Det har ikke været muligt at udforme PICO spørgsmål indenfor alle emner i denne guideline.

Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: november 2018.

Vi har søgt i PubMed og EMBASE fra 1994 og frem til 2018.

Søgeord/MESH terms: "oocyte recipients", oral vs. "transdermal estradiol", "endometrial preparation", estrogen, "oral estrogen", "transdermal estrogen", "oocyte donation", "egg donation", "gamete donation", "obstetric complications", "obstetric outcome", "egg donor", "oocyte donor", "Turner syndrome AND oocytdonation", "oocyte donation" AND "oncological treatment", "childhood cancer", radiotherapy AND "uterine function", "hormone stimulation" AND "oocyte

donor", "oocyte donor" AND GnRh agonist, OHSS, AMH, "oocyt donation" AND "acetylsalic acid", "acetylsalic acid" AND "oocyte recipients", aspirin AND "oocyte recipients", aspirin AND "pregnancy outcome", GnRH agonist and "oocyte recipient", "GnRH agonist", "endometrial preparation", "timing of oocyte recipient".

Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler. Litteraturliste er anført efter hvert PICO spørgsmål og emne i øvrigt.

Definitioner og forkortelser:

AMH	Anti Müllersk Hormon
AOR	Adjusted Odds Ratio
ASA	Acetylsalicylsyre
COS	Controlled ovarian stimulation
CS	Caesarean Section
DET	Double Embryo Transfer
DFS	Dansk Fertilitets Selskab
eSET	Elective Single Embryo Transfer
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FET	Frozen Embryo Transfer
FSH	Follikel Stimulerende Hormon
GA	Gestationsalder
GDM	Gestationel Diabetes Mellitus
GIH	Graviditetsinduceret hypertension
GnRH	Gonadotrophine Releasing Hormone
hCG	Human Chorion Gonadotropin
HDP	Hypertensive disorders of pregnancy
IVF	In Vitro Fertilisering
ICSI	Intra Cytoplasmatisk Sædcelle Injektion
IUGR	Intra Uterin Growth Retardation
LBR	Live Birth Rate
LH	Lutiniserende hormon
NAT	Nucleinsyre amplication test
OD	Oocyttdonation
OHSS	Ovarian Hyper Stimulation Syndrome
OPR	Ongoing pregnancy rate
OR	Odds Ratio
ORT	Ovarie reserve test
PE	Præeklampsi
POI	Præmatur Ovarie Insufficiens
PPH	Post Partum Hemorrhage
rFSH	Rekombinant Follikel Stimulerende hormon
SET	Single Embryo Transfer
s-HCG	Serum Human Chorion Gonadotropin

Evidensens kvalitet og anbefalingens styrke:

I denne guideline er graduering af *evidensens kvalitet* og *anbefalingens styrke* baseret på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

EVIDENSENS KVALITET - EVIDENSGRAD

- **Høj (⊕⊕⊕⊕)** Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.
- **Moderat (⊕⊕⊕⊖)** Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.
- **Lav (⊕⊕⊖⊖)** Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.
- **Meget lav (⊕⊖⊖⊖)** Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

ANBEFALINGENS STYRKE

- **Stærk anbefaling for ↑↑** der gives en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.
- **Svag/betinget anbefaling for ↑** der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.
- **Svag/betinget anbefaling imod ↓** der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når
- vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.
- **Stærk anbefaling imod ↓↓** der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærkanbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.
- **God praksis √** God praksis bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje, og anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen.

Resumé af kliniske rekommandationer

		Styrke
1	Oocytdonation kan tilbydes kvinder, hvor der er mangel på funktionsduelige oocytter.	√
2	Ved oocytdonation i kombination med sæddonation (dobbeltdonation) skal mindst en af donorerne være ikke-anonym (gældende vejledning).	√
3	Transdermal og peroral administration af østradiol i forbindelse med substitueret cyklus er ligeværdige, da Live birth rate (LBR) er ens.	↑
4	Transdermal østradiol kan anvendes hvis der er bivirkninger ved peroral østradiol.	√
5	I substitueret cyklus kan østradiolbehandling inden transferering vare i op til 28 dage uden påvirkning af LBR.	↑
6	Det er ikke evidens for at anvende nedregulering i forhold til ingen nedregulering forud for østradiolbehandling, da OPR er ens.	↑
7	Graviditet efter OD bør betragtes som en højrisiko graviditet primært på grund af en to til tre gange øget risiko for graviditetsinduceret hypertension og præeklamsi men også pga. den øgede risiko for præterm fødsel, lav fødselsvægt og post partum-blødning.	↑↑
8	Kvinder og par der påtænker behandling med OD, bør rådgives om at graviditet og fødsel indebærer en væsentlig øget risiko for svangerskabsforgiftning og forhøjet blodtryk.	√
9	Da flerfoldsgraviditet yderligere øger risikoen for ovenstående, bør der kun transfereres ét donorembryon ad gangen.	↑↑
10	Hos recipienter med Turners syndrom bør præconceptionel kardiologisk udredning og optimering tilbydes for at sikre, at graviditet ikke udgør en for stor risiko for kvindens helbred. Dette bør være en forudsætning for at OD behandling kan tilbydes.	√
11	Recipienter der har modtaget uterin bestråling i barnealderen bør udover ovenstående komplikationer informeres om øget risiko for 2.trimester abort, IUGR og blødningskomplikationer i forbindelse med fødslen.	√
12	Der er evidens for at acetylsalicylsyre 150 mg* fra slutningen af 1. trimester til uge 37+0 minimerer risikoen for præterm præeklamsi. Dette bør patienten orienteres om, når hun afsluttes fra fertilitetsklinikken.	↑↑

13.	Fertilitetsklinikken bør instruere patienten i brug af acetylsalicylsyre behandling.	√
14	Oocytdonorer bør stimuleres i antagonist protokol, der sigter mod udtagelse af seks til otte oocytter (gældende vejledning) **	√
15	Det anbefales, at ovulation som hovedregel induceres med GnRH-agonist	↑↑
16	Oocytdonorer må maksimalt gennemgå hormonstimulation og aspiration 6 gange.	√
17	Forud for donation bør oocytdonor screenes med aktuelle spørgeskema godkendt i DFS regi. Man kan supplere med stamtræ i 3 generationer.	√

- *Dosis af ASA er iht. Sandbjerg Guideline, som ikke er udgivet endnu.
- **I kommende vejledning fra Styrelsen for Patientsikkerhed vil der stå 8-10 oocytter.

RECIPIENTER

1. Indikationer for oocytdonation og dobbeltdonation

Oocytdonation:

Oocytdonation kan tilbydes kvinder, hvor barnløsheden skyldes mangel på brugbare oocytter, og hvor der ikke er behandlingsmæssige alternativer.

Det drejer sig om:

1. Manglende reaktion på ovariel stimulation trods store doser follikel stimulerende hormon (FSH) - ”low responders”
2. Præmatur menopause
3. Oocytfaktor erkendt ved tidligere IVF/ICSI-behandlinger, defineret som: ”kvinder, der gentagne gange har fået aspireret oocytter uden at der har været embryoner egnet til transferering, og at dette gør sig gældende, uanset om man fertiliserer med partners sæd eller donorsæd”
4. Tidligere operativ fjernelse af ovarierne
5. Tilstande hos kvinden, som gør, at ovariel stimulation og/eller aspiration ikke skønnes at være medicinsk forsvarlig
6. Alvorlig arvelig sygdom hos kvinden, hvor præimplantationsdiagnostik eller prænatal diagnostik ikke er mulig eller ikke ønskes af parret.
7. Turner syndrom
8. Tidligere behandling med ovarietoksisk kemoterapi eller strålebehandling mod det lille bækken

Dobeltdonation:

Oocytdonation i kombination med sæddonation kan tilbydes:

1. Enlige hvor der er mangel på brugbare oocytter
2. Heteroseksuelle par hvor der er mangel på brugbare oocytter og hvor samtidig anvendelse af donorsæd er nødvendig
3. Lesbiske par hvor der er mangel på brugbare oocytter hos den kvinde der ønsker at være gravid.
 - a. En særlig form her er ”shared motherhood” hvor den ene kvinde i det lesbiske forhold donerer til sin kvindelige partner. Dette er dog kun tilladt såfremt der er en medicinsk indikation herfor hos recipienten.

2. Peroral vs. transdermal estradiol-behandling:

Med østrogenbehandling stiles mod at opnå et trelaget endometrium på mindst 6 mm i sagittalplan inden der gives progesteron (1,2).

Østrogener kan gives oralt, transdermalt eller vaginalt. Der findes ikke meta-analyser, som sammenligner peroral vs. transdermal estradiol-behandling i relation til endometriets forbehandling inden transferering af 2-dags embryo/blastocyst.

To RCT har sammenlignet transdermal østrogen med oral østrogen som hormonstimulation i frysecykli (3,4). Tehraninejad et al., 2018, inkluderede 100 kvinder. I alt 26% af kvinderne var oocyt recipienter. Der var signifikant højere OPR og LBR i gruppen der fik transdermal østrogen (11/50), sammenlignet med gruppen der fik oral østrogen (4/50), $p=0,035$ (evidensniveau moderat, men obs lav OPR efter FET) (4).

Madero et al., 2016, har lavet en retrospektiv opgørelse af 8362 friske ET hos oocyt recipienter. Der var ingen forskel i OPR og LBR mellem transdermal østrogen-behandlede og oralt østrogenbehandlede recipienter. Studiet var ikke et RCT (evidensgrad lav-moderat).

Forfatter	Tidsskrift	År	Design	N	Konklusion
Tehraninejad et al.	Int J Reprod Biomed	2018	RCT	100 kvinder (heraf 26 oocyt recipienter)	Højere OPR og LBR gruppen der fik transdermal østrogen
Madero et al.	Hum Reprod	2016	Retrospektivt observationsstudie	8362 friske ET hos oocyt recipienter	Ingen forskel i OPR og LBR mellem transdermal og oral østrogen

For oral østrogen bruges vanligvis 10-14 dages ren østradiolbehandling med 4-6 mg (evt stigende til 8 mg) dagligt startende 1. eller 2. cyklusdag (5). For transdermal østrogen kan der gives estradiol gel plaster 150 µg/ hver 3. dag startende fra 1. eller 2. dag i cyklus. Fast dosis østradiolbehandling kontra step-up regime giver ingen forskel i graviditetsrate (5,6). Graviditeter er rapporteret på østrogenstimulation af 6-75 dages varighed (7-9). Dog sås en signifikant nedsat LBR når østrogenbehandling inden transferering havde varet i over 28 dage (10).

	Evidensgrad
Oral estradiol og transdermal estradiol giver samme LBR	Lav (⊕⊕⊖⊖)

LITTERATURLISTE

1. Soares SR, Troncoso C, Bosch E, Serra V, Simón C, Remohí J, et al. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):4399-404.
2. Soares SR, Velasco JAG, Fernandez M, Bosch E, Remohí J, Pellicer A, et al. Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles. *Fertil Steril.* 2008 Mar;89(3):491-501.
3. Davar R, Janati S, Mohseni F, Khabazkhoob M, Asgari S. A Comparison of the Effects of Transdermal Estradiol and Estradiol Valerate on Endometrial Receptivity in Frozen-thawed Embryo Transfer Cycles: A Randomized Clinical Trial. *J Reprod Infertil.* 17(2):97-103.
4. Shahrokh Tehraninejad E, Kabodmehri R, Hosein Rashidi B, Jafarabadi M, Keikha F, Masomi M, et al. Trans dermal estrogen (oestrogel) for endometrial preparation in freeze embryo transfer cycle: An RCT. *Int J Reprod Biomed (Yazd, Iran).* 2018 Jan;16(1):51-6.
5. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod.* 2017 Nov 1;32(11):2234-42.
6. Madero S, Rodriguez A, Vassena R, Vernaev V. Endometrial preparation: effect of estrogen

- dose and administration route on reproductive outcomes in oocyte donation cycles with fresh embryo transfer. *Hum Reprod.* 2016 Aug;31(8):1755–64.
7. Borini A, Dal Prato L, Bianchi L, Violini F, Cattoli M, Flamigni C. Effect of duration of estradiol replacement on the outcome of oocyte donation. *J Assist Reprod Genet.* 2001 May;18(4):185–90.
 8. Navot D, Anderson TL, Droesch K, Scott RT, Kreiner D, Rosenwaks Z. Hormonal manipulation of endometrial maturation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 May;68(4):801–7.
 9. Yaron Y, Amit A, Mani A, Yovel I, Kogosowski A, Peyser MR, et al. Uterine preparation with estrogen for oocyte donation: assessing the effect of treatment duration on pregnancy rates. *Fertil Steril.* 1995 Jul;63(6):1284–6.
 10. Bourdon M, Santulli P, Kefelian F, Vienet-Legue L, Maignien C, Pocate-Cheriet K, et al. Prolonged estrogen (E2) treatment prior to frozen-blastocyst transfer decreases the live birth rate. *Hum Reprod.* 2018 May 1;33(5):905–13.

3. Obstetriske komplikationer:

Kvinder, der opnår graviditet efter OD, er generelt ældre og en større andel er førstegangsfødende, sammenlignet med kvinder, der opnår graviditet spontant eller efter IVF/ICSI (1). Endvidere er OD forbundet med en høj implantationsrate og dermed en øget risiko for flerfoldsgraviditet, hvis der transfereres mere end et embryo (2, 3). Såvel høj maternal alder, nulliparitet og flerfoldsgraviditet er forbundet med en øget risiko for obstetriske komplikationer. Primært drejer det sig om en øget risiko for graviditetsinduceret hypertension (GIH), herunder præeklamsi (PE), som forekommer i 23 - 38 % af OD graviditeter (1, 3-13).

Årsagen til den høje incidens af GIH og PE menes at være immunologisk betinget og en følge af, at fosteret er antigenet forskelligt og genetisk fremmed for kvinden (14, 15).

Et abnormt immunologisk respons hos kvinden, som giver en dårlig implantation af embryoet og en abnorm placentation, er teorien for baggrunden til GIH/PE (16). Teorien understøttes af, at der er påvist højere forekomst af placentapathologi (iskæmi/infarkter) i placenta fra OD graviditeter end i placenta fra konventionelle IVF-graviditeter (15, 17).

De andre obstetriske og perinatale komplikationer observeret i relation til OD: placentainsufficiens, lav fødselsvægt, præterm fødsel, PPH og høj sectiofrekvens, menes at være relateret til GIH/PE.

Der er publiceret flere metaanalyser omkring komplikationer i OD graviditeter (18, 19, 20, 21, 22), hvor vi har valgt at referere Storgaards [21], da dette er det mest nylige og som desuden kigger på syv outcomes og opdeler singleton/flerfolds-graviditet. De inkluderer studier der er alders-justeret.

I metaanalysen af Storgaard et al fra 2017 (21), sammenlignes forekomsten af 7 obstetriske og neonatale komplikationer i OD graviditeter med komplikationer i graviditeter opnået efter konventionel IVF/ICSI. Ved sammenligning af singleton OD vs. IVF/ICSI-graviditeter, finder de følgende forekomster i procent og pooled risk, Adjusted Odds Ratio (AOR):

OD vs. IVF/ICSI graviditeter (Storgaard et al 2017)

	%	AOR (95% CI)
Hypertensive lidelser	13.0-39.3% vs. 1.9-23.3%	2.30 (1.60-3.32)
Præeklamsi	9.3-16.9% vs. 3.2-11.5%	2.11 (2.29-3.76)
Sectio	31.4-85% vs. 25.3-56.0%	2.20 (1.85-2.60)
Post partum blødning	4.2-17.3% vs. 0-9.4%	2.40 (1.49-3.88)

Præterm fødsel (<37 uger):	10-24.3% vs. 5.9-18.9%	1.75 (1.39-2.20)
Lav fødselsvægt (<2500g)	8.2-13.5% vs. 3.4-11.2%	1.53 (1.16-2.01)
Gestationel diabetes	0-13% vs. 1-23.3%	1.33 (0.71-2.50)

Alle AOR er yderligere forhøjet i forhold til spontant konciperede graviditeter, og alle de ovennævnte komplikationer forekommer i højere grad i flerfoldsgraviditeter end i singletons, uanset undfangelsesmetode. I OD flerfoldsgraviditeter, er der især risiko for hypertensive lidelser og Storgaard et al., rapporterer en forekomst af HDP på 24-63% og for PE 16-46% og en AOR for PE på 3.3 (95% CI, 1,6-6,8) sammenlignet med IVF/ICSI flerfoldsgraviditeter

RESUMÉ AF EVIDENS	EVIDENSENSGRAD
Kvinder, der er blevet gravide efter OD, har en to til tre gange øget risiko for at udvikle graviditetsinduceret hypertension og præeklamsi.	Moderat (⊕⊕⊕⊖)
OD er forbundet med en øget risiko for sectio.	Moderat (⊕⊕⊕⊖)
OD graviditeter bør betragtes som højrisiko graviditeter	Moderat (⊕⊕⊕⊖)
Kvinder, der er blevet gravide efter OD, har øget risiko for præterm fødsel og lav fødselsvægt (<2500 g)	Moderat (⊕⊕⊕⊖)
Risiko for kejsersnit er 2 gange højere i OD graviditeter end i IVF/ICSI graviditeter	Moderat (⊕⊕⊕⊖)
OD graviditeter er forbundet med øget risiko for PPH	Lav (⊕⊕⊖⊖)

LITTERATURLISTE

1. Malchau SS, Loft A, Larsen EC, Henningsen AK, Rasmussen S, Andersen AN, Pinborg A. Perinatal outcome in 375 children born after oocyte donation: a Danish national cohort study. *Fertil Steril* 2013 99(6): 1637-1643.
2. Larsen EC, Petersen K, Andersen AN, Ziebe S. Ægdonation i Danmark. *Ugeskr Læger* 2009 171(39): 2822-2825.
3. Söderström-Anttila V, Vilksa S, Mäkinen S, Foudila T, Suikkari AM. Elective single embryo transfer yields good delivery rates in oocyte donation. *Hum Reprod* 2003 18(9): 1858-1863.
4. Pados G, Camus M, Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P. The evolution and outcome of pregnancies from oocyte donation. *Hum Reprod* 1994 9(3):538-542. (Abstract).
5. Abdalla HI, Billet A, Kan AK, Baig S, Wren M, Korea L, Studd JW. Obstetric outcome in 231 ovum donation pregnancies. *BJOG* 1998 105: 332-337.
6. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Kogosowski A, Yovel I, Lessing JB. Oocyte donation in Israel: a study of 1001 initiated treatment cycles. *Hum Reprod* 1998; 13(7): 1819-1824.
7. Salha O, Sharma V, Dada T, Nugent D, Rutherford AJ, Tomlinson AJ, Philips S, Allgar V, Walker JJ. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders in pregnancy. *Hum Reprod* 1999; 14(9): 2268-2273.
8. Sheffer-Mimouni G, Mashiach S, Dor J, Levran D, Seidman DS. Factors influencing the obstetric and perinatal outcome after oocyte donation. *Hum Reprod* 17(10): 2636-2640.
9. Keegan DA, Krey LC, Chang HC, Noyes N. Increased risk of pregnancy-induced hypertension in young recipients of donated oocytes. *Fertil Steril* 2007 87(4):776-781.
10. Stoop D, Baumgarten M, Haentjens P, Polyzos NP, De Vos M, Verheyen G, Camus M, Devroy P. Obstetric outcome in donor oocyte pregnancies: a matched-pair analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2012 10: 42.

11. Le Ray C, Scherier S, Anselem O, Marszalek A, Tsatsaris V, Cabrol D, Goffinet F. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. *Hum Reprod* 2012 27(3):896-901.
12. Klatsky PC, Delaney SS, Caughey AB, Tran ND, Schattman GL, Rosenwaks Z. The role of embryonic origin in preeclampsia: a comparison of autologous in vitro fertilization and ovum donor pregnancies. *Obstet Gynecol* 2010 116(6):1387-92.
13. Krieg S, Henne MB, Westphal LM. Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies. *Fertil Steril* 2008 90(1): 65-70.
14. van der Horn ML, Lashley EE, Bianchi DW, Claas FH, Schonkeren CM, Scherjon SA. **Clinical and immunologic aspects of eeg donation pregnancies: a systematic review.** *Hum Reprod Update* 2010 16(6): 704-712.
15. van der Hoorn ML, van Egmond A, Swigs GM, van Beelen Em vander Keur C, Tirado-González I, Blois SM, Karumanchi SA, Bianchi DW, Claas FH, Scherjon SA. **Differential immunoregulation in successful oocyte donation pregnancies compared with naturally conceived pregnancies.** *Journal of Reproductive Immunology* 2013
16. Levron Y, Dviri M, Segol I, Yerushalmi GM, Hourvitz A, Orvieto R, et al. The 'immunologic theory' of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:383-5.
17. Gundogan F, Bianchi DW, Scherjon SA, Roberts DJ. Placental pathology in egg donor pregnancies. *Fertil Steril* 2010;93:397-404.
18. Pecks U, Maass N, Neulen J. Oocyte donation: a risk factor for pregnancy-induced hypertension: a meta-analysis and case series. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:23-31.
19. Adams DH, Clark RA, Davies MJ, de Lacey S. A meta-analysis of neonatal health outcomes from oocyte donation. *J Dev Orig Health Dis.* 2015 Nov 27:1-16.
20. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:328-39.
21. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, Aittomaki K, Oldereid N, Forman J, Pinborg A. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2017 124(4):561-572.
22. Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaev V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2016 Jul;33(7):855-63

4. Forholdsregler for recipienter med Turner syndrom:

Hovedparten af kvinder med Turner syndrom er infertile pga. POI, og oocytdonation er derfor ofte eneste mulighed for at opnå graviditet. Udover ovarieelt svigt er kardiovaskulære malformationer en vigtig og hyppig fænotypisk manifestation af kromosomsygdommen. Det er estimeret at 25-50% har medfødte kardiovaskulære malformationer (1-3), hvor de hyppigste er coarctatio aortae, bicuspid aorta klapper samt prædisposition til dilatation af aortaroden (4) (3). Livstidsrisikoen for at udvikle aortadissektion hos Turner kvinder er 1,4-2,5% med et peak i alderen 30 til 40 år (5-6). I et materiale på 84 Turner-kvinder, som alle udviklede dissektion af aorta var ca. halvdelen under 30 år - med andre ord i den reproduktive alder (2) (3).

Hos gravide kvinder med Turner syndrom er der beskrevet en betydelig øget maternel morbiditet og mortalitet, som kan tilskrives kongenit sygdom i det kardiovaskulære system i kombination med graviditetens øgede krav til den kardielle funktion. I to nyligt publicerede retrospektive opgørelser som hver især inkluderede ca. 100 kvinder, som havde opnået graviditet efter OD, fandt man at 35-38% af graviditeterne var associeret med hypertension, og at ca. 20% udviklede sig til præeklamsi (7-8) (3). I det franske materiale beskrives 4 tilfælde af eklamsi og 2 dødsfald pga. aorta dissektion hos 93 gravide Turner patienter med gestationsalder (GA) over 20 uger (7). Dette fund stemmer

overens med konklusionen fra et ældre arbejde, hvor risikoen for maternel død pga. ruptur eller dissektion af aorta under graviditet efter ægdonation blev estimeret til 2% eller højere (3). I det nordiske arbejde beskrives 4 livstruende situationer blandt 106 Turner patienter, hvoraf 3 kan tilskrives kardiovaskulære katastrofer (8).

American Society of Reproductive Medicine (ASRM) har i 2012 foreslået retningslinjer for screening og kontrol af kvinder med Turner syndrom før og under graviditet (5). Efterfølgende har i 2017 et stort internationalt samarbejde resulteret i publikationen af en klinisk guideline omhandlende Turner syndrom (13).

Det er vigtigt at pointere at der ikke skal skelnes mellem en "ren" 45X0 karyotype og en Turner mosaik tilstand, da alle er i risiko for komplikationer (7,9). Anbefalet er prækonceptionel kardiell udredning med ekkokardiografi og MR-skanning af hjertet og de store kar ligesom kvinderne skal monitoreres tæt under evt. graviditet og post partum. Man bør undgå flerfoldsgraviditet og vælge SET. Andre vigtige manifestationer af Turner syndrom er medfødt nyremisdannelse, glucoseintolerance samt thyroidea autoimmunitet (10,11,12,13). Sidstnævnte præsenterer sig oftest ved hypothyroidisme (11). Medfødte nyremisdannelser påvises hos ca. 30% af kvinderne med Turner syndrom (11,12). Glukoseintolerance påvises hos 15-50% (13). Hypothyreose og hypertension ses hos ca 25-50% af voksne kvinder med Turner syndrom og prævalensen af disse tilstande stiger med alderen (13). På diagnosetidspunktet anbefales ultralydsskanning af nyrene for at afsløre evt. hesteskonyre eller dobbeltanlæg af nyrepelvis. Thyroideafunktionen, HbA1c og blodtryk anbefales kontrolleret på diagnosetidspunkter og herefter årligt (10,13).

RESUMÉ AF EVIDENS	EVIDENSENSGRAD
Recipenter med Turner syndrom har en høj risiko for kardielle og potentielt livstruende komplikationer i graviditeten	Moderat (⊕⊕⊕⊖)
Risikoen for kardielle komplikationer er ens for karyotypen 45X0 og for Turner mosaiktilstanden	Moderat (⊕⊕⊕⊖)
Turner syndrom er forbundet med øget risiko for medfødt nyremisdannelse	Moderat (⊕⊕⊕⊖)
Turner syndrom er forbundet med øget risiko for hypertension	Moderat (⊕⊕⊕⊖)
Turner syndrom er forbundet med øget risiko for autoimmun thyroidea sygdom	Lav (⊕⊕⊖⊖)
Turner syndrom er forbundet med glukoseintolerance	Lav (⊕⊕⊖⊖)

LITTERATURLISTE

1. Lin AE, Lippe BM, Geffner ME, et al. **Aortic dilation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrom.** *J Pediatr* 1986 **109**: 820-26
2. Silberbach M. **Aortic dissection in Turner's syndrome: a perfect storm?.** *Cardiol Young* 2006 **16**: 428-29.
3. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI et al. **Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey.** *Fertil Steril* 2003 **80**: 498-501.
4. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. **Cardiovascular phenotype in Turner Syndrome-integrating cardiology, genetics, and endocrinology.** *Endocr Rev* 2012 **33**: 677-714.

5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. **Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome.** *Fertil Steril* 2012 **2**: 282-84.
6. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, et al. **Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome.** *Cardiol Young* 2006 **16**: 430-36.
7. Chevalier N, Letur H, Lelannou D, et al. **Maternal-Fetal Cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: Insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome.** *J Clin Endocrinol Metab* 2011 **2**: E260-E267.
8. Hagman A, Loft A, Wennerholm UB, et al. **Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study.** *Hum Reprod* 2013 **6**: 1598-1609.
9. Bryman I, Sylvén L, Berntorp K, et al. **Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome.** *Fertil Steril* 2011 **8**: 2507-10.
10. Morgan T. **Turner Syndrome: Diagnosis and Management.** *American Family Physician* 2007 **3**: 405-10.
11. Hjerrild B, Mortensen KH, Gravholt CH. **Turner syndrome and clinical treatment.** *British Medical Bulletin* 2008 **86**: 77-93.
12. Carvalho AB, Junior GG, Baptista MTM et al. **Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome.** *Rev Assoc Med Bras* 2012 **6**: 655-9.
13. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS et al. **Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.** *Eur J Endocrinol*. 2017 Sep;177(3):G1-G70.

5. Forholdsregler for recipienter der i barnealderen har modtaget bestråling mod uterus:

Præmatur menopause før 40-årsalderen er en hyppig senfølge til såvel kemo- som stråleterapi i barne- og ungdomsårene. I et nyligt case kontrol studie fandt man således, at ud af 2930 kvinder diagnosticeret med cancer i barnealderen havde 110 udviklet præmatur menopause ved en medianalder på 32 år (1). Prævalencen ved 40-års alderen var 9,1%, og sammenlignet med en rask søskendekohorte var OR for præmatur menopause 10.5 (CI: 4.2-26.3). I de senere årtier er forskellige muligheder for fertilitetsbevaring udviklet, men det er ikke altid, at disse kan bidrage til den ønskede graviditet, når kvinden er helbredt for sin kræftsygdom. Derfor er kvinder helbredt for kræft i barnealderen en vigtig og ikke ubetydelig gruppe, der kan have gavn af oocytdonation.

Mens kemoterapi kun skader ovarierne, medfører strålebehandling mod det lille bækken skader på både ovarier og uterus (2). Flere studier har påvist stærkt reduceret uterint volumen hos kvinder hvor bestrålingen er sket i barne- og ungdomsårene (3,4,5). Irreversibel stråleskade på endometrie, myometrie og kar i uterus medfører, at disse kvinder har en markant øget risiko for alvorlige obstetriske komplikationer såsom 2.trimester aborter, IUGR, præterm fødsel, dødfødsel samt atoni i forbindelse med fødslen (6,7). Disse obstetriske komplikationer er især udtalt hvis bestrålingen er sket før puberteten (8,9).

En langt bedre prognose har kvinder der helbredes for kræft i de tidlige voksenår (10). I det til dato største arbejde sammenlignes graviditetsudfald efter OD hos 142 kvinder diagnosticeret med kræft i 20-erne (gennemsnitsalder 26,3 år) med 17844 raske kontroller. I alt 333 OD-cykli i gruppen af tidligere kræfttramte og 29788 cykli i kontrolgruppen. Der var ingen forskel i implantationsrate, fødselsrate (39.3% vs. 39.9%) eller abortrisiko. Ydermere fandt forfatterne i dette retrospektive kohortestudie ingen korrelation mellem abortrisiko og cancertype og dermed behandlingsmodalitet. Dette gælder dog ikke kvinder, der har modtaget massiv bestråling mod uterus, idet disse må forventes at have de samme obstetriske komplikationer som piger, der er bestrålet før puberteten, omend prognosen ikke er helt så ringe som for pigerne.

RESUMÉ AF EVIDENS	EVIDENSENSGRAD
Kvinder, der før puberteten er bestrålet på uterus har et reduceret uterint volumen	Moderat (⊕⊕⊕⊖)
Kvinder, der er bestrålet på uterus i barne – og ungdomsårene, har en øget risiko for alvorlige obstetriske komplikationer	Moderat (⊕⊕⊕⊖)
Kvinder helbredt for kræft i tidlig voksenalder har ens fødsels- og abortrater ved oocytdonation sammenlignet med en rask kontrolgruppe	Lav (⊕⊕⊖⊖)

LITTERATURLISTE

1. Levine JM, Whitton JA, Ginsberg JP et al. Nonsurgical premature menopause and reproductive implications in survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer* 2018 124: 1044-52.
2. Oktem O, Kim SS, Selek U et al. Ovarian and uterine function in female survivors of childhood cancer. *Oncologist* 2018 2: 214-24.
3. Beneventi F, Locatelli E, Giorgiani G et al. Gonadal and uterine function in female survivors treated by chemotherapy, radiotherapy, and/or bone marrow transplantation for childhood malignant and non-malignant diseases. *BJOG* 2014;121: 856–865.
4. Critchley HO, Bath LE, Wallace WH. Radiation damage to the uterus – review of the effects of treatment of childhood cancer. *Hum Fertil (Camb)* 2002;5:61–66.
5. Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C et al. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:96–102.
6. Critchley HO and Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005:64–68.
7. Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: Results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27:2374–2381.
8. Bath LE, Wallace WH, Critchley HO. Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation. *BJOG* 2002; 109:107–114.
9. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM et al. Still- birth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: A retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 376:624–630.
10. Munoz E, Fernandez I, Martinez M et al. Oocyte donation outcome after oncological treatment in cancer survivors. *Fertil Steril* 2015 103: 205-13.

DONORER

1. Udredning af ægdonor:

Lovkrav

Ifølge Sundhedsministeriets Vejledning nr. 9351 om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduktion fra 26. maj 2015 skal en ægdonor, uanset donationsform, altid forinden risikovurderes. Denne vurdering består af en udredning med interview og objektiv undersøgelse og en testning efter vævslovens krav. En kvinde bør som hovedregel ikke accepteres som ægdonor, såfremt hun er ældre end 35 år.

Udredning:

I den tidligere udgave af guideline om ægdonation fra 2014 blev der vedtaget et spørgeskema til ægdonorer, som sidenhen blev godkendt af Styrelsen for Patientsikkerhed. Dette skema benyttes formentlig af alle klinikker der udfører OD. Genetikere tilknyttet denne guideline anbefaler udover

spørgeskema komplet familiehistorik i 3 generationer (donor og donors børn, donors søskende/halvsøskende og deres børn, donors forældre og forældrenes søskende samt donors bedsteforældre).

Det anbefales herudover at spørge til andre eventuelt arvelige sygdomme, mental retardering og forekomst af misdannelser og hyppige spontane aborter hos andre familiemedlemmer.

Såfremt der er mistanke om arvelig sygdom eller er der et positivt fund i en genetisk test bør ægdonoren tilbydes henvisning til Klinisk Genetisk afdeling til nærmere udredning.

Testning før donation:

Ægdonorer skal testes for HIV antistof, Hepatitis B core antistof, Hepatitis surface antigen, Hepatitis C virus antistof, NAT-test for HIV, Hepatitis B og C samt Syfilis antistof indenfor 30 dage forud for donationen finder sted.

Rejsekarantæne:

Ægdonorer kan, i lighed med bloddonorer, risikere at videregive smitsomme blodbårne sygdomme ved rejse udenfor Danmark. Derfor bør ægdonorer udspørges om deres rejseaktivitet inden for de sidste 6 måneder, for at fastlægge, om donor er omfattet af karantæne. For mere information om karantæneregler, se <https://bloddonor.dk/karantaenekort/>

Andre årsager til karantæne

Ægdonorer, som har fået lavet en piercing eller tatovering, får automatisk 6 måneders karantæne.

(Der henvises i øvrigt til Resumé og fortolkning af gældende vejledninger, love og bekendtgørelser)

2. Stimulation af Ægdonorer:

Oocyttdonorer gennemgår typisk et IVF forløb i antagonist protokol og i henhold til Styrelsen for patientsikkerheds gældende vejledning med *"en særlig mild stimulation med henblik på aspiration af cirka 4-6 oocytter"*. I den kommende vejledning ændres dette tal til 8-10 oocytter. Da den fertile donor ikke skal transfereres, anvendes som udgangspunkt GnRH-agonist som ovulationsinduktion for at forhindre ovarie hyperstimulations syndrom (OHSS) (1, 2). Hos donorer med lav/umålelig LH på 1.FSH dag (typisk efter langvarigt brug af p-piller), og hos donorer hvor risikoen for OHSS er lav, kan hCG anvendes som ovulationsinduktion.

Et Spansk studie fra 2012 undersøgte graden af tilfredshed hos oocyttdonorer, som enten blev behandlet med langtidsvirkende FSH (corifollitropin- α) eller daglige rFSH-injektioner (3). Donorer, som tidligere havde gennemgået behandlingscyklus med langtidsvirkende FSH-protokol rapporterede større tilfredshed med dette fremfor daglige rFSH-injektioner. Studiet viste tydeligt, at donorer, der havde gennemgået begge typer behandling foretrak corifollitropin- α protokollen. Dette bekræfter, at denne protokol kan reducere behandlingsbyrden og øge donors compliance. Der var ingen signifikante forskelle i implantationsrate eller graviditetsrate mellem de to protokoller (3).

Donorer med høj AMH bør dog ikke behandles med corifollitropin- α , da formålet med stimulationen som tidligere nævnt er udtagning af cirka 6-8 oocytter. En mulig gruppe er donorer med AMH mellem 10 - 15 pmol/L. Et retrospektive kohortestudie på RH har således fundet at det gennemsnitlige antal oocytter var 6 hos kvinder med AMH <15 pmol/L og som blev stimuleret med Corifollitropin- α i kort- protokol (4)

Oocyttdonation skal gennemføres med den stimulationsprotokol, som er bedst egnet vurderet ud fra donors AFC, alder, vægt og om muligt AMH. Dette mhp. at minmere risikoen for komplikationer og

øge compliance hos donor. Det er uklart, om individualisering af FSH-dosis baseret på ovariereserve test forbedrer de kliniske resultater, men de reducerer forekomsten af OHSS, sammenlignet med en klassisk standarddosering på 150 IE rFSH (5).

Fertile donorer skal informeres om risici i forbindelse med stimulation og aspiration såvel som de psykologiske aspekter af at donere gameter.

RESUMÉ AF EVIDENS	EVIDENSENS KVALITET
Anvendelse af GnRH agonist som ovulationsinduktion minimerer risikoen for ovarielt hyperstimulations syndrom (OHSS)	⊕⊕⊕⊖ Moderate
Stimulation med langtidsvirkende FSH medfører større patienttilfredshed blandt fertile oocytdonorer	⊕⊕⊕⊖ Moderate
Der er ingen forskel i klinisk graviditetsrate hos recipienter ved anvendelse af enten langtidsvirkende FSH eller daglige injektioner af rFSH	⊕⊕⊕⊖ Moderate
Donorer med AMH < 15 pmol/L kan hormonstimuleres med Corifollitropin- α	⊕⊕⊕⊖ Moderate
Individualisering af FSH-dosis baseret på ovariereserve test (ORT) reducerer forekomsten af OHSS sammenlignet med standarddosering på 150 IE	⊕⊕⊕⊖ Moderate

LITTERATURLISTE

1. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG; Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group. **GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice?** *Human Reprod Update* 2011 7(4):510-24.
2. Castillo JC¹, Dolz M, Moreno J, Gijón L, Ferrer R, Ferrero E, Bonilla-Musoles F. **Triggering with GnRH agonist in oocyte-donation cycles: oestradiol monitoring is not necessary during ovarian stimulation.** *Reprod Biomed Online*. 2012 Feb;24(2):247-50. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.11.006. Epub 2011 Nov 20.
3. Antonio Requena, María Cruz, Diana Collado, Alexandra Izquierdo, Agustín Ballesteros, Manuel Muñoz, and Juan Antonio García-Velasco **Evaluation of the degree of satisfaction in oocyte donors using sustained-release FSH corifollitropin α .** *Reproductive BioMedicine Online* 2013 26(3): 253
4. Nielsen AP¹, Korsholm AS¹, Lemmen JG¹, Sylvest R¹, Sopa N¹, Nyboe Andersen A¹. **Selective use of corifollitropin for controlled ovarian stimulation for IVF in patients with low anti-Müllerian hormone.** *Gynecol Endocrinol*. 2016 Aug;32(8):625-628. Epub 2016 Feb 18.
5. Lensen SF¹, Wilkinson J, Leijdekkers JA, La Marca A, Mol BWJ, Marjoribanks J, Torrance H, Broekmans. **Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI).** *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2:CD012693. doi: 10.1002/14651858.CD012693.pub2.

PICO-spørgsmål 1

Problemstilling: Er der indikation for nedregulering i estradiol-substitueret cyklus forud for transferering af embryo tilvejet med donerede oocytter?

Recipienter med egen cyklus kan nedreguleres med enten GnRH agonist eller GnRH antagonist, for at hæmme spontan ovulation og deraf følgende ikke-synkroniseret luteinisering af endometriet. Nedregulering med GnRH agonist opstartes i den cyklus, der går forud for den estradiol-stimulerede cyklus.

Nedregulering med GnRH antagonist opstartes i den aktuelle estradiol-stimulerede cyklus, f.eks. ved at give mindst én daglig dosis GnRH antagonist i mindst 4 dage henover midtcyklus (1).

Der findes to Cochrane metaanalyser (2,3), som sammenligner ”ingen nedregulering forud for estradiol-behandling” vs. ”nedregulering forud for estradiol-behandling”.

I Glujovsky et al. 2010 (3) indgår 5 studier i sammenligningen (4–8) hvor endpoint er klinisk graviditet, defineret som mindst én gestationssæk. Kun ét af disse studier omhandler oocyt-recipienter (Remohi 1999 (4), n=69, ingen forskel i klinisk graviditetsrate mellem de to grupper). De øvrige studier inkluderede kun kvinder med egne, frosne embryoner. *Meta-analysen pooler oocyt-recipienter og kvinder med egne, frosne embryoner. Meta-analysen viste ingen forskel i klinisk graviditetsrate mellem de to grupper (Ingen GnRH: Klinisk graviditetsrate 83/386 vs. GnRH : 94/392 kvinder).* Evidensniveauet er meget forskelligt i de 5 publikationer, overordnet må evidensniveauet vurderes som lavt.

I Ghobara et al. 2017 (2) indgår 5 studier i sammenligningen ”ingen nedregulering forud for estradiol-behandling” vs. ”nedregulering forud for estradiol-behandling” med endpoint ongoing pregnancy, defineret som hjerteblink i GA 12 (5,6,8–10). Ingen af disse studier inkluderede oocyt-recipienter. *Meta-analysen viste ingen forskel i klinisk graviditetsrate mellem de to grupper (Ingen GnRH: Ongoing pregnancy rate 84/433 vs. GnRH : 93/439).* Evidensniveauet vurderes som værende moderat.

Der foreligger to studier, som sammenligner brugen af GnRH agonist vs. GnRH antagonist i estradiol-stimuleret cyklus hos oocyt-recipienter (1)(11).

Martinez et al. 2011 inkluderede 183 oocyt-recipienter som modtog friske donor oocytter. Der var ingen forskel i ongoing pregnancy rate mellem GnRH antagonist gruppen og GnRH agonist gruppen (56,1 % vs 52,4%). Evidensen må vurderes som lav (ikke RCT).

Palmerola et al. 2017 inkluderede 840 frysecykli med nedregulering + estradiolstimulation. I GnRH antagonist-gruppen var 36% af patienterne oocyt recipienter. I GnRH agonist gruppen var 18% oocyt recipienter. Der var ikke forskel i ongoing pregnancy rate mellem GnRH antagonist og GnRH agonist-gruppen. Der var ingen sammenligning med estradiolstimulation uden nedregulering. Studiet var et retrospektivt kohortestudie og evidensen må vurderes som lav.

RESUMÉ AF EVIDENS	EVIDENSENSGRAD
Nedregulering med GnRH agonist i estradiol-stimuleret cyklus giver samme ongoing pregnancy rate som ingen nedregulering hos oocyt recipienter.	Lav (⊕⊕⊖⊖)

OVERSIGT OVER STUDIER SOM INDGÅR I COCHRANE META-ANALYSER AF ”INGEN NEDREGULERING FORUD FOR ESTRADIOL-BEHANDLING” VS. ”NEDREGULERING FORUD FOR ØSTRADIOL-BEHANDLING”.

Forfatter	Tidsskrift	År	Design	N	Konklusion
Azimi Nekoo	J Fam Reprod Heal	2015	RCT	N=176, FET	Ingen forskel
Dal Prato	Fertil Steril	2002	RCT	N=296, FET	Ingen forskel
Davar	J Med Sci	2007	RCT	N=30, FET	Ingen forskel
El-Thouky	Hum Reprod	2004	RCT	N=234, FET	GnRH agonist gruppe havde signifikant højere OPR og LBR
Simon		1998	RCT	N=106, FET	Ingen forskel
Remohi	Hum Reprod	1994	RCT	N=69, KUN oocyt donations cykli	Ingen forskel
Ramos	ASRM abstract	2007	RCT	N=119, FET	Ingen forskel

LITTERATURLISTE

- Palmerola KL, Hsu JY, Grossman LC, Sauer M V., Lobo RA. Repeated doses of GnRH antagonist at midcycle in artificial frozen embryo transfer cycles may not affect pregnancy outcomes. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Apr 3;33(4):301–5.
- Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 5;7:CD003414.
- Glujovsky D, Pesce R, Fisz bajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD006359.
- Remohí J, Gutiérrez A, Vidal A, Tarín JJ, Pellicer A. The use of gonadotrophin-releasing hormone analogues in women receiving oocyte donation does not affect implantation rates. *Hum Reprod.* 1994 Sep;9(9):1761–4.
- El-Toukhy T, Taylor A, Khalaf Y, Al-Darazi K, Rowell P, Seed P, et al. Pituitary suppression in ultrasound-monitored frozen embryo replacement cycles. A randomised study. *Hum Reprod.* 2004 Feb 12;19(4):874–9.
- Dal Prato L, Borini A, Cattoli M, Bonu MA, Sciajno R, Flamigni C. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 2002 May;77(5):956–60.
- J. Ramos, C. Caligara, A. Tocino IR, F. Carranza, M. Fernández-Sa´nchez. Reproductive Medicine IS, Seville S. No Title. In: PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY TO COMPARE FROZENTHAWED EMBRYO TRANSFER CYCLES OUTCOME IN WOMEN WITH FUNCTIONING OVARIES AND HRT FOR ENDOMETRIUM PREPARATION WITH OR WITHOUT PRIOR GnRH_a SUPPRESSION. 2007. p. ASRM 2007 poster P-15.
- Davar R, Eftekhari M, Tayebi N. Transfer of Cryopreserved-Thawed Embryos in a Cycle Using

- Exogenous Steroids with or Without Prior Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist. *J Med Sci.* 2007 May 1;7(5):880–3.
9. Azimi Nekoo E, Chamani M, Shahrokh Tehrani E, Hossein Rashidi B, Davari Tanha F, Kalantari V. Artificial Endometrial Preparation for Frozen-Thawed Embryo Transfer with or without Pretreatment with Depot Gonadotropin Releasing Hormone Agonist in Women with Regular Menses. *J Fam Reprod Heal.* 2015 Mar;9(1):1–4.
 10. Simon A, Hurwitz A, Zentner BS, Bdolah Y, Laufer N. Transfer of frozen-thawed embryos in artificially prepared cycles with and without prior gonadotrophin-releasing hormone agonist suppression: a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 1998 Oct;13(10):2712–7.
 11. Martínez F, Latre L, Clua E, Rodriguez I, Coroleu B. Replacing GnRH agonists with GnRH antagonists in oocyte recipient cycle did not adversely affect the pregnancy rates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Dec;159(2):355–8.

PICO-spørgsmål 2

Problemstilling:

Er der indikation for at kvinder der opnår graviditet ved oocytdonation får Acetyl Salicyl Syre (ASA) fra slutningen af 1. trimester?

I DFS Årsrapport læses at man forventer at der fødes 161 børn af danske kvinder efter oocytdonationsbehandling i 2017. Derudover anslås det at der er et stort antal danske kvinder som føder efter oocytdonation i udlandet. Præeklampsi afficerer 2-8 % af alle graviditeter og giver anledning til 1 ud af 5 mødre dødsfald og 15 % af præterme fødsler. En af risikofaktorerne er oocytdonation. Storgaard (1) angiver at præeklampsi er 2,5 gang hyppigere ved oocytdonation i forhold til IVF/ICSI graviditeter, og en metaanalyse af Schwarze (2) finder statistisk signifikans mellem oocytdonation og præeklampsi med OR på 4,5.

I studie af Wright (3) gav de Magnyl 150 mg eller placebo til patienter i højrisiko for at udvikle præeklampsi med henblik på at reducere indlæggelsestiden på neonatalafdeling, og det viste sig at indlæggelsestiden blev reduceret fra 31,4 dag til 11,1 dage i den ASA behandlede gruppe. Reduktionen på 70% i indlæggelsestid kunne hovedsagligt tilskrives at man reducerede antallet af præeklampsitilfælde før 32. uge. I et studie af Andrikopoulou (4), gav man raske nullipara 60 mg ASA fra uge 13-25 til fødslen, og man fandt signifikant lavere antal præterme fødsler før uge 34.

I et systematisk review af Henderson (5) finder de, at 60-150 mg ASA efter 1. trimester til kvinder i højrisiko for præeklampsi reducerer forekomsten med mindst 10% og formodentligt 24%. Ydermere finder de en nedsat risiko for IUGR og for tidlig fødsel.

I en metaanalyse af Roberge (6) fandt man at ASA i en dosis over 100 mg reducerede antal af tilfælde af præterm præeklampsi men ikke præeklampsi til terminen. Reduktionen i præterm præeklampsi sås i den gruppe, hvor ASA var opstartet før uge 16.

I Sandbjerg guidelinen (7) fra 2017 anbefales: tbl. Magnyl 100 mg dagligt til natten med opstart tidligt i graviditeten; evt. i forbindelse med første svangrekontrol hos egen læge, og helst inden 16. graviditetsuge med seponering ved GA 37+0. Det er på Sandbjergguideline mødet i 2018 vedtaget at dosis skal være 150 mg og at opstart bør være ved GA = 10+1, men dette er endnu ikke udkommet på skrift.

Per 1. januar 2018 er det blevet tilladt at tilbyde dobbeltdonation i Danmark. Det virker logisk at denne behandlingsform burde øge risikoen for hypertensive komplikationer i forhold til enkelt donation, men i en artikel af Preaubert (8) er det ikke tilfældet. Når de sammenlignede 53 kvinder behandlet med dobbeltdonation med 247 kvinder behandlet med oocytdonation fandt de kun en øget risiko for gestationel diabetes.

RESUMÉ AF EVIDENS	EVIDENSENS KVALITET
Der ses en reduktion i forekomsten af præterm præeklampsii blandt recipienter ved ASA behandling fra uge 10+1 til 37+0	⊕⊕⊕⊖ Moderate
OR på 4,5 mellem oocytdonation og præeklampsii	⊕⊕⊕⊖ Moderate

OVERSIGT OVER STUDIER

Forfattere	Tidsskrift	År	Design	N	Konklusion
Storgaard et al.	Ugeskrift for læger	2017	Status artikel		ASA fra 12. uge
Wright	Am J Obstet Gyn	2018	Randomiseret	1620 participants and 1571 neonates	Asa reducerer antal børn født før uge 32
Schwarze	JBRA Assist Repro	2018	Metaanalyse	6 retrospektive studier	Øget risiko for præeklampsii ved oocytdonation i singletons.
Preaubert	Eur J Obstet Gyn Reprod Biol.	2018	Kohort studie	53 gravide med dobbeltdonation og 194 med oocytdonation.	Ikke øget risiko for hypertensive lidelser ved dobbeltdonation
Andrikopoulou	American J of Obst.and gyn	2018	Randomiseret	2543 raske nullipara randomiseret	Nedsætte antal præterme fødsler før uge 34.
Henderson	Agency for healthcare reseach and quality	2014	A systematic Evidence Review (gennem bearbejdning af eksisterne artikler)	544 abstract og 15 articer.	Effect af at give ASA på bl.a. præeklampsii.
Roberge	Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta analysis	2017	Systematic review and metaanalyse	16 artikler 18907 pt.	ASA har effekt på preterm præeklampsii
Rolnik	Early screening and prevention of preterm pre-eclampsia with	2017	Ultrasound obstet gynecol	Gennemgang af guideline fra forskellige organisationer.	150 mg ASA til natten før uge 14. reducerer

	aspirin: time for clinical implementation				præterm præeklamsi
--	-------------------------------------------	--	--	--	--------------------

LITTERATURLISTE:

1. Storgaard M., Malchau S., Loft A., Larsen E., Pinborg Aegdonation er forbundet med øget risiko for komplikationer hos den gravide og barnet. Ugeskr læger 2017;179 2-5.
2. Schwarze JE, Borda P, Vasquez P, Ortega C Is the risk of preeclampsia higher in donor oocyte pregnancies? A systematic review and metaanalysis JBRA Assist Reprod 2018 Mar 1; 22(1): 15-19.
3. Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Machuca M, Nicolaides KH Aspirin for Evidence-based Preeclampsie Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. Am J Obstet Gynecol 2018 Jun; 218(6): 612.e1-612 e6
4. Andrikopoulou M, Purisch E, Handal-Orefice R Low dose aspirin is associated with reduced spontaneous preterm birth in nulliparous women. American Journal of obst. And gyn. 2018
5. Henderson JT, Whitlock EP, O'Conner E, Thompson JH, Rowland MG: Low-Dose Aspirin for the prevention of morbidity and Mortality from Preeclampsia: A systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Force. 2014 Apr. Report No.: 14-05207-EF-1.
6. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and metaanalysis. Amr J of obst and Gyn 2018-03-01 vol 218 287-293
7. Hypertension og præeklamsi Sandbjerg obstetrisk guideline 2017.
8. Preaubert L, Vincent-Rohfritsch A, Santulli P Outcomes of Pregnancies achieved by double gamete donation: A comparison with pregnancies obtained by oocyte donation alone. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Mar 222: 1-6

Resumé og fortolkning af gældende love og vejledninger

Oocytdonor:

- Donation af ubefrugtede oocytter må kun ske, såfremt det sker med henblik på at opnå en graviditet hos en anden kvinde eller til forskning (2).
- Det er ikke tilladt at have en ægbank ((2) § 12).
- Donor skal informeres mundtligt og skriftligt om konsekvenserne af donationen.
- Donor af et ubefrugtet æg skal give skriftligt samtykke til donationen.
- Man må donere fra man er 18-35 år.
- Donor af ubefrugtede oocytter kan være anonym eller ikke-anonym: (9)
 - **Anonym:** hudfarve, hårfarve, øjenfarve, højde og vægt. Der kan desuden indhentes oplysninger om donors blodtype, hvor det vurderes nødvendigt af sundhedsfaglige årsager. Disse 6 karakteristika udgør **basisprofilen**. Desuden kan man i forbindelse med anonym ægdonation oplyse om donors alder.
 - **Ikke-anonym:** For ikke-anonym donor gælder, at det er muligt at opnå flere oplysninger om donor, end dem der er indeholdt i basisprofilen. Selvom man vælger at være ikke-anonym ægdonor er det ikke ensbetydende med at man forpligtiger sig til kontakt. Begreberne "kontaktbar" og "ikke-kontaktbar" anvendes i vid udstrækning af sædbankerne for at simplificere tingene men er ikke nævnt i Styrelsen for

Patientsikkerheds vejledning. Nedenfor en beskrivelse af de forskellige muligheder for **Ikke-anonym** ægdonation.

- **Donor med udvidet profil (ikke-kontaktbar)**
 - Der gives flere oplysninger end dem indeholdt i basisprofilen f.eks. donors erhverv, uddannelse el.lign., men donor og barn/modtager/modtagerpar har ikke mulighed for kontakt.
- **Åben donor (kontaktbar)**
 - Donors identitet er ukendt af recipienten på donationstidspunktet, men donor har givet samtykke til, at der på et af hende fastlagt tidspunkt kan udleveres yderligere oplysninger: eksempelvis hendes identitet. Et eksempel på åben donation er, at barnet får oplyst identitet når barnet fylder 18 år.
- **Kendt donation**
 - Kendt donor kendes af recipienten på modtagelsestidspunktet for donationen. En kendt donor er en kvinde som et samlevende par/enlig kvinde selv møder op med, og som samtykker i at donere under nærmere aftalte vilkår.
- Donor skal testes for:

Smitsom sygdom:	Navn på prøve:
HIV	Anti-HIV 1+2, NAT-test
Hepatitis B	HbsAG, Anti-HBc, NAT-test
Hepatitis C	Anti-HCV, NAT-test
Syfilis	Treponema Pallidum antistof

- Donorkandidaten skal være testet negativ for ovenstående blodprøver, og Sundhedsstyrelsen accepterer at en blodprøve udtages op til 30 dage før donation (8)
- Oocytter kan frigives, når den serologiske testning for HIV 1+2, Hepatitis B og C samt syfilis er negative.
- Der findes diverse karantænereregler pga øget risiko for overførbare sygdomme mv: (8)
 - Tatovering, skarificering, piercing eller akupunktur - 6 mdr
 - Rejseaktivitet (West Nile Virus, Zika, Ebola) - op til 6 mdr
 - Vaccination - 14 dage
- Donation skal ske frivilligt og må ikke gøres til genstand for handel.
- Pr 1. august 2016 er det vedtaget at en donor må kompenseres med 7000kr. pr. forløb.
- En oocyttdonor må max donere 6 gange, da der endnu ikke er tilstrækkelig evidens for langtidsfølgerne af hormonbehandling og aspiration (7).
- For oocyttdonation gælder samme lovgivning som for sæddonation vedr. pligt til indberetning ved mistanke om arve- eller smitterisiko hos donor eller et donorbarn.

Recipient:

- Behandling med assisteret reproduktion må ikke påbegyndes når kvinden er fyldt 46 år (2) (§6).
- Det er altid den kvinde der føder barnet der er mor i lovens forstand.
- Forud for behandling skal der ske en helbredsmæssig vurdering af kvinden. I tvivlstilfælde skal der søges en relevant sundhedsfaglig udredning af helbredsmæssige forudsætninger for behandling og evt. svangerskab. (9) (§4)
- Iht. vævsloven skal den enlige kvinde eller parret testes for lovpligtige virusmarkører. Disse skal være under 2 år gamle.
- Forældreuegnethed:
 - Bopæl i DK: Det er den sundhedsansvarliges ansvar at vurdere om den enlige eller parret er forældreuegnet og I tvivls spørgsmål skal klinikken med samtykke fra den enlige eller parret kontakte statsforvaltningen og indtil da skal den sundhedsfaglige person afvise behandling (2)(§6.a)
 - Bopæl i udlandet: I tvivlsspørgsmål om forældreuegnethed, når det gælder enlige kvinder og par der ikke har bopæl I Danmark, skal den sundhedsfaglige person afvise behandling med assisteret reproduktion (2)(§6B)
- Før behandling med assisteret reproduktion, skal der indhentes skriftligt samtykke fra kvinden og dennes partner. Den behandlende sundhedsperson har ansvar for at disse er gyldige når behandlingen påbegyndes. (2) (§23)
- Samtykke skal gives på baggrund af skriftlig og mundtlig information om behandlingens virkninger, bivirkninger og evt. risici forbundet med behandlingen. (2) (§23)

Dobbeltdonation:

- Pr. 1. januar 2018 er dobbeltdonation blevet lovligt. (4)
- Ved dobbeltdonation (donerede æg og sædceller), skal der være en sundhedsfaglig begrundelse for at etablere assisteret reproduktion. (3)
- Må der kun etableres hvor brug af enten sæden eller ægcellen er doneret i ikke-anonym form.

LITTERATURLISTE:

1. Bekendtgørelse af sundhedsloven;
LBK nr 191 af 28/02/2018 (gældende)
2. Bekendtgørelse af lov om assisteret reproduktion i forbindelse med behandling, diagnostik og forskning LBK nr 93 af 19/01/2015 (gældende)
Senere ændringer til forskriften:
3. LOV nr 264 af 16/03/2016
4. LOV nr 1688 af 26/12/2017
5. 5.Bekendtgørelse om humane væv og celler
BEK nr. 764 af 26/05/2015 (gældende)
6. Bekendtgørelse om assisteret reproduktion
BEK nr. 672 af 08/05/2015 (gældende)
Seneste ændring til forskriften:
7. BEK nr 887 af 28/06/2016
8. Vejledning om kvalitet og sikkerhed ved donation og testning af væv og celler
VEJ nr. 9356 af 26/05/2015 (gældende)
9. Vejledning om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduktion

VEJ 9351 af 26/05/2015 (gældende)

Konklusion

Oocytdonation er en helt særlig form for ART. For de enkelte fertilitetsklinikker er det en omfattende opgave, da ægdonor via interview og blodprøver skal screenes for arvelig- og smitsom sygdom. Donor og recipient skal som et minimum matches for så vidt angår donationsform. Recipienterne er ofte ”ældre førstegangsfødende” med deraf øget obstetrisk risiko. En risiko som forøges ved brug af donerede oocytter – især mhp graviditetsbetingede hypertensive lidelser. Det er op til de enkelte fertilitetsklinikker at sikre, at primærsektor og fødested får besked om konceptionsmetoden, således at der kan risikoreduceres ved brug af ASA og tæt monitorering i graviditeten. En mulighed er med parrets/den enlige kvindes samtykke at angive diagnosekoden DZ358K (Graviditet efter ægdonation) på epikrisen.