

## Titel

# Oocytdonation

## Forfattere

Ursula Bentin-Ley  
Marianne Rich Bjerger  
Karin Erb  
Helene Westring Hvidman  
Elisabeth Clare Larsen (tovholder)  
Kirsten Tryde Macklon  
Negjyp Sopa  
Marie-Louise Muff Wissing

## Korrespondance

Elisabeth Clare Larsen ([elisabeth.clare.larsen@regionh.dk](mailto:elisabeth.clare.larsen@regionh.dk))

## Status

Første udkast: 1. december 2013  
Andet udkast: 1. marts 2014  
Diskuteret på DFS årsmøde: 15. marts 2014

## Indholdsfortegnelse

Indledning  
Forkortelser  
Afgrænsning af emnet  
Litteratursøgningsmetode  
Resumé af kliniske rekommandationer  
Lovmæssige forhold  
Andre reguleringer (vævsloven)  
Recipenter  
Donorer

## Indledning

Ved oocytdonation (OD) udtages der menneskelige æg med det formål at opnå graviditet hos en anden kvinde. Det er en relativ udbredt form for fertilitetsbehandling, som er i stigning. Alene i Europa blev der i 2009 udført knap 22.000 behandlingscykli, og det er næsten 8.000 flere end året i forvejen [1]. Det er især Spanien med knap 11.000 behandlinger årligt, der bidrager til det høje tal, men også Rusland, Tjekkiet, Belgien og England udfører mere end 1.000 behandlinger på årsplan. Graviditetsraten er høj, fordi oocytterne stammer fra unge donorer. I 2009 var graviditetsraten i Europa 42.3% per

transferering [1]. I Danmark har vi set en stigning i antallet af behandlinger de senere år primært pga. en opblødning af loven. I 2012 blev der på landsplan således udført knap 200 behandlinger med donerede oocytter, og graviditetsraten per transferering var 32.6% [2].

*Referencer:*

1. Ferraretti AP, Goossens M, Kupka M, et al: **Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE.** *Human Reproduction* 2013, 9: 2318-31.
2. Karin Erb, Årsrapport 2012 [www.fertilitetsselskab.dk](http://www.fertilitetsselskab.dk)

## Forkortelser

AMH	Anti Müllersk Hormon
ASRM	American Society of Reproductive Medicine
DET	Double Embryo Transfer
EIM	ESHRE IVF monitoring group
eSET	Elective Single Embryo Transfer
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH	Follikel Stimulerende Hormon
GA	Gestationsalder
GIH	Graviditetsinduceret hypertension
GnRH	Gonadotrophine Releasing Hormone
IVF	In Vitro Fertilisering
ICSI	Intra Cytoplasmatisk Sædcelle Injektion
LH	Lutiniserende Hormon
OD	Oocytdonation
PE	Præeklampsi
POI	Præmatur Ovarie Insufficiens
rFSH	Rekombinant Follikel Stimulerende Hormon
SET	Single Embryo Transfer
s-HCG	Serum Human Chorion Gonadotropin

## Afgrænsning af emnet

Denne guideline beskriver de fertilitetsmæssige aspekter af at mangle funktionsduelige oocytter i ovarierne. Ydermere berøres obstetriske komplikationer hos recipienterne. Guideline kommer ikke ind på de hormonelle konsekvenser af præmatur ovarie insufficiens (POI).

## Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet november 2013

Der er i gennemgangen anvendt PubMed - *The National Library of Medicine* ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)).

## Søgeord:

"oocytedonation"/ "eggdonation"/ "gamete donation"/ "recipients"/ "endometrium"/ "estrogen"/ "progesterone"/ "single embryo transfer/ "Turner syndrome"/ "cancer"/ "cancer patients"/ "obstetric complications"/ "obstetric outcome"/ "egg donor"/ "oocyte donor"/ "female infertility"/ "oocyte maturation"

For lovmæssige forhold er referencen Sundhedsstyrelsens vejledning og Vejledning om kvalitet og sikkerhed ved donation, udtagning og testning (humane væv og celler). Sundhedsstyrelsens vejledning nr. 55 af 03/07/2006 og Lov om krav til kvalitet og sikkerhed ved håndtering af humane væv og celler (vævsloven).

### Resumé af kliniske rekommandationer

	Rekommandation	Styrke
1	Oocytdonation kan tilbydes par, hvor barnløsheden skyldes mangel på funktionsduelige oocytter.	B
2	Forud for donation stimuleres recipienten med peroral eller transdermal østradiol, således at endometriet ultrasonisk er trelaget og i sagittalplan måler minimum seks millimeter.	B
3	Progesteronbehandling bør opstartes på oocytdonors aspirationsdag eller dagen efter aspiration	B
4	Ved anonym krydsdonation kan recipienten informeres om, at hun ikke nødvendigvis får samme antal oocytter, som der er doneret	√
5	Ved Egg-sharing bør der være minimum otte oocytter til til egen behandling for at sikre donors graviditetschance.	√
6	Graviditet efter oocytdonation bør betragtes som en højrisiko graviditet primært på grund af en to til tre gange øget risiko for graviditetsinduceret hypertension og præeklampsi.	B
7	Med henblik på at reducere risikoen for præeklampsi og graviditetsinduceret hypertension bør der foretages obligatorisk SET i forbindelse med oocytdonation, når der er mindst et embryo af høj kvalitet uafhængigt af recipientens alder, og altid ved transferering af blastocyster.	B/C
8	Prækonceptionelt bør recipienter med Turner syndrom udredes kardielt	B
9	Recipienter med Turner syndrom anbefales kontrolleret for thyroidea dysfunktion årligt	B/C
10	Man bør foretage SET hos kvinder med Turner syndrom	B
11	Man bør foretage SET hos kvinder der præpubertalt har modtaget bestråling mod bækkenet eller helkropsbestråling	B
12	Oocytdonorer bør stimuleres i antagonist protokol, der sigter mod udtagelse af seks til otte oocytter. Ovulation bør induceres med GnRH-agonist	√
13	Oocytdonorer må maksimalt gennemgå hormonstimulation og aspiration seks gange	√

**N.B: Lovmæssige forhold inklusiv vævsloven – revision, når SST vejledningen foreligger!**

Ifølge Lov om ændring af lov om kunstig befrugtning i forbindelse med lægelig behandling, diagnostik og forskning m.v., børneloven og lov om adoption (Lov nr. 602 af 18. juni 2012) og Lov nr. 1313 af 27. november 2013, hvori Lovens titel ændres til Assisteret reproduktion er følgende gældende:

Donation af ubefrugtede oocytter må kun ske, såfremt det sker med henblik på at opnå en graviditet hos en anden kvinde eller til forskning. Donor af et ubefrugtet æg skal give skriftligt samtykke til donationen. Forud skal donor informeres mundtligt og skriftligt om konsekvenserne af donationen. En kvinde bør som hovedregel ikke accepteres som oocyttdonor, såfremt hun er ældre end 35 år.

Donor af en ubefrugtet oocyt kan være *anonym* eller *ikke-anonym*:

**Anonym:**

I forbindelse med anvendelsen af anonym oocyttdonor kan der alene indhentes oplysninger om donors hudfarve, hårfarve, øjenfarve, højde og vægt (basisprofil). Der kan desuden indhentes oplysninger om donors blodtype, hvor det vurderes nødvendigt af sundhedsfaglige årsager. Derimod er donors alder ikke en del af basisprofilen. Anonym oocyttdonor kan både være en kvinde, som selv er i fertilitetsbehandling (egg-sharing) eller en kvinde som fra alturistiske motiver gennemfører stimulation og ægudtagning med henblik på donation til en ubestemt kreds af kvinder.

Der er desuden med ændringen af loven indført mulighed for "krydsdonation". Herved forstås, at en kvinde eller et par med behov for at modtage æg til behandling selv skaffer en donor, der donerer til en pulje, hvor flere andre donorer også har doneret til. Herefter vil kvinden/parret være sikret modtagelse af oocytter fra puljen, men fra en anden donor, hvis identitet ikke er kendt.

**Ikke-anonym:**

For ikke-anonym donor gælder, at det er muligt at opnå flere oplysninger om donor, end dem der er indeholdt i basisprofilen. Donor kan defineres som åben eller kendt.

Ved begrebet åben donor forstås en donation, hvor donors identitet ikke er kendt af modtageren på donationstidspunktet, men donor har givet samtykke til, at der på et senere tidspunkt kan gives yderligere oplysninger end basisoplysningerne. Det kan eksempelvis være oplysninger om donors identitet. Donor kan samtykke til, at oplysningerne gives til et evt. barn og/eller parret, der modtager oocytterne. Det kan aftales, på hvilket tidspunkt eller under hvilke omstændigheder disse oplysninger skal gives.

En donor med udvidet donorprofil betragtes som en åben donor, hvis identitet ikke kendes af recipienten på donationstidspunktet, men hvor valget af donor sker på grundlag af flere oplysninger om donor, end indeholdt i basisprofilen, f.eks donors erhverv, uddannelse el.lign.

Kendt donor kendes af recipienten på modtagelsestidspunktet for donationen. En kendt donor er en kvinde som et samlevende par selv møder op med, og som samtykker i at donere under nærmere aftalte vilkår.

Det fremgår klart af § 12 i Lov om assisteret reproduktion at det er forbudt at sælge, formidle salg eller på anden måde medvirke til salg af ubefrugtede eller befrugtede menneskelige æg. Det vil sige det er ikke tilladt at købe oocytter eksempelvis fra udlandet. Donation skal ske frivilligt og må ikke gøres til genstand for handel. Der vil dog kunne ydes en kompensation til donor i forbindelse med donationen. Denne kompensation skal være

på niveau med kompensationen ved sæddonation, hvorfor oocytdonor kan ydes kompensation for hvert fremmøde donor har på klinikken – det endelige beløb vil fremgå af SST vejledningen, hvorfor dette ikke kan nærmere beskrives på nuværende tidspunkt – rettelse senere

For oocytdonation gælder samme lovgivning som for sæddonation vedr. pligt til indberetning ved mistanke om arve- eller smitterisiko hos donor eller et donorbarn.

## Recipienter

### Hvem tilbydes oocytdonationsbehandling:

Oocytdonation kan tilbydes par, hvor barnløsheden skyldes mangel på brugbare oocytter, og hvor der ikke er behandlingsmæssige alternativer. Det kan dreje sig om:

- Præmatur menopause
- Turner syndrom
- Tidligere behandling med kemoterapi eller strålebehandling mod det lille bækken
- Tidligere operativ fjernelse af ovarierne
- 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 virs sæd eller donorsæd"
- Manglende reaktion på ovariel stimulation trods store doser follikel stimulerende hormon (FSH) -"low responders"
- Tilstande hos kvinden, som gør, at ovariel stimulation og/eller aspiration ikke skønnes at være medicinsk forsvarlig
- Alvorlig arvelig sygdom hos kvinden, hvor præimplantationsdiagnostik eller prænatal diagnostik ikke er mulig eller ikke ønskes af parret.

Ifølge dansk lovgivning er dobbeltdonation ikke tilladt. Derfor kan oocytdonation ikke tilbydes:

- Enlige
- Par, hvor samtidig anvendelse af donorsæd er nødvendig for befrugtning.

Par, som i forvejen har gennemgået stimulationsbehandling og har fået transfereret egne friske embryoner 3 gange på offentlig fertilitetsklinik, kan ikke tilbydes OD i offentligt regi.

Ved OD gælder samme regler for kvindens alder som ved enhver anden form for fertilitetsbehandling. I henhold til dansk lovgivning afsluttes behandling således den dag kvinden fylder 46 år.

### Hormonbehandling forud for modtagelse af oocytter – endometrietykkelse:

Hormonbehandling af recipienten forud for modtagelse af donor oocyt skal sikre, at recipientens endometrium er receptivt, når der er oocytter til donation. De forbedrede

muligheder for vitrifikation af oocytter og nedfrysning af embryoner kan gøre timing mellem donor og recipient overflødig.

### Østradiol

Normalt anbefales 10-14 dages ren østradiolbehandling 4-6(-8) mg dagligt [1-4] startende 2.-3. cyklusdag. Fast dosis østradiolbehandling kontra step-up regime giver ingen forskel i graviditetsrate [3] (3). Graviditeter er rapporteret på østradiol stimulation af 6-75 dages varighed [4-6] (2b). Det anbefales dog normalt, at østradiol behandling seponeres efter 50 dage for at undgå gennembrudsblødning: Der gives i så fald gestagen i 10 dage samtidig med østradiolbehandlingen, hvorefter begge hormoner seponeres og recipienten får en tilbagetrækningsblødning (4).

Med østradiolbehandlingen stiles mod et trelaget endometrium på mindst 6 mm i sagittalplan inden der gives progesteron [7-8] (3).

### Progesteron

Optimal varighed af progesteronbehandling inden transferering er omdiskuteret [9]. Progesteron kan opstartes samme aften, som donor får den ægløsende sprøjte, men kan også opstartes samme dag eller dagen efter donors aspirationsdag. Graviditetsraten synes dog at være højere, hvis progesteron opstartes samme dag eller dagen efter aspiration [10-11] (2b). Vaginal kontra intramuskulær administration af progesteron giver ingen signifikant forskel i graviditetsraten. [11] (2a).

Progesteronbehandling og østradiolbehandling fortsættes indtil s-hCG-dagen. Ved positiv s-hCG fortsættes østradiol og progesteron, indtil gestationsalderen (GA) er 10+0, hvorefter placenta er i stand til at varetage steroidhormonsyntesen. Ved negativ s-hCG seponeres østradiol og progesteron, hvorefter der kommer en tilbagetrækningsblødning.

### Gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist

Recipienter med egen cyklus kan behandles med GnRH agonist fra 21. cyklusdag forud for østradiolbehandlingen for at hæmme endogen stigning af lutiniserende hormon (LH). Kun ét studie har vist positiv effekt af GnRH agonist versus placebo på andelen af levendefødte børn i frysecykli [12]. To andre studier [13-14] har ikke fundet forskel i graviditetsraten ved anvendelse af GnRH agonist versus placebo [14].

	Resumé af evidens	Evidensgrad
1	Transdermal eller peroral østradiolbehandling giver samme graviditetsrate	2b
2	En daglig dosis på 4 mg østradiol peroralt medfører samme endometrietykkelse og histologisk mønster som en dosis på 6 mg	3
3	Fast dosis kontra step-up regime østradiol giver ingen forskel i graviditetsrate	3
4	Graviditetsraten synes højere hvis progesteron først opstartes på donors aspirationsdag eller dagen efter sammenlignet med opstart den aften donor får ovulationsinduktion.	2b
5	Det er ingen sikker positiv effekt på graviditetsraten ved anvendelse af GnRH-agonist forud for østradiolbehandling hos recipienter med egen cyklus.	3

### Referencer:

1. Sauer MV, Kavic SM: **Oocyte and embryo donation 2006: reviewing two decades of innovation and controversy.** *Reproductive biomedicine online* 2006,12 (2): 153–62.
2. Tarlatzis BC, Pados G: **Oocyte donation: clinical and practical aspects.** *Molecular and cellular endocrinology* 2000, 161 (1-2): 99–102.

3. Younis JS, Simon A, Laufer N: **Endometrial preparation: lessons from oocytedonation.** *Fertility and sterility* 1996 **66** (6): 873–84.
4. 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.** *Journal of assisted reproduction and genetics* 2001 **18** (4): 185–90.
5. Navot D, Anderson TL, Droesch K, Scott RT, Kreiner D, Rosenwaks Z: **Hormonal manipulation of endometrial maturation.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1989 **68** (4): 801–7.
6. Yaron Y, Amit A, Mani A, Yovel I, Kogosowski A, Peyser MR, Lessing JB: **Uterine preparation with estrogen for oocyte donation: assessing the effect of treatment duration on pregnancy rates.** *Fertility and sterility* 1995 **63** (6): 1284–6.
7. Soares SR, Troncoso C, Bosch E, Serra V, Simón C, Remohí J, Pellicer A: **Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005 **90** (7): 4399–404. d
8. Soares SR, Velasco JAG, Fernandez M, Bosch E, Remohí J, Pellicer A, Simón C: **Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles.** *Fertility and sterility*, 2008 **89** (3): 491–501.
9. Nawroth F Ludwig M: **What is the “ideal” duration of progesterone supplementation before the transfer of cryopreserved-thawed embryos in estrogen/progesterone replacement protocols?** *Human reproduction* 2005 **20** (5): 1127–34.
10. Escribá MJ, Bellver J, Bosch E, Sánchez M, Pellicer A, Remohí J: **Delaying the initiation of progesterone supplementation until the day of fertilization does not compromise cycle outcome in patients receiving donated oocytes: a randomized study.** *Fertility and sterility* 2006 **86** (1): 92–7.
11. Glujovsky D, Pesce, R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A: **Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes.** *The Cochrane database of systematic reviews* 2010 (1).
12. El-Toukhy T, Taylor A, Khalaf Y, Al-Darazi K, Rowell P, Seed P, Braude P: Pituitary suppression in ultrasound-monitored frozen embryo replacement cycles. A randomised study. *Human reproduction* 2004 **19** (4): 874–9.
13. 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.** *Fertility and sterility* 2002 **77** (5): 956–60.
14. 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.** *Human reproduction* 1994 **9** (9): 1761–4.

### **Antal embryoner til transferering:**

Ved gennemgang af litteraturen fremgår det, at der ofte transfereres mere end et embryo hos oocyt recipienter. Eftersom oocyt donorer som oftest er yngre kvinder, er kvaliteten af embryonerne generelt høj. Oocyt recipienter har derfor en øget risiko for flerfoldsgraviditet ved transferering af mere end et embryo. Data fra ESHRE IVF monitoring group (EIM) fra 2009 viser, at ud af 5213 fødsler efter OD var 26,8% gemellifødsler og 0,6% trigeminifødsler [1] (3).

Et nyligt spansk retrospektivt arbejde inkluderende 1139 recipient cykli har påvist ens kumulative graviditetsrater efter elektiv single embryo transfer (eSET) og double embryo transfer (DET), *såfremt* der var minimum 3 embryoner egnede til transferering (henholdsvis 45,5% og 57,1%) [2] (3). I de kumulative rater er inkluderet graviditeter fra

både den friske behandling og eventuel efterfølgende frysecykli fra samme stimulationscyklus. Flerfoldsgraviditetsraten var henholdsvis 0% og 39,5% for eSET og DET. Det skal dog bemærkes, at eSET-gruppen kun omfattede 66 recipienter, og at disse var signifikant yngre end kvinderne i DET-gruppen. Embryokvaliteten i DET-gruppen var signifikant lavere end i SET-gruppen, hvilket specielt kan tænkes at have betydning for succesraten i efterfølgende frysecykli.

I et nordisk arbejde fra 2007 præsenteres resultaterne for frisk- og frysecyklus hver for sig [3] (3). Ud af i alt 132 friske cykli blev der udført SET i 77,3% og DET 22,7% af transferingerne. Den kliniske graviditetsrate var 41,2% mod 50% og fødselsraten var 30,4% mod 33,3%, hvilket er sammenligneligt. Der var ingen gemellifødsler i SET gruppen mens der var 40% i DET gruppen. Ikke overraskende er tallene lavere for frysecykli nemlig kliniske graviditetsrater på hhv. 25,8% og 37,5% for SET og DET.

I en stor retrospektiv opgørelse af OD cykli i 2010 i USA var eSET positivt associeret med bedre perinatalt udkomme, mens recipientens alder var uden betydning [4] (3). I de analyserede tal er der data fra 396 fertilitetsklinikker og knap 10.000 recipienter, hvoraf 16% fik transfereret et embryo, 74,1% to embryoner og 9,9% tre eller flere embryoner.

Også i Danmark ligger flerfoldsraten ved oocytdonation højt (25-35%) [5]. De ovenstående tre retrospektive men store arbejder viser imidlertid, at der er basis for at introducere e-SET begrebet for alle oocyt recipienter og ikke kun til dem, hvor der er en relativ kontraindikation for at udføre DET (se senere).

	Resumé af evidens	Evidensgrad
1	Der er ens kumulative graviditetsrater ved eSET og DET, såfremt der er mindst to topkvalitetsembryon	3
2	Ved eSET er risikoen for gemelli tæt på nul	3

#### Referencer:

1. Ferraretti AP, Goossens M, Kupka M, et al. **Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE.** *Human Reproduction* 2013, **9**: 2318-31.
2. Clua E, Tur R, Coroleu B, et al. **Elective single-embryo transfer in oocyte donation programmes: should it be the rule?** *Reprod Biomed Online* 2012, **25**: 642-48.
3. Söderström-Antilla V, Vilska S. **Five years of single embryo transfer with anonymous and non-anonymous oocyte donation.** *Reprod Biomed Online* 2007, **4**: 428-33.
4. Kawwass JF, Monsour M, Crawford S, Kissin DM, Session DR, Kulkarni AD, Jamieson DJ; for the National ART Surveillance System (NASS) Group. **Trends and Outcomes for Donor Oocyte Cycles in the United States, 2000-2010.** *JAMA* Published online October 17, 2013.
5. Karin Erb. Årsrapporter [www.fertilitetselskab.dk](http://www.fertilitetselskab.dk)

#### Særligt vedrørende 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 kardielle behov. 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 præeklampsi [7-8] (3). I det franske materiale beskrives 4 tilfælde af eklampsi 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]. 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]. ASRM anbefaler 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 samt thyroidea autoimmunitet [10,11,12]. Sidstnævnte præsenterer sig oftest ved hypothyroidisme [11]. Både medfødte nyremisdannelser og thyroideasygdom påvises hos ca. 30% af kvinderne med Turner syndrom [11,12]. På diagnosetidspunktet anbefales derfor ultralydsskanning af nyrerne for at afsløre evt. hesteskonyre eller dobbeltanlæg af nyrepelvis. Thyroideafunktionen anbefales kontrolleret på diagnosetidspunkter og herefter årligt [10].

	Resumé af evidens	Evidensgrad
1	Recipienter med Turner syndrom har en høj risiko for kardielle og potentielt livstruende komplikationer i graviditeten	3
2	Risikoen for kardielle komplikationer er ens for karyotypen 45X0 og for Turner mosaiktilstanden	3
3	Turner syndrom er forbundet med øget risiko for medfødt nyremisdannelse	3
4	Turner syndrom er forbundet med øget risiko for autoimmun thyroidea sygdom	3

#### Referencer:

1. Lin AE, Lippe BM, Geffner ME, et al. **Aortic dilation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome.** *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.

### Særligt vedrørende tidligere cancer patienter:

Præmatur menopause er en kendt bivirkning til såvel kemo- som stråleterapi. Risikoen afhænger af type kemoterapi, dosis, kvindens alder samt hendes ovariereserve. Forskellige muligheder for fertilitetsbevaring findes, men det er ikke altid, at disse kan bidrage til den ønskede graviditet. Derfor er tidligere kræftpatienter en vigtig og ikke ubetydelig gruppe af patienter, der kan have gavn af oocytdonation. Meget få studier har interesseret sig for ægdonation hos kvinder tidligere behandlet for en kræftsygdom. Et lille retrospektivt studie har beskrevet udfaldet af 6 graviditeter hos 6 tidligere Hodgkin patienter, som alle blev gravide efter ægdonation [1]. Fødslerne fandt sted i 7. til 9. måned og 5 ud af 6 kvinder blev forløst ved sectio, enten på grund af tvillinger eller på grund af præeklampsi. Alle børn var sunde og raske ved 4-års alderen.

En vigtig risikofaktor hos tidligere kræftpatienter, er risikoen for en insufficient uterusfunktion i forbindelse med en graviditet [2,3] (4). Kvinder der er blevet bestrålet på deres uterus som børn, har en øget risiko for alvorlige obstetriske komplikationer såsom 2.trimester aborter, IUGR, præterm fødsel samt atoni i forbindelse med fødslen. Dette skyldes sequelae til stråleterapien. En bestrålet uterus har et mindre volumen end en ikke-bestrålet uterus med deraf følgende manglende akkomodation til en progredierende graviditet. Har bestrålingen fundet sted efter puberteten synes risikoen ikke så stor. Kvinder, der er blevet bestrålet på deres uterus bør derfor betragtes som højrisiko obstetriske patienter og følges tæt i graviditeten. Kemoterapi beskadiger ikke uterus eller dens funktion, og kvinder der udelukkende er blevet behandlet med kemoterapi bør

således ikke betragtes som havende en højere obstetrisk risiko end andre patienter, undtagen i de sjældne tilfælde af pulmonale eller kardielle sequelae til kemoterapien. Der er kasuistisk beskrevet et enkelt eksempel på en succesfuld graviditet og fødsel hos en trachelektomeret kvinde gravid efter ægdonation [4].

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Kvinder, der er bestrålet på uterus i barnealderen har en øget risiko for alvorlige obstetriske komplikationer	2a

#### Referencer:

1. Anselmo AP, Cavalieri E, Aragona C et al. **Successful pregnancies following an egg donation program in women with previously treated Hodgkin's disease.** *Haematologica* 2001 **86**: 624-28.
2. Larsen EC, Loft A, Holm K et al. **Oocyte donation in women cured of cancer with bonemarrow transplantation including total body irradiation in adolescence.** *Hum Reprod* 2000 **15**: 1505-08.
3. Critchley HO. **Factors of importance for implantation and problems after treatment for childhood cancer.** *Med Paediatr Oncol* 1999 **33**: 9-14.
4. Kay TA, Renninson JN, Sheperd JH et al. **Successful pregnancy following radical trachelectomy and *in vitro* fertilisation with ovum donation.** *BJOG* 2006 **113**: 965-66.

### Obstetriske komplikationer i relation til oocytdonation

Kvinder, der opnår graviditet efter OD, er generelt ældre og en større andel er nullipara, 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, 3-12].

Malchau et al har i 2013 publiceret en opgørelse over perinatalt outcome for alle børn (n=375, heraf 124 tvillinger) født efter OD i Danmark i perioden 1995-2010. OD gruppen blev sammenlignet med tre kontrolgrupper undfanget ved hjælp af henholdsvis IVF, ICSI eller spontan konception. Risikoen for GIH og PE var to-tre gange højere efter OD sammenlignet med alle tre kontrolgrupper, når der blev justeret for maternal alder, paritet, barnets køn og fødselsår (AOR for PE på henholdsvis 2,9 (95 % CI: 1,8 – 4,6), 2,8 (95 % CI: 1,7 – 4,5) og 3,1 (95 % CI: 1,9 – 4,9)). Risikoen var specielt udtalt blandt tvillingegraviditeter efter OD, hvor en ud af fem kvinder blev diagnosticeret med PE [1].

Et andet nyere retrospektivt kohortestudie har tilsvarende fundet tre gange øget risiko for PE blandt OD recipienter sammenlignet med spontant konciperede graviditeter. Kontrolgruppen var imidlertid signifikant yngre end OD recipienterne [11]. I et studie, hvor OD patienter blev sammenlignet OD recipienter med IVF patienter > 38 år, var den

observerede forskel i PE insignifikant, når der blev korrigeret for flerfoldsgraviditet [13]. Henne et al fandt en signifikant øget risiko for PE efter at have justeret for maternal alder og flerfoldsgraviditet [14]. Stoop et al sammenlignede i en retrospektiv opgørelse 205 OD patienter < 43 år med 205 IVF patienter matchet på alder, paritet, flerfold og etnicitet og fandt en øget risiko for GIH (OR: 1,50 (95 % CI: 1,02 – 2,19)), når der blev justeret for paternal alder, oocyt alder, antal transfererede embryoner og singleton/gemelli graviditet. Incidensen af PE (11,8 % vs 6,4 %) og HELLP (0,98 % vs. 0,59 %) blev fundet at være næsten fordoblet efter OD, men forskellen var ikke signifikant [10]. I et andet retrospektivt kohortestudie, hvor patienterne blev matchet på baggrund af alder og flerfold var incidensen af GIH og PE signifikant højere efter OD end efter standard IVF (24,7 % versus 7,4 %,  $p < 0,01$  og 16,9 % versus 4,9 %,  $p=0,02$ ) [12]. Keegan et al sammenlignede OD recipienter, der var henholdsvis yngre end 35 år og 40 år eller ældre, med tilsvarende aldersgrupperede standard IVF patienter og fandt, at OD recipienter har en signifikant højere risiko for GIH end standard IVF-patienter uafhængigt af kvindens alder [9]. Årsagen til den høje incidens af GIH og PE menes at være immunologisk betinget og en følge af, at fosteret antigenet forskelligt og genetisk fremmed for kvinden [15,16]. De andre obstetriske og perinatale komplikationer observeret i relation til OD: placentainsufficiens, lav fødselsvægt, præterm fødsel og høj sectiofrekvens menes at være relateret til GIH/PE.

OD er gennemgående associeret med en høj sectorate på 40 – 76 % [1, 4-6, 7-10]. I opgørelsen på baggrund af de danske tal, var OD forbundet med et to-tre gange øget risiko for sectio ved forløsning af singleton OD graviditeter [1].

Blødning i første og andet trimester er rapporteret at forekomme i henholdsvis 12 – 52 % og 1 – 6 % af graviditeter opnået efter OD [4, 6, 8, 17]. Enkelte retrospektive studier har ikke fundet, at blødningsrisikoen var øget efter OD [13, 18] I et aldersmatchet studie, var OD imidlertid forbundet med en 1,49 (95% CI: 1,04-2,05) gange øget risiko for 1. trimesterblødning, men dette kunne ikke korreleres til dårligere perinatalt udkomme [10].

En større tværsnitsundersøgelse af 124 singleton OD graviditeter fandt en incidens af gestational diabetes mellitus (GDM) på 23,9 % [8]. Stoop et al fandt en ikke-signifikant forskel i GDM blandt aldersmatchede OD (n=205) og IVF-patienter (7,4 % vs. 3,4 %) [10]. Tilsvarende fandt Wolff et al en ikke signifikant forskel i GDM, når OD (n=46) blev sammenlignet med spontan konception (13 % vs. 6,1 %) [19]. Andre studier har imidlertid ikke fundet en association mellem OD og GDM [9,13].

Flere studier har fundet at OD graviditeter er forbundet med en højere incidens af perinatale komplikationer, herunder præterm fødsel [1, 8-10, 12, 14] samt lav fødselsvægt og small for gestational age [1, 5-6, 8-9]. Krieg et al kunne ikke påvise en højere perinatal risiko i forbindelse med OD i forhold til IVF patienter > 38 år [13]. Malchau et al fandt på baggrund af danske tal en øget risiko for præterm fødsel samt lav fødselsvægt efter OD (AOR), men at den perinatale risikoøgning forbundet med OD er associeret med den øgede incidens af præeklamsi efter OD [1].

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Kvinder, der er blevet gravide efter OD, har en to til tre gange øget risiko for at udvikle graviditetsinduceret hypertension og præeklamsi.	2a

OD er forbundet med en øget risiko for sectio.	2a
OD graviditeter bør betragtes som højrisiko graviditeter	2a

*Referencer:*

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, Vilska 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. Henne MB, Zhang M, Paroski S, Kelshikar B, Westphal LM. **Comparison of obstetric outcomes in recipients of donor oocytes vs. Women of advanced maternal age with autologous oocytes.** *J Reprod Med* 2007 **52**(7): 585-590. (Abstract).
15. 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.
16. 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 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2013.08.002>

17. Söderström-Anttila V. **Pregnancy and child outcome after oocyte donation.** *Hum Reprod Update* 2001 **7**(1):28-32.
18. Tranquilli AL, Biondini V, Chahvar ST, Corradetti A, Tranquilli D, Giannubilo S. **Perinatal outcome in oocyt donor pregnancies.** *J Matern Fetal Med* 2013 **26**(13): 1263-1267.
19. Wolff K, McMahon MJ, Kuller JA, Walmer DK, Meyer WR. **Advanced Maternal Age and Perinatal Outcome: Oocyte Recipiency Versus Natural Conception.** *Obstet Gyn* **89**(4):519-523.

## Donorer:

### Screening af oocytdonorer:

Bekendtgørelse nr. 753 af 3. juli 2006 om kvalitet og sikkerhed ved donation, udtagning og testning (humane væv og celler) samt bekendtgørelse nr. 1249 af 17. oktober 2013 om ændring af bekendtgørelse 753.

§ 4 stk. 1, at det på grundlag af indhentede relevante medicinske oplysninger sikres, at donorer er egnede til at donere væv og/celler efter følgende udvælgelseskriterier:

*På grundlag af deres alder, sygehistorie og medicinske historie, idet de relevante oplysninger indhentet vha spørgeskema og under en samtale med en kvalificeret og rutineret sundhedsprofessionel. I vurderingen inddrages relevante faktorer, der kan bidrage til at identificere og frasortere personer, hvis afgivelse af donormateriale kan indebære en sundhedsrisiko for andre, f.eks risiko for overførsel af sygdomme (såsom seksuelt overførte infektioner), eller for donor selv (såsom superovulation, sedering eller risici forbundet med udtagningen af æg eller de psykologiske konsekvenser af at fungere som donor).*

*Donorer skal på serum- eller plasmaprøve være testet negative for HIV 1 og 2, HCV, HBV og syfilis. Donorer skal ved cervixpodning være testet negativ for gonokokker.*

Desuden er der i henhold til Sundhedsstyrelsens Notat af 23. august 2013 (sagsnummer 2013061166), som er udsendt til fertilitetsklinikker, gynækologer og sædbanker m.fl. udarbejdet ny praksis, der kan anvendes ved test og screening af **kendte** ægdonorer.

- a. Ægdonation: Donorkandidaten skal være testet negativ på blodprøve for HIV 1 og 2, hepatitis B og C samt syfilis. Prøvetagningstidspunkt er op til 30 dage før donation. Æg kan frigives, når den serologiske testning for HIV 1 og 2, hepatitis B og C og NAT test er negativ på prøvetagningstidspunktet. Bemærk at kendte ægdonorer ikke obligatorisk skal testes for gonoré.

### Antal donationer:

Antallet af stimulationer per oocytdonor bør ikke overstige seks. Desuden skal det vævscenter, som udtager eller distribuerer æg med henblik på donation sikre, at ægdonor ikke tidligere har fungeret eller fortsat fungerer som donor ved et andet vævscenter.

### Hormonbehandling af oocytdonorer:

Oocytdonation, hvor oocytdonor er fertilitetspatient (egg-sharing):

IVF/ICSI gennemføres som vanligt med den stimulationsprotokol, som er bedst egnet til den enkelte patient. Der er ingen konsensus om, hvor mange oocytter donoren skal beholde til egen behandling, men det bør være praksis, at der minimum skal være 8 oocytter til egen behandling for at sikre donors graviditetschance.

Oocytdonation hvor oocytdonor er fertil:

De fertile donorer gennemgår typisk et IVF forløb i antagonist protokol med mild stimulation med henblik på aspiration af cirka 6-8 oocytter. Da den fertile donor ikke skal transfereres, kan der anvendes GnRH agonist som ovulationsinduktion for at hindre ovariel hyperstimulations syndrom (OHSS) [1].

Det er velbeskrevet, at ovariel hyperstimulation kan medføre fysisk ubehag og en psykisk belastning for patienter såvel som for oocytdonorer. Et Spansk studie fra 2012 undersøgte graden af tilfredshed hos oocytdonorer, som enten blev behandlet med langtidsvirkende FSH (corifollitropin- $\alpha$ ) eller daglige rFSH-injektioner [1]. Donorer, som tidligere havde gennemgået behandlingscyklus med daglige injektioner rapporterede større tilfredshed med anvendelse af den langtidsvirkende FSH protokol. Studiet viste tydeligt, at donorer, der havde gennemgået begge typer behandlinger foretrak corifollitropin- $\alpha$  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. Implantationsraten var således henholdsvis 39.1% og 38.4% for corifollitropin  $\alpha$  og daglige rFSH indsprøjtninger mens klinisk graviditetsrate var 45,9% og 44,4 % [2] (3). Donorer med høj AMH eller et højt antal antral follikler ved ultralydsskanning bør dog ikke behandles med corifollitropin- $\alpha$ , da målet med stimulationen er udtagning af cirka 6-8 oocytter.

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

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Stimulation med langtidsvirkende FSH medfører større patienttilfredshed blandt fertile oocytdonorer	3
Der er ingen forskel i klinisk graviditetsrate hos recipienterne ved anvendelse af enten langtidsvirkende FSH eller daglige injektioner af rFSH	3

*Referencer:*

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. 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  $\alpha$ .** *Reproductive BioMedicine Online* 2013 **26**(3): 253