

Nationell vävnadsdokumentation

Åtgärder för att bevara reproduktionsförmågan hos unga – främjande av likvärdig vård av unga som riskerar behandlingsorsakad infertilitet

Sammanfattning

Målgrupp för detta dokument är hälso- och sjukvårdspersonal som arbetar med unga som riskerar behandlingsorsakad infertilitet, samt berörda beslutsfattare, tjänstemän och politiker. I enlighet med ”Handlingsplan för donationsfrämjande arbete”¹ har vävnadsområdesgrupp könsceller tillsatt en arbetsgrupp vars arbete bland annat har resulterat i detta dokument.

Dokumentet innehåller en vägledning för att skatta framtida infertilitetsrisk orsakad av gonadotoxisk behandling². Dokumentet innehåller också beslutsstöd för val av åtgärd för att i möjligaste mån bevara reproduktionsförmågan. Faktorer som påverkar val av åtgärd är ålder, kön, pubertetsstadium och den uppskattade infertilitetsrisken.

¹ Handlingsplan för donationsfrämjande arbete inom vårdgivarorganisationen år 2011-2013 (SKL, Nationell vävnadsdokumentation, Handlingsplan Donation; Version 2.0; Diariernr 11/ 496).

² Gonadotoxisk behandling; behandling som skadar äggstockar och testiklar.



Innehållsförteckning

1	Inledning	4
1.1	Uppdraget.....	4
1.2	Begränsningar	5
1.3	Målgrupp för dokumentet	5
1.4	Bakgrund	5
1.5	Remiss och fastställande	6
2	Åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan – en översikt	6
3	Bedömning av lämplig åtgärd	7
3.1	Etablerade metoder eller metoder under utveckling	7
3.2	Risk för infertilitet.....	7
3.2.1	Riskgrupperingar	8
3.3	Risk med åtgärd	8
3.3.1	Icke-invasiva ingrepp.....	8
3.3.2	Invasiva ingrepp	8
3.4	Risk med återförande av celler/vävnad.....	9
3.5	Etiska aspekter.....	9
3.6	Möjlighet till att fertiliteten kan bevaras med utförd åtgärd.....	9
3.7	Medicinska risker för framtida barn	10
3.8	Information om alternativa sätt att få barn bör ges till alla patienter	10
3.9	Tillvaratagande av könsceller efter avslutad behandling	11
4	Val av reproduktionsbevarande åtgärd	11
4.1	Flickor och unga kvinnor	11
4.1.1	Risk för tidig menopaus	12
4.1.2	Flickor efter menarche.....	12
4.1.3	Flickor före menarche	14
4.2	Pojkar och unga män	15
4.2.1	Pubertala/postpubertala pojkar	15
4.2.2	Prepubertala pojkar	17
5	Relevanta lagar och regler	18
5.1	Allmänt	18
5.2	Infektionsscreening	18
5.3	Förvaringstid.....	18
5.4	Patient som avlider.....	18
5.5	Information och samtycke till förvaring av celler och vävnader	19



6	Dokumentation och uppföljning	19
6.1	Dokumentation	19
6.2	Uppföljning	19
7	Att informera patienten och dennes föräldrar	20
7.1	Allmänt	20
7.2	Etiska aspekter	21
7.3	Flickor	21
7.4	Pojkar	21
8	Utvecklingsområden	22
8.1	Samverkan barnsjukvård och vuxenvård	22
8.2	Åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan hos vuxna	22
8.3	Hur länge ska könsceller och gonadvävnad sparas?	22
8.4	Metodutveckling	22
8.5	Uppföljning av patientgrupp	23
	Bilaga 1 Klassificering av risker för infertilitet	24
	Bilaga 2 Arbetsgruppen	25
	Bilaga 3 Mottagare av remissen	26
	Bilaga 4 Beskrivning av åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan hos flickor och unga kvinnor	27
	Bilaga 5 Beskrivning av åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan hos pojkar och unga män	30



1 Inledning

1.1 Uppdraget

Detta dokument är utarbetat av en arbetsgrupp med företrädare från reproduktionsmedicin, barncancersjukvård och vävnadsområde könsceller (se bilaga 2). Nationella rådet för organ, vävnader, celler och blod³ (Vävnadsrådet) har givit arbetsgruppen i uppdrag att ta fram nationella riktlinjer avseende åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan hos unga, se nedan.

Hos barn och tonåringar som riskerar behandlingsorsakad infertilitet på grund av att deras könsceller förstörs och/eller bildningen av nya könsceller upphör då gonaderna⁴ skadats, kan under vissa förutsättningar reproduktionsförmågan bevaras genom tillvaratagande av könsceller eller gonadvävnad (s.k. egendonation⁵) innan behandlingen initieras. Rutinerna för detta skiljer sig idag över landet och metoderna vad gäller tillvaratagande, beredning och förvaring av äggstocks- respektive testikelvävnad, är under utveckling⁶. Denna arbetsgrupp, med företrädare från reproduktionsmedicin och barncancersjukvård, har därför identifierat de kliniskt etablerade åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan som idag finns och sammanställt dem i detta dokument.

Mycket utvecklingsarbete pågår inom detta område och nya metoder som tidigare har varit experimentella kan komma att bli klinisk rutin. Baserat på detta dokument kommer arbetsgruppen också att utarbeta informationsmaterial till unga patienter och deras familjer.

Uppdraget är enligt Vävnadsrådet följande:

”Vävnadsrådet ska, genom en arbetsgrupp inom könscellsområdesgruppen tillsammans med företrädare för specialistföreningar inom reproduktionsmedicin och barn- och vuxencancervård, genomföra följande avseende egendonation av könsceller:

- a Utarbeta en nationell rekommendation för åtgärder för främjande av reproduktionsförmågan för flickor och pojkar respektive kvinnor och män, för vilka behandlingsorsakad infertilitet riskerar förhindra framtida reproduktionsmöjligheter. Sådana åtgärder ska erbjudas likvärdigt inom landet.
- b Utveckla och främja metoderna för egendonation och beredning och förvaring av äggstocks- respektive testikelvävnad, oocyter och spermier. Sådana tjänster ska erbjudas likvärdigt inom landet.
- c Utarbeta flerspråkigt informationsmaterial.
- d Verka för ökad kunskap om dessa områden och bibringa ökad kompetens som underlag för beslut och åtgärder till vårdgivare, vårdpersonal och allmänhet.”

³ Vävnadsrådet är ett rådgivande samarbetsforum för vårdgivare och profession inom Sveriges Kommuner och Landsting.

⁴ Gonad: äggstock respektive testikel.

⁵ I regelverket beskrivs detta förfarande som donation av könsceller. Vi benämner detta egendonation, för att skilja från donation av könsceller från annan än partner.

⁶ Handlingsplan för donationsfrämjande arbete inom vårdgivarorganisationen år 2011-2013 (SKL, Nationell vävnadsdokumentation, Handlingsplan Donation; Version 2.0; Diariennr 11/ 496).



1.2 Begränsningar

Detta dokument beskriver endast åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan hos unga som riskerar **behandlingsorsakad** infertilitet, dvs. **ej** för infertilitetsrisk som är medfödd eller direkt orsakad av sjukdom eller skada. Vissa av metoderna som beskrivs i dokumentet kan användas för andra patientgrupper som behöver hjälp med egendonation av könsceller. Detta kan exempelvis gälla vid akuta operationer där äggstocksvävnad eller testikelvävnad behöver bortopereras som vid äggstocks- eller testikeltorsion, vid vissa sjukdomar med hormonell påverkan, liksom vid medfödda tillstånd som Turners syndrom hos unga kvinnor eller Klinefelters syndrom hos unga män och även i samband med könsidentitetsbehandling. Men dokumentet i sin helhet är inte utformat för dessa patientgrupper.

Dokumentet omfattar inte **vuxna** som riskerar behandlingsorsakad infertilitet. VOG könsceller har dock även uppdraget att utarbeta motsvarande rekommendationer för denna patientgrupp. Se avsnitt 8.2.

Dokumentet beskriver inte hur och när sparade könsceller och vävnad kan användas i vuxen ålder. Användningen förväntas ske i enlighet med de regelverk och de metoder som då är tillämpliga. Se avsnitt 8.3.

Dokumentet beskriver inte de metoder som finns för att skydda gonaderna mot strålning, exempelvis genom att begränsa strålning genom skärmning av testikel och äggstockar.

Dokumentet berör inte finansieringen av beskrivna åtgärder.

1.3 Målgrupp för dokumentet

Målgruppen för detta dokument är framför allt barnonkologer, barnendokrinologer och andra barnläkare med patienter för vilka behandling av sjukdomen riskerar orsaka infertilitet, samt läkare och laboratoriepersonal verksamma inom reproduktionsmedicin, gynekologi och andrologi. Dokumentet är även riktat till all övrig vårdpersonal som har kontakt med denna patientgrupp. Dokumentet ska vara till stöd i det praktiska vardagsarbetet och ett kunskapsunderlag för att utveckla och främja den reproduktionsbevarandevården av denna patientgrupp.

Dokumentet är också tänkt att kunna användas av tjänstemän i beställar- och produktionsorganisationerna i planering, avtal och uppföljning. Det kan även läsas av patienter, politiker och andra intresserade.

1.4 Bakgrund

I Sverige insjuknar årligen cirka 350 barn under 18 år i cancer.

Fram till 1970-talet var dödligheten i barncancer mycket hög och få barn uppnådde fertil ålder. Därefter har vi sett en dramatisk förbättring av behandlingsresultaten. I Norden är den totala 5-årsöverlevnaden ca 80 % för barncancer, dock varierar överlevnaden beroende på tumörtyp och utbredning. På grund av den ökade överlevnaden ökar också antalet individer i samhället som haft cancer i barndomen. I Sverige finns uppskattningsvis 6000-7000 personer som överlevt barncancer, vilket motsvarar en person av 700 i åldersgruppen 25-35 år⁷.

Skador på gonaderna (äggstockar och testiklar) kan orsakas av behandling mot cancer eller andra sjukdomar som behandlas med cellgifter eller strålning. Man räknar med att ca 60-70% av de som behandlats mot cancer i barndomen har någon typ av biverkan efter

⁷Hjorth L et al. Hög överlevnad efter barncancer, ibland till högt pris. Läkartidningen. 2010;107(42):2572-2575.



behandlingen såsom hormonella, organspecifika eller kognitiva. Några kommer i vuxen ålder att ha bevarad fertilitet men en mindre grupp kommer att ha en nedsatt eller förlorad förmåga att få barn. Förmågan att kunna få barn är en viktig aspekt av människors livskvalitet varför åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan bör betraktas som en del av behandlingen och inte som en fristående insats. Det är viktigt att tvärprofessionella samarbeten skapas för att optimera omhändertagande och behandling av dessa patienter i en ofta tidspressad och etiskt komplicerad situation⁸.

Patient och föräldrar är i regel väl insatta i den aktuella sjukdomen och aktivt kunskapssökande. Därför efterfrågas åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan i ökande utsträckning av denna patientgrupp.

1.5 Remiss och fastställande

Dokumentet med bilagor skickades i oktober 2013 på remiss till mottagare enligt lista i bilaga 3. Kommentarer och ändringsförslag infördes, några avsnitt omarbetades och dokumentet med bilagor fastställdes i april 2015 av Vävnadsrådet.

1.6 Revidering av detta dokument

Detta dokument och tillhörande material kommer att revideras ungefär vartannat år. Vid större förändringar i dokumentet kommer en ny remissomgång att genomföras.

2 Åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan – en översikt

Här följer en grov översikt av de åtgärder som finns att tillgå i dagsläget, eller kan komma att finnas tillgängliga. Dessa finns närmare beskrivet i bilaga 4 (för flickor) och bilaga 5 (för pojkar).

- Flickor – före menarche:
 - tillvarata och frysa äggstockvävnad (invasivt ingrepp). Denna metod har påvisat resultat hos vuxna kvinnor men hos prepubertala flickor anses den idag inte kliniskt vedertagen. Ingreppet ska därför ske inom ramen för en vetenskaplig studie och i samband med annan nödvändig operation.
- Flickor – efter menarche:
 - tillvarata och vitrifiera⁹ mogna oocyter efter hormonstimulering (invasivt ingrepp),
 - tillvarata och frysa äggstocksvävnad (invasivt ingrepp). Metoden kan erbjudas när andra alternativ inte är tillämpliga.
- Pojkar – prepubertala:
 - tillvarata och frysa testikelvävnad (invasivt ingrepp). Denna metod är experimentell och ska idag endast göras inom ramen för vetenskapliga studier som är godkända av etikprövningsnämnd (EPN). Ingreppet bör helst ske i samband med annan nödvändig operation.

⁸ Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility Preservation Medicine: Options for Young Adults and Children with Cancer. J Pediatric Hematol Oncol. 2010;32(5):390-6.

⁹ Vitrifiering: en speciell teknik för nedfrysning



- Pojkar – pubertala och postpubertala:
 - tillvarata och frysa ejakulerade spermier (icke-invasivt ingrepp),
 - frysa spermier extraherade från öppen testikelbiopsi eller aspiration från bitestikel och/eller testikel (invasivt ingrepp).

3 Bedömning av lämplig åtgärd

Bedömning av lämplig reproduktionsbevarandeåtgärd för en enskild patient måste alltid göras individuellt, beroende på den kliniska situationen. Den kalkylerade infertilitetsrisken utifrån planerad behandling är central. Patientens kliniska status och etiska aspekter måste vägas in. Dessa aspekter beskrivs i de kommande avsnitten.

Beslut om lämplig åtgärd ska tas efter multidisciplinärt samråd tillsammans med patient och föräldrar. Patientens barnonkolog har det yttersta ansvaret.

3.1 Etablerade metoder eller metoder under utveckling

Vi vet idag inte vilka forskningsområden som kommer att utvecklas snabbast. Det kan tänkas att de metoder som idag är under utveckling och som beskrivs i detta dokument blir självklara rutinmetoder i framtiden. Utvecklingen kan också ta en helt annan inriktning så att stamcellsforskningen kanske kan erbjuda möjligheter att framställa gonadceller från andra vävnader.

En viktig frågeställning är om en reproduktionsbevarande åtgärd ska vidtas innan det finns en användbar metod med vilket det sparade materialet kan användas för framtida fertilitetsbehandling.

Barn och ungdomar som idag genomgår gonadotoxisk behandling kommer inte att vara aktuella för föräldraskap på många år. Detta är ett forskningsintensivt område så i framtiden kan nya metoder ha utvecklats och etablerats. Om det är rimligt utifrån den kliniska situationen kan tillvaratagande av vävnad övervägas¹⁰.

Den åtgärd som inte är kliniskt vedertagen bör ske inom ramarna för vetenskapliga studier som är godkända av etikprövningsnämnd¹¹. Deltagande i en sådan studie kan då endast bli aktuellt om patienten uppfyller de inklusions- och exklusionskriterier som studien kräver.

3.2 Risk för infertilitet

Man har beräknat att 10 - 15% av svenska par har ett fertilitetsproblem som gör att man söker hjälp hos sjukvården. Gonadskadande behandling, såsom cytostatika- och strålbehandling vid cancer, ökar risken för infertilitet i varierande grad. Det finns flera publikationer^{12,13,14,15} avseende olika cancerläkemedels negativa effekter på fruktsamheten

¹⁰ Rodriguez-Wallberg KA, Borgström B, Hovatta O. Bevarad fertilitet trots sjukdom med risk för sterilitet i unga år. Läkartidningen. 2014;111(18-19):796-8.

¹¹ Jahnukainen K and Stukenborg JB . Present and future prospects of male fertility preservation for children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab.2012;97:4341-51.

¹² Romerius P et al. High risk of azoospermia in men treated for childhood cancer. Int J Androl. 2011;34(1):69-76.

¹³ Green DM et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol. 2009;27(16):2677-85.



men då en behandling vanligen består av en kombination av flera preparat blir riskökningen med ett specifikt läkemedel svårvärderad. Utöver detta finns troligen individuella skillnader mellan människor vad gäller känslighet för gonadskadande effekt av ett och samma läkemedel.

Vi har idag inte tillräcklig kunskap om hur stora dessa individuella skillnader är och ännu inga metoder för att identifiera särskilt känsliga individer. De senaste åren har det utvecklats nya grupper av läkemedel mot cancer och vilken effekt dessa läkemedel har på fertiliteten är ännu okänd.

3.2.1 Riskgrupperingar

I bilaga 1 klassificeras risken för infertilitet innefattande de cytostatika och stråldoser där det föreligger evidens avseende risk för primär gonadskada. De preparat där fakta är otillräckliga för att göra en sådan riskevaluering, liksom kombinationsbehandling med olika preparat och riskprofiler, är inte med i klassificeringen. Behandling som ger sekundär påverkan på gonaderna, som höga stråldoser mot hypofys/hypothalamus, är heller inte listat eftersom extern hormonbehandling med hypofyshormoner kan återställa fruktsamheten i dessa fall.

Klassificeringen kan användas som en grov uppskattning av infertilitetsrisken i det individuella fallet, där den totala behandlingen med tänkbara additiva negativa effekter av de olika preparaten får vägas in i riskbedömningen.

3.3 Risk med åtgärd

3.3.1 Icke-invasiva ingrepp

Framtagande av spermier via masturbering är en åtgärd utan medicinsk risk och ger en god möjlighet att bevara fertiliteten för framtiden. Dock måste psykologiska aspekter beaktas speciellt då det gäller mycket unga pojkar. Behandlande läkare ska förvissa sig om att pojken är välinformerad om vad han ska göra och att fysiska förutsättningar för att producera ett spermaprov finns. Om pojkens allmäntillstånd inte tillåter att han kan lämna vårdavdelningen bör logistik ordnas för transport av spermaprov till ansvarig vävnadsinrättning.

Om allmäntillståndet är så dåligt så att masturbering inte är möjlig kan annan åtgärd diskuteras med specialistläkare inom reproduktion, om det finns tidsutrymme för detta. Cancersjukdomens behandling och prognos måste alltid prioriteras.

3.3.2 Invasiva ingrepp

Ett krav för att genomföra invasiva åtgärder i reproduktionsbevarande syfte är att dessa ingrepp inte ska innebära en orimligt ökad risk med hänsyn till patientens status och till grundsjukdomen. Sådana risker finns sällan men unga cancerpatienter är generellt sjuka vid diagnos, vilket innebär ökad blödningsrisk, anestisirisk och infektionsrisk. Patientens allmäntillstånd skall tillåta operation eller en eventuell förlängning av redan planerad

¹⁴ Lo Presti A et al. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;113 Suppl 1:S33-40.

¹⁵ Barton SE et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. Lancet Oncol. 2013;14(9):873-81.



operation och ingreppet bör samordnas med andra ingrepp för att minska antalet generella anestesier för patienten.

Vid risk för tumörspridning i samband med ingreppet, bör reproduktionsbevarande åtgärder inte erbjudas.

Specifika risker vid vissa ingrepp

- Äggstocksbiopsi;
Vid mycket hög risk för framtida infertilitet kan man tillvarata en hel äggstock. Små biopsier ger större blödningsrisk jämfört med om hela äggstocken tas ut.
- Hormonstimulering och uttag av oocyter;
En känd komplikation av hormonstimulering är överstimuleringssyndrom. Risken kan minimeras genom särskilda stimuleringsprotokoll (användning av antagonistprotokoll, ibland kallat kort protokoll, se bilaga 4). Att genomgå hormonstimuleringen kan orsaka fördröjning av starten av cancerbehandlingen 10 - 14 dagar, därför erbjuds denna behandling endast till patienter där behandlingsstart och planering tillåter det. Framför allt kan denna metod vara lämplig efter avslutad behandling för de kvinnor som riskerar tidig menopaus, se avsnitt 4.2.1.
- Testikelbiopsi;
Pojkar kan efter en testikelbiopsi få blodutgjutelse och svullnad i pungen, s.k. scrotala hematom, som ger uttalade smärtor.
Det finns en teoretisk risk att biopsi från testikel kan ge en störning av den normala testikelfunktionen och skulle då kunna vara en riskfaktor i sig för minskad framtida fertilitet.

3.4 Risk med återförande av celler/vävnad

Vid hematologiska sjukdomar föreligger en stor risk för att biopsin kan innehålla tumörceller. Kontamination kan även förekomma vid vissa solida tumörer. Denna vävnad kan i så fall inte användas för återtransplantation. Däremot kan framtida metoder möjliggöra isolering av identifierade könsceller där man kan utesluta kontamination alternativt utmognad av oocyter eller spermier. Det är viktigt att vara tydlig i informationen till patienten om detta.

3.5 Etiska aspekter

Beslutet om reproduktionsbevarande åtgärder bör föregås av dokumenterade etiska överväganden, man bör ha vägt risk mot nytta. Se avsnitt 7.2

3.6 Möjlighet till att fertiliteten kan bevaras med utförd åtgärd

De möjligheter som idag finns för att använda de celler eller den vävnad som tas tillvara måste avvägas vid beslut om ingrepp. Här nedan redovisas kort vilka möjligheter som finns med olika celler och vävnader.

Det finns goda förutsättningar vid vitrifiering av oocyter. En avgörande faktor för chansen att uppnå fullgången graviditet är antalet vitrifierade oocyter. Chansen till barn genom att fertilisera upptinade oocyter motsvarar idag resultaten vid användandet av färska oocyter^{16,17}.

¹⁶ Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. Reprod Biomed Online. 2009;18(6):769–76.

¹⁷ Grifo JA, Noyes N. Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes: potential fertility preservation for female cancer patients. Fertil Steril. 2010;93(2):391–6.



En kraftig hormonstimulering ger fler oocyter men detta ska balanseras mot risken för överstimuleringssyndrom och andra komplikationer associerade med ingreppet.

Återtransplantation av fryst äggstocksvävnad som tagits från vuxna kvinnor har resulterat i graviditeter. Födelse av barn har rapporterats både efter in vitro fertilisering av uthämtade ägg från transplantaten och efter spontana graviditeter. Metoden är fortfarande att betrakta som under utveckling. För prepubertala flickor finns ännu inga data.¹⁸

Det finns goda förutsättningar att frysförvara spermier. Spermieöverlevnad efter frysning varierar stort mellan män men kan också bero på använd frysmetod. Viktigt är att tillräcklig mängd (om möjligt) spermier fryses ned för flera framtida behandlingar.

När man tar biopsier från pubertala pojkar är resultatet helt avhängigt om man kan finna spermier eller inte i materialet. Metoderna för biopsi, beredning, infrysning och upptining av materialet är kritiska faktorer.

Testikelbiopsi från prepubertala pojkar kan förvaras men det finns idag ingen klinisk metod för användning av sådan vävnad. Fortsatt utveckling är därför angelägen.

3.7 Medicinska risker för framtida barn

Tidigare studier på barn som fötts till föräldrar som i barndomen behandlats för cancer visar ingen ökad risk för cancer eller missbildning. En dansk-svensk registerstudie¹⁹, som inkluderade drygt 1,8 miljoner nyfödda visade dock en marginellt ökad risk för medfödda missbildningar hos barn till män som har behandlats för cancer. Endast individer som bär på en ärftlig cancer har en känd ökad risk för att få barn som utvecklar cancer under barndomen.

Erfarenheten generellt av risker hos barn födda efter olika former av assisterad befruktning är begränsad, men en viss ökning av kongenitala malformationer har observerats.^{20,21,22,23,24}

Kvinnor som har strålbehandlats mot lilla bäckenet har en ökad risk för graviditetskomplikationer. Missfall, för tidiga förlossningar och lägre födelsevikter än normalt kan förekomma på grund av strålskador på livmodern.

En organiserad noggrann uppföljning av de barn som föds bör ske i nationella register. Se avsnitt 8.5.

3.8 Information om alternativa sätt att få barn bör ges till alla patienter

Alla patienter bör informeras om alternativa sätt att få barn. Informationen kan ges till föräldrar där patienten är för ung att förstå själv, och upprepas för patienten när denne

¹⁸ Waern et al. Fertilitetsbevarande åtgärder hos flickor och unga kvinnor där potentiell gonadotoxisk behandling planeras eller har utförts. Assessment HTA rapport 2013:6, Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum.

¹⁹ Ståhl O et al. Risk of birth abnormalities in the offspring of men with a history of cancer: a cohort study using Danish and Swedish national registries. J Natl Cancer Inst. 2011;103(5):398-406.

²⁰ Olson CK et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. Fertil Steril. 2005;84:1308-15.

²¹ Davies MJ et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. N Engl J Med. 2012;366(19):1803-13.

²² Hansen M et al. Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia. Obstet Gynecol. 2012;120:852-63.

²³ Li LL et al. Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk. Int J Gynecol Cancer. 2013;23:16-24.

²⁴ Källén B et al. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010;88(3):137-43.



uppnått en lämplig ålder. Alternativa behandlingsmetoder omfattar spermie- respektive äggdonation. De bör även informeras om möjligheten till adoption.

För de patienter där åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan är indikerade men inte kan genomföras är dessutom denna information mycket viktig. Även patienter som genomgår fertilitetsbevarande åtgärder bör informeras om alternativen, eftersom genomförande av fertilitetsbevarande åtgärder öppnar för framtida möjligheter, men inga av de aktuella åtgärderna har en lyckandefrekvens på 100 % och därför kan man inte garantera att användning av de sparade cellerna eller den sparade vävnaden kommer att resultera i barn.

Om reproduktionsbevarande åtgärd kan utföras men livmodern blir allvarligt skadad vid strålbehandlingen skulle i framtiden en surrogatmoder kunna komma i fråga. Detta sker i andra delar av världen men är inte tillåtet i Sverige idag. En statlig utredning om en eventuell lagändring angående surrogatmoderskap har påbörjats 2015.

3.9 Tillvaratagande av könsceller efter avslutad behandling

Om tillvaratagande och frysning av könsceller inte kunnat genomföras **före** cancerbehandlingen, så kan man för vissa patientgrupper göra detta **efter** avslutad primärbehandling. Detta kan vara motiverat vid risk för recidiv samt för flickor vid risk för behandlingsorsakad tidig menopaus (se avsnitt 4.1.1). Tidpunkten för fertilitetsbevarande åtgärder efter avslutad cancerbehandling är inte etablerad, men den kliniska rekommendationen är att man bör avvakta minst ett halvår efter avslutad behandling.

Vid behov av förnyad cancerbehandling kan tillvaratagande och frysning av könsceller göras mellan behandlingarna.

4 Val av reproduktionsbevarande åtgärd

Detta avsnitt beskriver beslutprocessen för val av reproduktionsbevarande åtgärd. Beskrivningen är uppdelad i fyra avsnitt; flickor före och efter menarche respektive prepubertala och pubertala/postpubertala pojkar. Skuggade rutor markerar metoder som är under utveckling och ska ske inom ramen för vetenskapliga studier, godkända av etikprövningsnämnd.

4.1 Flickor och unga kvinnor

Detta avsnitt beskriver beslutsstöd för ansvarig läkare för val av reproduktionsbevarande åtgärd för flickor/unga kvinnor som ska genomgå en behandling som kan påverka äggstockarna så att fertiliteten försämras eller försvinner. Bilaga 4 innehåller en mer detaljerad beskrivning av hela kedjan från tillvaratagande, beredning, frysning, förvaring och användning av ägg och äggstocksvävnad.

Dessa flickor och unga kvinnor ska få information om riskerna med behandling och vilka åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan som är möjliga. Informationen ska vara anpassad för deras ålder och mognad. Det är viktigt att informationen ges av vårdpersonal som är specialutbildad för uppgiften. Det kan vara en specialist inom reproduktionsmedicin, gynekolog, barnendokrinolog eller en sjuksköterska. Patientansvarig barnonkolog bör således inte ha det fulla informationsansvaret. Det är viktigt att flickor i puberteten och unga kvinnor får möjlighet till individuellt samtal utan föräldrar.

Beslutsstödet är i samklang med de rekommendationer för fertilitetsbevarande åtgärder för flickor och unga kvinnor med cancer som ett nordiskt nätverk utarbetat.²⁵

4.1.1 Risk för tidig menopaus

Majoriteten av de behandlingar som ges under barn- och ungdomstid till flickor ger inte en omedelbar total ovariesvikt. De flesta får tillbaka reproduktionsfunktionen eller, om de är prepubertala vid behandling, går i pubertet på normalt sätt. Dock finns risk för en förkortad fertil period. Den fertila perioden kan variera från en väldigt kort period, vilket innebär menopaus redan under tonåren, till några års tidigare menopaus än normalt.

Flickor följs avseende tillväxt och pubertetsutveckling på barnklinik med endokrinologisk kompetens. Vid misstanke om hotande ovariesvikt kan remiss till reproduktionsklinik utfärdas. Idag är det möjligt att frysförvara ägg även från pubertala flickor efter hormonell stimulering. Ovariereserven kan bedömas genom mätning av AMH, anti-mülleriskt hormon, FSH, östradiol och ultraljud av ovarier^{26, 27}.

4.1.2 Flickor efter menarche

Vid behandling som medför **låg eller intermediär** risk för infertilitet rekommenderas ingen reproduktionsbevarandeåtgärd innan gonadotoxisk behandling inleds. Efter avslutad behandling bör en långtidsuppföljning av denna patientgrupp göras för att undersöka eventuell påverkan på fertiliteten och i så fall besluta om eventuella åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan, såsom vitrifiering av oocyter.

Vid behandling som medför **hög eller mycket hög risk för infertilitet** kan man om det finns tid genomgå hormonstimulering, äggutplockning och oocytvitrifiering. Tidsaspekten (10-14 dagar) gör dock att detta sällan är aktuellt när det gäller barncancerpatienter. Metoden kräver också stark motivation och mognad hos flickan då behandlingen kan upplevas påfrestande.

Då omedelbar start av gonadotoxisk behandling är nödvändig kan ovariebiopsi övervägas, om inte kontraindikationer för invasiv åtgärd finns²⁸.

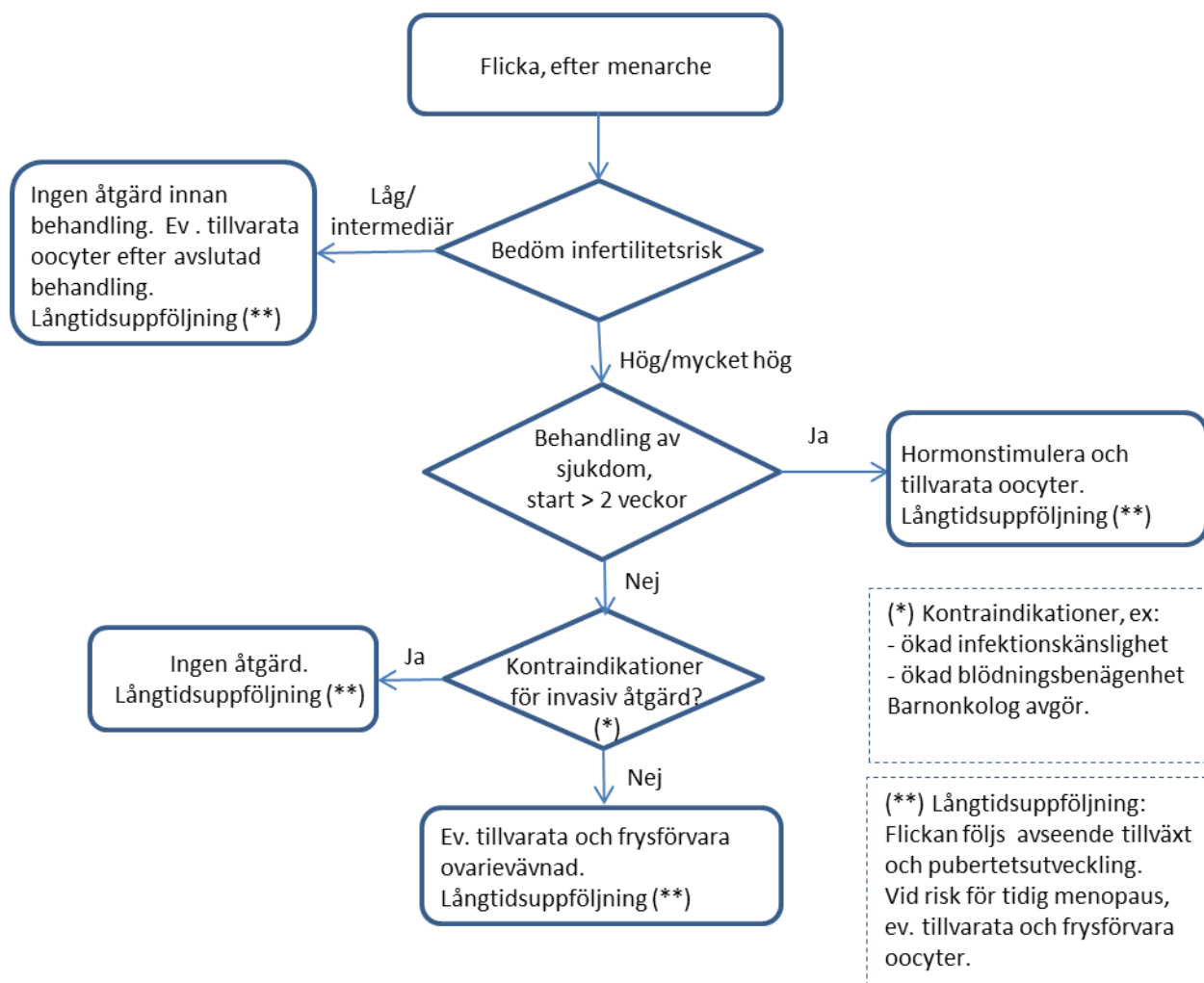
I oktober 2014 hade cirka 30 barn i hela världen fötts efter återtransplantation av fryst äggstocksvävnad som tagits från vuxna kvinnor. Idag finns ingen möjlighet att återtransplantera vävnaden om det föreligger risk för tumörkontamination. Det pågår utvecklingsarbete att mogna fram ägg från ovarievävnad i laboratoriemiljö.

²⁵ Recommendations on Fertility preservation for girls and young women with childhood cancer; 4th meeting of the Nordic Network for Gonadal Preservation after Cancer Treatment in Children and Young Adults, Helsinki 2nd November, 2011.

²⁶ Steiner AZ. Clinical implications of ovarian reserve testing. *ObstetGynecolSurv.* 2009;64(2):120–128.

²⁷ Brougham MF et al. Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):2059–67.

²⁸ Wallace WH et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1129–36.

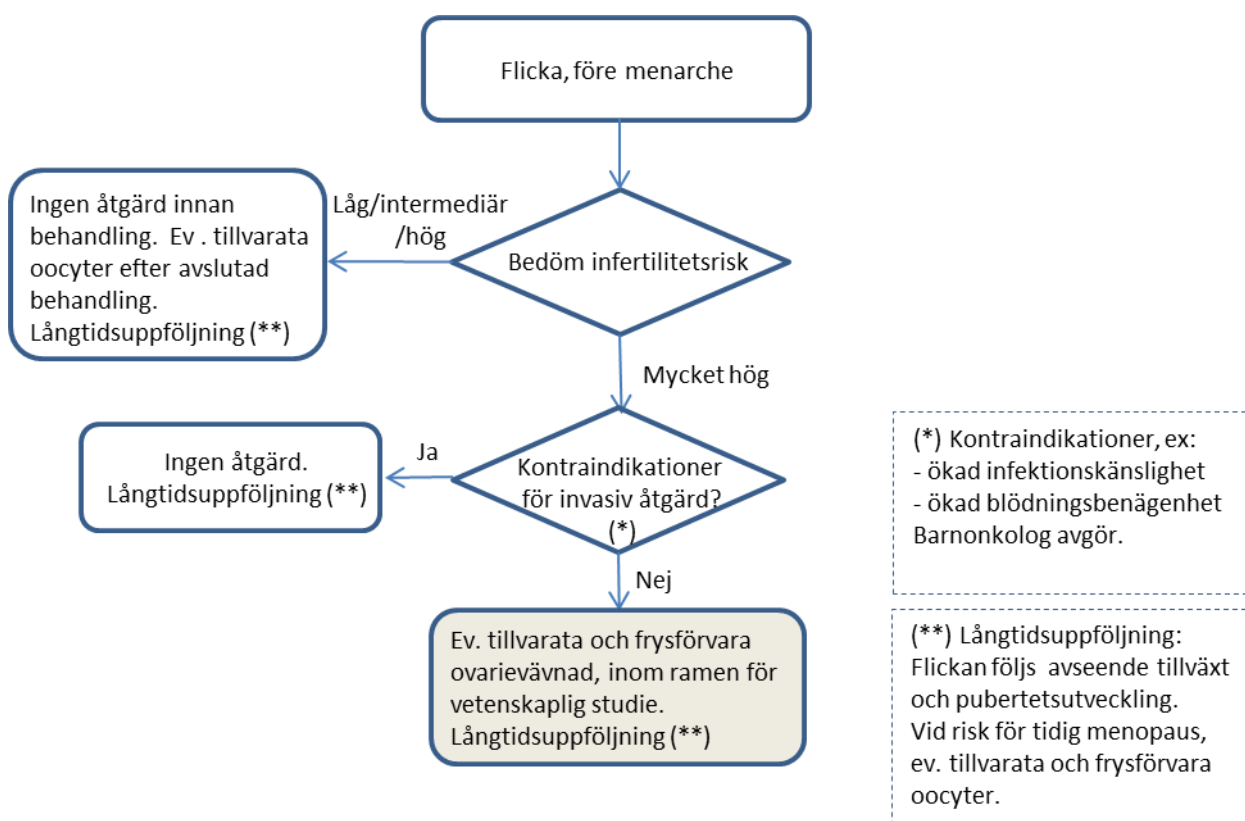


Figur 1: Beslutsstöd för flickor efter menarche

4.1.3 Flickor före menarche

Vid behandling som medför **låg, intermediär eller hög risk för infertilitet** rekommenderas ingen reproduktionsbevarande åtgärd innan gonadotoxisk behandling inleds. Efter avslutad behandling bör en långtidsuppföljning av denna patientgrupp göras för att undersöka eventuell påverkan på fertiliteten och i så fall besluta om oocytfrysning.

Vid behandling som medför **mycket hög risk för infertilitet** hos flickor före menarche kan eventuellt ovariebiopsi utföras, inom ramen för en pågående vetenskaplig studie som är godkänd av etikprövningsnämnd, och då helst i samband med annan nödvändig operation. Kontraindikationer för invasiva ingrepp ska beaktas. Ovariebiopsin kan användas i framtiden om det blir möjligt att återtransplantera prepubertal ovarievävnad alternativt möjligt att utmogna oocyter in vitro.



Figur 2: Beslutsstöd för flickor före menarche



4.2 Pojkar och unga män

Detta avsnitt beskriver beslutsstöd för ansvarig läkare för val av reproduktionsbevarande åtgärd för pojkar/unga män som ska genomgå en behandling som kan påverka testiklarna så att fertiliteten försämras eller försvinner. Bilaga 5 innehåller en mer detaljerad beskrivning av hela kedjan från tillvaratagande, beredning, frysning, förvaring och användning av spermier och testikelvävnad.

Pojkar och unga män som ska genomgå behandling ska få information kring spermiebevaring som är anpassad för deras ålder och mognad. Det är viktigt att informationen ges av vårdpersonal som är specialutbildad för uppgiften. Det kan vara en reproduktionsmedicinsk specialist, androlog, barnendokrinolog, eller en sjuksköterska. Patientansvarig barnonkolog bör således inte ha det fulla informationsansvaret. Det är viktigt att pojken får möjlighet till individuellt samtal utan föräldrar.

Beslutsstödet är i samklang med de rekommendationer för fertilitetsbevarande åtgärder för pojkar och unga män med cancer som ett nordiskt nätverk utarbetat²⁹.

4.2.1 Pubertala/postpubertala pojkar

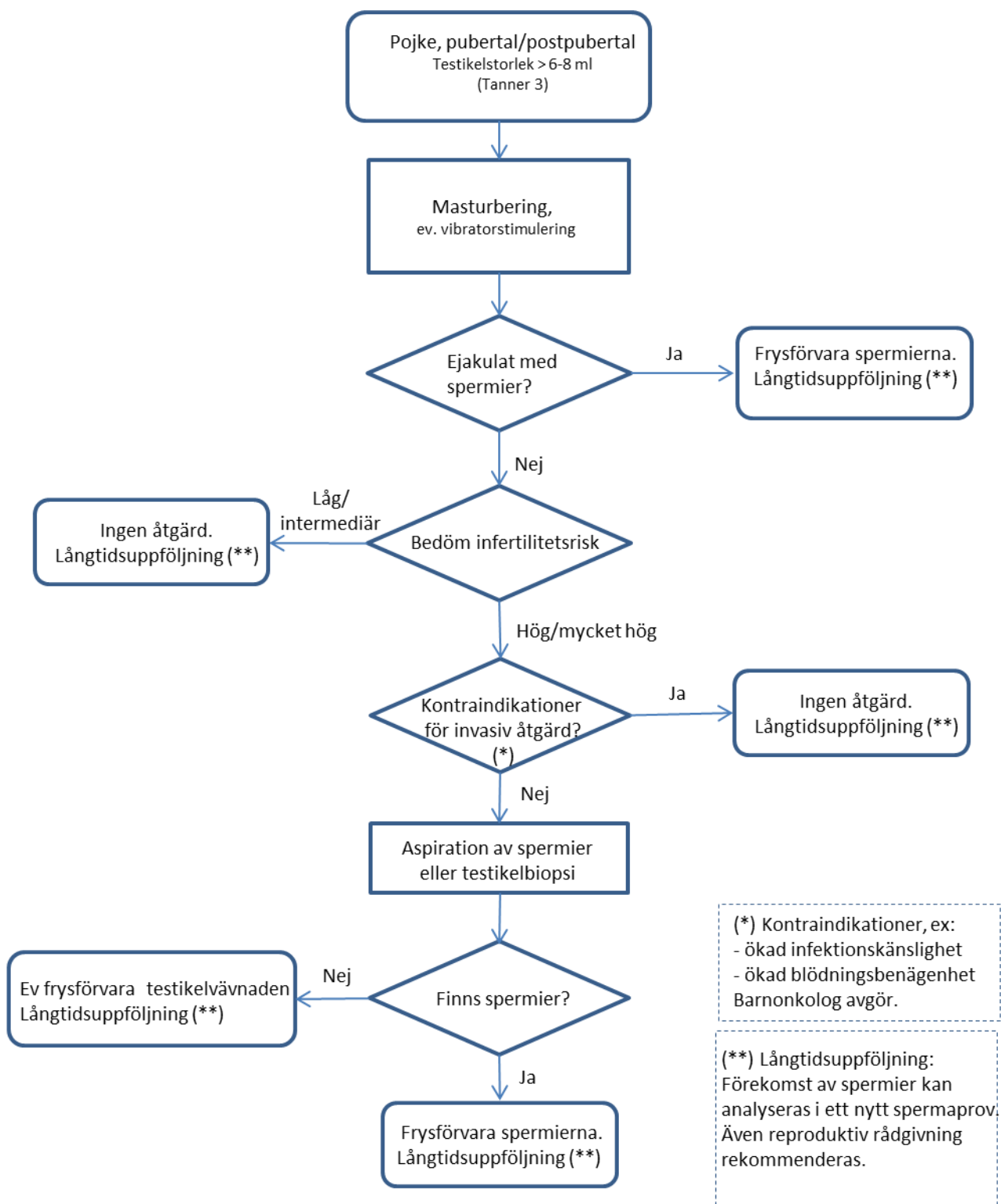
Det finns goda chanser att ha spermier i ejakulat vid en testikelstorlek över 6-8 ml, vilket vanligen motsvarar pubertetsstadium Tanner 3. Alla pojkar som uppnått denna kroppsliga mognad ska därför erbjudas frysbevaring av spermier innan start av cytostatikabehandling eller strålbehandling med testiklarna inom strålfältet. Om pojken/den unge mannen inte kan producera ett ejakulat genom masturbering, kan vibratorstimulering övervägas. Denna procedur skall dock endast bli aktuell om pojken själv är motiverad. Elektrostimulering via ändtarmen rekommenderas inte.³⁰

Om pojken löper hög eller mycket hög risk för behandlingsinducerad infertilitet och inte kan lämna ett ejakulat med levande spermier, kan invasiva ingrepp genom öppen biopsi från testikel eller aspiration från bitestikel övervägas. Detta ingrepp görs under förutsättning att inga kontraindikationer såsom neutropeni³¹ eller ökad blödningsbenägenhet föreligger. Risk för tumörspridning i samband med ingreppet har diskuterats men det finns ingen klinisk evidens för spridning. Ansvarig barnonkolog måste konsulteras innan en sådan procedur utförs.

²⁹ Recommendations on Fertility preservation for boys and young men with childhood cancer; 3rd meeting of the Nordic Network for Gonadal Preservation after Cancer Treatment in Children and Young Adults, Copenhagen 10-11th November, 2010.

³⁰ Elektrostimulering rekommenderas inte då metoden kan bl.a. ge rektala brännskador och tveksamt resultat. En stav förs in i ändtarmen och staven ger ifrån sig elektriska impulser som kan stimulera nerver och muskler så att spermier och sekret töms ut. Innehållet i dessa "ejakulat" varierar beroende på vilka delar av systemet som tömts.

³¹ Neutropeni; hematologisk sjukdom som kännetecknas av ett onormalt lågt antal neutrofiler, den viktigaste typen av vita blodkroppar i blodet.

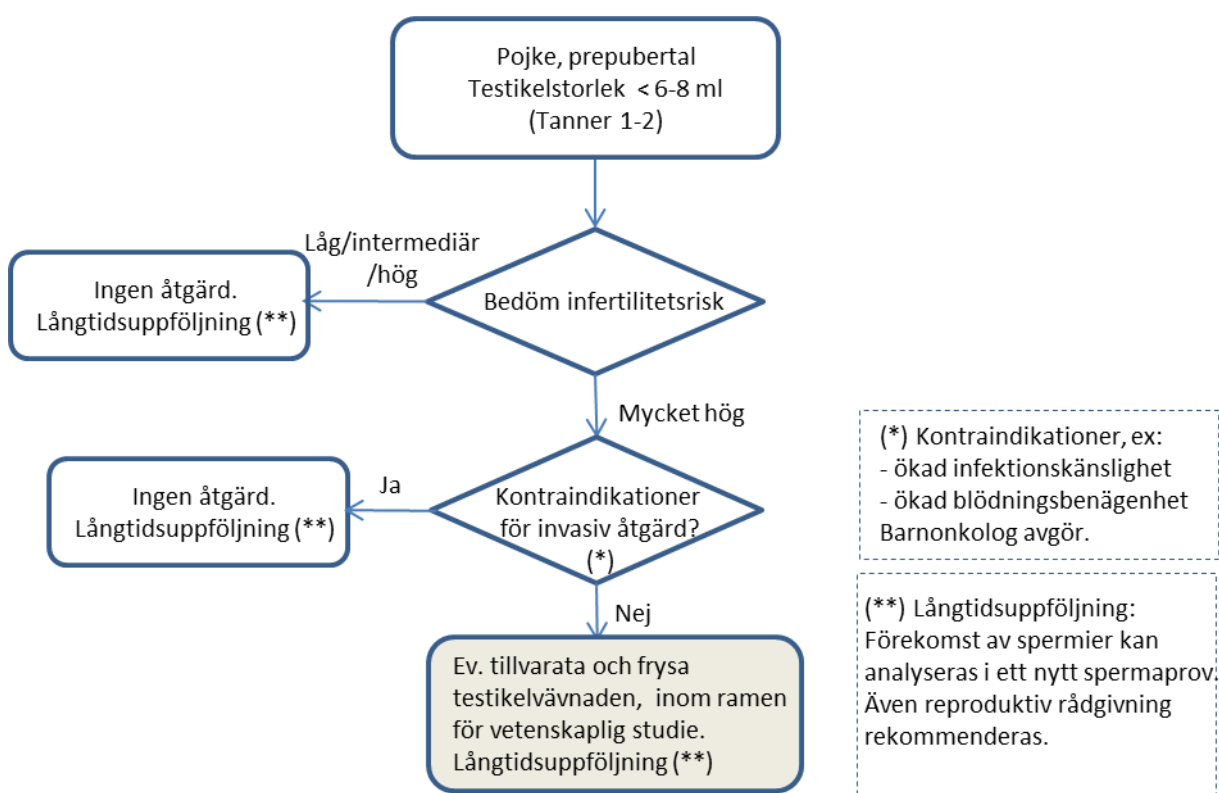


Figur 3: Beslutsstöd för pubertala/postpubertala pojkar

4.2.2 Prepubertala pojkar

För prepubertala pojkar finns idag ingen klinisk vedertagen rutin för reproduktionsbevarandeåtgärder. Pojkar som ska genomgå behandling som medför mycket hög risk för infertilitet, kan ändå erbjudas tillvaratagande och frysbevaring av testikelvävnad för möjlig framtida användning, inom ramen för en vetenskaplig studie. Kontraindikationer för invasiva ingrepp ska alltid beaktas.

Idag finns inga metoder att använda testikelvävnad för fertilitetsbehandling efter en prepubertal testikelbiopsi. Därför ska tillvaratagande av testikelbiopsi och forskning samordnas i vetenskapliga studier, godkända av etikprövningsnämnd, i syfte att möjliggöra framtida återtransplantation eller utmognad av spermier in vitro.



Figur 4: Beslutsstöd för prepubertala pojkar



5 Relevanta lagar och regler

5.1 Allmänt

Följande lagar och föreskrifter är relevanta och styrande för egendonation av könsceller och vävnad:

- Lag (2006:351) om genetisk integritet m.m.
- Lag om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler (SFS 2008:286)
- Lag (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m.
- Förordning om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler (SFS 2008:414)
- Socialstyrelsens föreskrifter om donation och tillvaratagande av organ, vävnader och celler (SOSFS 2009:30)
- Föreskrifter om vävnadsinrättningar i hälso- och sjukvården (SOSFS 2009:31)
- Föreskrifter och allmänna råd om användning av vävnader och celler i hälso- och sjukvården och klinisk forskning (SOSFS 2009:32)

I följande avsnitt beskrivs krav som härrör från vävnadsregelverket, som gäller vid egendonation av könsceller.

5.2 Infektionsscreening

I samband med tillvaratagande av könsceller och vävnad tas prover för infektionsscreening³²: Barnet/patienten ska lämna prov för att testa förekomsten av HIV 1 och 2, hepatit B och C, HTLV I/II samt förekomst av syfilis. Analyserna ska utföras vid ackrediterat laboratorium.

Positiva fynd utesluter inte tillvaratagande av vävnad/könsceller. Vid positiva fynd föreskrivs separat förvaring för att motverka korskontamination.

5.3 Förvaringstid

För spermier och oocyter finns inga biologiska eller nationella regelmässiga begränsningar i tid. Frysförvaringstid kan vara reglerad på landstingsnivå för offentlig sjukvård men omfattar normalt inte privat sjukvård. Denna information bör finnas med i patientinformationen som patienten skall erhålla vid frysningstillfället.

5.4 Patient som avlider

Om patienten avlider får tillvaratagna celler/vävnader inte användas för befruktning eller insemination. Detta innebär alltså att det infrysta materialet inte kan användas till fertilitetsbehandling av någon annan än patienten själv. Om patienten tidigare samtyckt till att cellerna/vävnaden sparas i biobank för forskning och andra medicinska ändamål, så får de sparas, annars ska de förstöras.

Det är angeläget att i informationen inför tillvaratagandet tydliggöra för familjen att cellerna/vävnaden kastas om patienten avlider, förutsatt att inte samtycke till forskning och andra medicinska ändamål finns. Familjen kontaktas alltså inte.

³² SOSFS 2009:30, Bilaga 5 - Krav på donatorers lämplighet samt krav på obligatoriska laborietester av prov från donatorer av könsceller.



Vävnadsinrättningarna rekommenderas göra en årlig kontroll av fryst material mot befolkningsregistret och destruera celler/vävnader från avlidna patienter.

5.5 Information och samtycke till förvaring av celler och vävnader

Tillämpliga delar av biobankslagen (2002:297) gäller även för vävnader och celler som ska förvaras för egendonation, dvs. vid fertilitetsbevarande åtgärder. En viktig del är kravet på information och samtycke. För att vävnader och celler ska få förvaras krävs att barnet/vårdnadshavaren har fått information och givit sitt samtycke till förvaringen.

6 Dokumentation och uppföljning

6.1 Dokumentation

Tillvaratagandet, beredning och användning skall dokumenteras för att uppnå full spårbarhet i enlighet med regelverket för vävnader och celler för användning på människa, se avsnitt 5. Utöver denna dokumentation ska följande dokumenteras vid åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan hos flickor och pojkar.

1. Informationen som patient/föräldrar erhållit om åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan och beslutet om åtgärd ska dokumenteras och förvaras som en journalhandling. Dokumentationen bör innefatta beskrivningar av hur man vägt risk mot nytta, hur informations- och samtyckesprocessen gått till, vilka patientens och vårdnadshavarens överväganden och ställningstaganden varit samt det beslut man nått fram till.
2. Överenskommelse om och samtycke till frysförvaring av könsceller/gonadvävnad ska dokumenteras och vara undertecknad av patient/vårdnadshavare. Kliniken/vävnadsinrättningen ansvarar för att detta görs. Dokumentmallarna *Samtycke gällande frysförvaring av spermier/testikelvävnad* respektive *Samtycke gällande frysförvaring av obefruktade oocyter/äggstocksvävnad* kan användas. Samtyckeshandlingarna skall förvaras i patientens journal. När det gäller frysförvaring av biopsier från testikel eller äggstock för prepubertala pojkar och flickor görs dessa endast inom ramen för vetenskapliga studier, godkända av etikprövningsnämnd, och dokumenteras särskilt.
3. Efter infrysningen av könscellerna/gonadvävnaden ska patient/vårdnadshavare och inremitterande läkare få bekräftelsebrev om resultatet av frysningen. Resultat och given information ska dokumenteras i patientens journal.

6.2 Uppföljning

Alla barn bör regelbundet följas upp och syftet är att se om en normal pubertet inträder. Om så inte är fallet ska pubertet induceras med hjälp av tillförsel av könshormoner enligt de speciella program som finns. Dessutom ska en sammanfattande bedömning av den reproduktiva hälsan göras för att identifiera eventuella vårdbehov som vuxen. En reproduktionsmedicinsk alternativt andrologisk rådgivning bör vid behov övervägas vid vuxen ålder.



Alla pojkar som genomgått gonadotoxisk behandling bör vid avslutande besök på barnklinik, eller vid uppföljning i vuxen ålder, erbjudas lämna spermaprov för kontroll och uppföljning. Man bör inte destruera infryssta prover även om kontrollproverna är av normal kvalitet, då denna patientgrupp har viss recidivrisk och man inte heller i detalj känner till långsiktiga effekter på spermie kvaliteten.

I dagens läge finns inte någon systematisk kontroll av unga kvinnor över 18 års ålder som haft cancer som barn, varför risk finns att ett flertal kvinnor missar möjligheten att bevara sin fertilitet innan en tidig menopaus inträder. Flickorna som erhållit behandling med alkyliserande cytostatika och/eller strålbehandling mot buken har risk för tidig menopaus. De bör därför vid avslutande besök på barnonkologiskt center remitteras till specialistläkare inom reproduktionsmedicin för uppföljning och information om åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan. Ett nationellt program för uppföljning av ovariefunktion hos unga vuxna kvinnor som haft cancer som barn bör upprättas. Denna patientgrupp bör följas upp inom vuxenvården.

7 Att informera patienten och dennes föräldrar

7.1 Allmänt

Det är viktigt att patienten och dennes föräldrar får bästa tillgängliga information. Informationen bör beskriva riskerna för infertilitet som cancerbehandlingen medför och möjliga åtgärder, både etablerade metoder och metoder under utveckling, för att kunna få barn i framtiden. Informationen till den unga patienten ska vara åldersanpassad.

Det är viktigt att den enskilda individens integritet beaktas och att information vid behov ges enskilt. Erfarenheter visar att de flesta barn och föräldrar är tacksamma för att dessa frågor diskuteras. Det är viktigt att flickor och pojkar i puberteten får möjlighet till individuellt samtal utan föräldrar.

Det är viktigt att både flickor och pojkar ges samma möjligheter till information och reproduktionsbevarande insatser. Detta är särskilt viktigt eftersom det har rapporterats att män/pojkar i mycket högre utsträckning än flickor/kvinnor får information om risker för infertilitet samt möjligheter till reproduktionsbevarande åtgärder inför cancerbehandling.³³

Det är viktigt att informationen om den reproduktiva förmågan ges av annan än patientansvarig barnonkolog, såsom androlog, gynekolog, barnendokrinolog eller specialistläkare inom reproduktionsmedicin. Ur etisk synvinkel är det viktigt att patienten och dennes föräldrar erbjuds stöd (ev. av någon annan än behandlande läkare, såsom kurator eller dylikt) inför att han/hon ska fatta ett beslut.

I stort sett alla patienter som utsätts för behandling med hög risk för skada på äggstockar eller testiklar har behov av informationssamtal, även om åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan inte blir aktuellt. Informationen måste vara saklig och uppriktig vad gäller såväl möjligheter som begränsningar i framtiden. Under samtalen bör patienten informeras om att åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan inte garanterar att man i

³³ Armund G et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. J Clin Oncol. 2012;30(17):2147-53.



framtiden kan få egna biologiska barn, men att de kan innebära en möjlighet. Man bör också informera om alternativa sätt att bli förälder, som spermie-/äggdonation eller adoption.

7.2 Etiska aspekter

Det upplevs ofta som positivt att ha ett samtal om fertilitetsbevarande åtgärder då det ses som en signal att patienten kan överleva. Utifrån ett etiskt perspektiv finns det dock flera omständigheter i denna situation som försvårar ett informerat samtycke till bevarande av reproduktionsförmågan. Den underårige och föräldrarna kan ha svårt att fatta ett beslut av flera orsaker, till exempel:

- den underårige patienten har nyligen fått en diagnos om allvarlig sjukdom. Oro och ångslan påverkar situationen,
- beslutet måste sannolikt fattas under stor tidspress,
- åtgärderna/teknikerna är inte alltid att anses som kliniskt vedertagna,
- tillvägagångssätten som är involverade är i många fall även komplexa, vissa är även förknippade med medicinska risker och psykologisk stress,
- svårigheter för den underårige (och föräldrarna) att förstå situationen och väga för- och nackdelar.

Eftersom det gäller en underårig patient tillkommer en svår avvägning som rör å ena sidan den unga patientens rätt till självbestämmande och integritet, och å andra sidan underårigas behov av skydd samt föräldrarnas möjlighet att utöva sin skyldighet att tillgodose barnets behov.

Informationen för små barn sker initialt till föräldrarna. I takt med barnets ökande ålder och mognad bör information även ske direkt till patienten. Senast vid uppnådd myndig ålder och övergång till vuxensjukvård måste full information ges om att vävnad/celler finns frysförvarade och vilka möjligheter som finns för behandling. Tidpunkten för denna information kan vara långt senare än då celler/vävnad tillvaratogs. Den tekniska utvecklingen under denna tid har troligen förändrat förutsättningarna för hur cellerna/vävnaden kan användas.

Information till föräldrar och patienter samt rutiner för övergång från barn- till vuxensjukvård bör utarbetas nationellt.

7.3 Flickor

De flickor som efter cancerbehandling förväntas ha en hög/mycket hög risk för infertilitet ska innan behandlingsstart få information om vilka åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan som finns, samt den individuella möjligheten att få lämplig åtgärd genomförd.

Flickor som i sin behandling erhållit s.k. alkyliserande läkemedel har en ökad risk för tidig menopaus. De ska därför remitteras till gynekolog/ specialistläkare inom reproduktion för information om åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan, såsom frysförvaring av oocyter efter hormonstimulering. Tidpunkten för information och eventuell frysning måste individualiseras baserat på gynekologens sammanlagda bedömning av äggstocksreserven.

7.4 Pojkar

Pojkar ska informeras om de reproduktionsbevarande möjligheter som finns tillgängliga för dem. Alla pojkar som kan lämna spermaprov ska rekommenderas att göra detta innan behandling. De som genomgått behandling som påverkar fertiliteten ska erbjudas analys av



spermaprov vid lämplig tidpunkt efter avslutad behandling, för att få kunskap om sin aktuella spermiebildning. Detta spermaprov ska lämnas tidigast ett halvår efter avslutad behandling. Fertiliteten kan återkomma upp till 10 år efter avslutad behandling. Ytterligare spermaprov kan alltså bli aktuella.

8 Utvecklingsområden

8.1 Samverkan barnsjukvård och vuxenvård

Det finns idag inga etablerade rutiner för hur man ska tillgodose den reproduktiva hälsan för denna patientgrupp när de når vuxen ålder. Därför behöver klara rutiner för samverkan och övergång mellan barnsjukvård och vuxenvård skapas nationellt/regionalt.

Flickor som i sin behandling erhållit s.k. alkylerande läkemedel har en ökad risk för tidig menopaus. Rutiner ska utvecklas regionalt så att flickorna kallas till gynekolog/specialistläkare inom reproduktion för information om åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan, såsom frysförvaring av oocyter efter hormonstimulering. Tidpunkten för information och eventuell frysning måste individualiseras baserat på gynekologens sammanlagda bedömning av äggstocksreserven.

Rutiner ska utvecklas så att de pojkar som genomgår cancerbehandling och för vilka man befarar fertilitetsnedsättande komplikationer, bör erbjudas möjligheten att få en reproduktionsspecialist eller androlog, antingen vid avslutande besök på barnonkologisk klinik eller vid uppföljning vid ung, vuxen ålder. De ska erbjudas att lämna spermaprov för kontroll och uppföljning.

8.2 Åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan hos vuxna

VOG könsceller har också uppdraget av Vävnadsrådet att "utarbete en nationell strategi för fertilitetsbevarande åtgärder för kvinnor och män, för vilka sjukdom, behandling eller andra förhållanden riskerar förhindra framtida bildning av könsceller så att sådana åtgärder kan erbjudas likvärdigt inom landet". VOG könsceller kommer att starta en arbetsgrupp för detta, i vilken bl.a. vuxenonkologer ska ingå. Mycket av det arbete som nu är gjort kan återanvändas, men beskrivning och metoder ska anpassas för vuxenpatienter.

Dokumentet ska också beskriva kunskapsläget för återtransplantation av könsceller (stamceller) och testikel- och äggstocksvävnad.

8.3 Hur länge ska könsceller och gonadvävnad sparas?

I nuläget tillämpar vårdgivarna olika åldersgränser för hur länge könsceller och gonadvävnad ska sparas och får användas. Det är sannolikt inte möjligt eller ens önskvärt med fasta tidsbegrepp då livssituationer för olika människor är individuell. Däremot är en samsyn och dialog kring tidsaspekten viktig för att få likvärdiga principer och för att undvika alltför stor divergens mellan olika vårdgivare.

8.4 Metodutveckling

Metoder för nedfrysning/vitrifiering, förvaring och upptining av vävnad från äggstock eller testikel och av enstaka spermier bör utvecklas/vidareutvecklas.



Det finns behov av att utveckla alternativa frysmetoder anpassade efter det individuella spermaprovet för att optimera resultatet av spermiefrysning från pojkar och män som riskerar att spermiebildningen påverkas efter behandling.

Metoder för återställande av reproduktionsförmåga efter frysförvaring av äggstocksvävnad samt prepubertal testikelvävnad bör utvecklas.

I bilaga 4 och 5 finns en mer utförlig beskrivning av dessa utvecklingsområden för flickor respektive pojkar.

8.5 Uppföljning av patientgrupp

Den patientgrupp för vilka fertilitetsbevarande åtgärder utförs bör följas upp över tid. Därför bör uppgifter om utförd behandling (stråldos, läkemedel och styrka etc.), eventuell reproduktionsbevarande åtgärd samt individernas reproduktiva hälsa dokumenteras i register. Dokumentationen kan med fördel göras genom att utöka befintliga register, såsom t.ex. nationellt kvalitetsregister för assisterad befruktning (Q-IVF) och cancerregister, som sedan vid behov kan samköras.

Ett nationellt program för uppföljning av ovariefunktion hos unga vuxna kvinnor som haft cancer som barn bör upprättas. Denna patientgrupp bör följas upp inom vuxenvården.



Bilaga 1 Klassificering av risker för infertilitet

Bilagan kommer att revideras efter att det pågående arbetet med nya internationella riktlinjer från *International Guideline Harmonization Group for Late Effects of Childhood Cancer* (se bl.a. www.pancaresurfup.eu) slutförts.

	Låg risk	Intermediär risk	Hög risk	Mycket hög risk
Pojkar	• Vincristin • Methotrexat • Actinomyocin D • Bleomycin • Mercaptopurin • Vinblastin • 5-FU	• Cisplatin < 600 mg/m² • Carboplatin • Cyklofosfamid < 7,5 g/m² • Ifosfamid < 60 g/m² • BCNU 1 g/m² • CCNU < 500 mg/m²	• Cyklofosfamid > 7,5 g/m² • Ifosfamid > 60 g/m² • Procarbazin • Cisplatin > 600 mg/m² • BCNU > 1 g/m² • CCNU > 500 mg/m² < 4 Gy mot testis	• Strålbehandling mot gonader > 4 Gy mot testis • Allogen HSCT • Högdosbehandling med autolog stamcells-återföring
Flickor	• Vincristin • Methotrexat • Actinomyocin D • Bleomycin • Mercaptopurin • Vinblastin • 5-FU	• Cisplatin • Carboplatin • Cyklofosfamid < 9 g/m² • Ifosfamid < 60 g/m² • CCNU < 360 mg/m²	• Cyklofosfamid > 9 g/m² • Ifosfamid > 60 g/m² • Procarbazin • BCNU, ingen dosuppgift • CCNU > 360 mg/m² < 10 Gy mot ovarier	• Strålbehandling mot gonader > 10 Gy mot ovarier • Allogen HSCT • Högdosbehandling med autolog stamcellsåterföring

Figur 5. Tabell över cancerbehandlande preparat och strålbehandlingar med skattade risker för infertilitet pga. gonadskada.^{34,35}

(HSCT: hematopoetisk stamcellstransplantation; 5-FU, CCNU, BCNU: kortnamn på cancerbehandlande preparat
Gy: Gray; en måttenhet för stråldos)

³⁴Lo Presti A et al. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;113 Suppl 1:S33-40.

³⁵Morgan S et al. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? Human Reprod Update. 2012;11(5):525-535.



Bilaga 2 Arbetsgrupp

Arbetet har genomförts under perioden januari 2012 – januari 2015 av en arbetsgrupp där representanter från olika vårdgivare/organisationer har deltagit. Deltagarna namnges nedan i bokstavsordning.

Namn	Sjukhus	Vårdgivare/organisation
Aleksander Giwercman, androlog	Skånes Universitetssjukhus	Region Skåne
Ann Thurin Kjellberg, gynekolog, specialist i reproduktionsmedicin	Sahlgrenska universitetssjukhuset	Västra Götalandsregionen
Anne Snis, projektledare	-	Sveriges Kommuner och Landsting
Birgit Borgström, barnendokrinolog	Karolinska universitetssjukhuset	Stockholms läns landsting
Cecilia Petersen, barnonkolog, (vice ordförande)	Karolinska universitetssjukhuset	Stockholms läns landsting
Helena Mörse, barnonkolog	Skånes universitetssjukhus	Region Skåne
Kenny Rodriguez-Wallberg, gynekolog, specialist i Reproduktionsmedicin. (ordförande 2013-2015)	Karolinska universitetssjukhuset	Stockholms läns landsting
Kersti Lundin, embryolog	Sahlgrenska universitetssjukhuset	Västra Götalandsregionen
Marianne Jarfelt, barnonkolog	Sahlgrenska universitetssjukhuset	Västra Götalandsregionen
Petra Sandell, embryolog	Akademiska sjukhuset	Uppsala läns landsting
Stefan Söderhäll, barnonkolog, klinisk genetiker	Karolinska universitetssjukhuset	Stockholms läns landsting
Ulrik Kvist, androlog, klinisk kemist/klinisk genetiker (ordförande 2012- 2013)	Karolinska universitetssjukhuset	Stockholms läns landsting
Victoria Keros, specialist i kryobiologi och kryomedicin	Karolinska universitetssjukhuset	Stockholms läns landsting



Bilaga 3 Mottagare av remissen

Följande personer, verksamheter och organisationer har fått detta dokument på remiss:

- Verksamhetschefer vid barnkliniker i Sverige

samt följande kliniker och institutioner, i bokstavsordning:

- Barnendokrinologi, Institutionen för Kvinnor och Barns hälsa, Karolinska Institutet
- Centrum för Andrologi och Sexualmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset
- Fertilitetsenheten, Universitetssjukhuset i Örebro
- IVF-kliniken, Norrlands Universitetssjukhus i Umeå
- Reproduktionscentrum, Akademiska sjukhuset i Uppsala
- Reproduktionsmedicin Karolinska, Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm
- Reproduktionsmedicinskt centrum, Kvinnokliniken i Linköping
- Reproduktionsmedicinskt centrum, Malmö
- Reproduktionsmedicin, Sahlgrenska Sjukhuset i Göteborg

och följande organisationer, i bokstavsordning:

- Inspektionen för Vård och Omsorg
- Landstingens vävnadssamordnare
- Nationella nätverket för konsultsjuksköterskor inom barncancervården
- NordFertil
- Institutionen för Kvinnor och Barns hälsa, Karolinska institutet
- Statens Medicinsk-Etiska Råd (SMER)
- Svensk Andrologisk Förening
- Svenska Barnläkarföreningen, särskilt intresseförening Pediatrik hematologi och onkologi samt delförening för endokrinologi och diabetes
- Svensk Förening för Hematologi
- Svensk Onkologisk Förening
- Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG)
- Svenska Sällskapet för ReproduktionsMedicin (SSRM)
- Svensk Urologisk Förening
- Vävnadsrådets donationsarbetsgrupp
- Vävnadsrådets utbildningsgrupp
- WHO Infertility Global Guidelines and Research Group, Centrum för Andrologi och Sexualmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset



Bilaga 4 Beskrivning av åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan hos flickor och unga kvinnor

Inledning

Denna bilaga beskriver närmare de åtgärder som finns för att bevara reproduktionsförmågan hos flickor och unga kvinnor. Kapitlet tar även upp experimentella åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan.

Det finns ett antal olika metoder för tillvaratagande, beredning, frysning, förvaring samt användande av oocyter (äggceller), embryon (befruktade ägg) och äggstocksvävnad, vilka kortfattat presenteras nedan.

Tillvaratagande av oocyter

För att tillvarata oocyter får flickan/den unga kvinnan genomgå en hormonstimulering. Det stimuleringsprotokoll som bäst lämpar sig för denna situation är ett så kallat antagonist-protokoll, ibland kallat kort protokoll. Fördelen med detta protokoll är att man på relativt kort tid, 10-14 dagar, kan få fram mogna oocyter.

Då några av äggblåsorna (folliklarna) nått 17 mm storlek ges GnRH-agonist, i syfte att stimulera ägglossning. Att använda agonist i stället för den vid IVF behandling vanligare förekommande injektionen med humant chorion gonadotropin (hCG), minimerar risken för överstimuleringsyndrom, vilket känns extra viktigt för denna patientgrupp.

36 timmar efter ovulationsinduktionen genomförs transvaginalt ultraljudsledd äggaspiration varvid utmognade oocyter sugas ut från folliklarna. Äggaspiration görs vanligtvis med patienten vaken, och efter det att patienten fått lugnande medel. Undantagsvis kan sövning vara lämplig.

Frysning/vitrifiering av oocyter

Obefruktade oocyter fryses optimalt med så kallad vitrifiering (ultrasnabb nedfrysning med hög koncentration av frysskyddsmedel, vilket minimerar iskristallbildningen i cellerna). Introduktion av vitrifieringsmetoden har resulterat i en mycket god överlevnad av de frysbevarade äggen, med i stort sett samma potential för befruktning, utveckling och implantation som för färska oocyter. Oocyterna kan frysförvaras under många år och sedan användas när den unga kvinnan har genomgått cytostatika/strålbehandling och önskar familjebildning. Oocyterna värms då upp och kan befruktas genom assisterad befruktning.³⁶

Frysning av embryon

Detta är en klinisk användbar rutin som har tillämpats i över 25 år. För patientgruppen flickor/unga kvinnor är dock metoden inte tillämpbar i flertalet fall eftersom det förutsätter att den unga kvinnan har en fast partner med vilken hon i framtiden vill ha barn. Tillvaratagande av oocyter görs enligt ovan, men i stället för att frysa obefruktade ägg genomförs befruktning av äggen med partners spermier och de embryon som skapas kan frysbevaras för användning längre fram efter avslutad cancerbehandling.

³⁶ Cobo A, Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril. 2011;96(2):277-85.



Metoder att utveckla

Ovarievävnad

Detta är det enda alternativet för prepubertala flickor eller för unga kvinnor som måste starta sin cancerbehandling omedelbart och där behandlingen bedöms medföra hög/mycket hög risk för infertilitet. Ett krav för denna åtgärd är att tillvaratagandet inte ska innebära en väsentligt ökad risk med hänsyn till patientens status och till grundsjukdomen.

I dag finns det uppskattningsvis många hundra patienter över hela världen som har frusit ner ovarievävnad som reproduktionsbevarande åtgärd. På Karolinska universitetssjukhuset har ovarievävnad frysförvarats från över 250 individer, varav cirka 100 var yngre än 17 år då biopsin togs. Däremot har bara ett fåtal återtransplantationer rapporterats. Transplantationer börjar bli vanligare idag, då de patienter som tillfrisknat efter sin cancersjukdom har börjat önska barn.

Tillvaratagande av ovarievävnad

Äggstocks/ovariebiopsier uthämtas genom ett kirurgiskt ingrepp. Operationen kan göras i samband med att patienten sövs för annan åtgärd, såsom inläggning av venport eller större kirurgi för själva tumören. I det senare fallet, om ett bukingrepp görs, är det öppen kirurgi, annars vanligtvis titthålskirurgi (laparoskopi).

Vid operationen är patienten sövd och vid laparoskopi läggs hon med benen och nedre delen av kroppen höjd, vilket kan vara en nackdel t.ex. vid lymfom med stora körtelpaket i thorax. Operationen innebär vissa risker för blödning och/eller infektion, även om dessa komplikationer är sällsynta, och skall endast utföras av mycket erfaren barnkirurg/gynekolog.

Upprepade små biopsier tas från cortex av ovariet, eller ett halvt ovarium. I vissa fall tas ett helt ovarium ut. Fördelen med detta är att det går snabbt och det anses av vissa att blödningsrisken är mindre än när man tar upprepade biopsier i ovarierna. Nackdelen är naturligtvis att hela ovariet försvinner från patienten och metoden bör endast tillämpas där mycket hög risk för framtida infertilitet föreligger.

Beredning och frysning av ovarievävnad

Uthämtad vävnad tillvaratas genom att biopsier prepareras och fryses i ett flertal mindre bitar. Ovarievävnad som tagits som större bitar vid s.k. provexcisioner delas i småbitar, prepareras och fryses³⁷. Ovarievävnad kan frysas med långsamt programmerad frysning men även med snabbfrysning, s.k. vitrifiering. Framsteg inom frysteknologin sker kontinuerligt och det förväntas att överlevnad och kvalitet av celler och vävnader efter frysförvaring kommer att förbättras ytterligare.

Användning av ovarievävnad

Vävnadsbitarna kan användas när kvinnan har tillfrisknat och önskar familjebildning. Under vissa förutsättningar kan vävnad återtransplanteras genom ett operativt ingrepp, oftast på den kvarvarande äggstocken (ortotop transplantation) eller ibland på andra ställen i kroppen, t.ex. i tarmkåset eller på annan plats i kroppen, t.ex. i underhudsfett (heterotop transplantation). Efter ca sex månader startar ofta en hormonell aktivitet och ibland också en utveckling till mogna äggblåsor. I oktober 2014 hade mer än 35 barn i hela världen fötts efter

³⁷Keros et al. Vitrification versus controlled-rate freezing in cryopreservation of human ovarian tissue. Hum Reprod. 2009; 24(7): 1670-83.



återtransplantation av fryst äggstocksvävnad som tagits från vuxna kvinnor³⁸. Den första graviditeten i Sverige som resulterade i födelse av ett barn rapporterades november 2013³⁹.

Det finns dock en grupp patienter som inte kan erbjudas att återtransplantera ovarievävnad eftersom vävnaden kan innehålla cancerceller. Detta kan förekomma hos patienter med sjukdomar som har spridit sig till ovarievävnaden, t. ex leukemier, Burkitt's lymfom och äggstockscancer. För sådana patienter finns bara möjligheten att metoder för äggblåsbildning och mognad av oocyter kan utvecklas i laboratoriet så att man lyckas odla fram mogna oocyter från omogna äggblåsor (primordialfolliklar) i ovarievävnaden⁴⁰. Det finns pågående vetenskapliga studier om detta och metoden är utförd på möss där avkomma har fötts. Det finns också metoder under utveckling idag för identifiering av maligna celler i vävnaden.

Studier pågår avseende utveckling av kirurgisk teknik för transplantation av äggstocksvävnad⁴¹. Tekniken ska underlätta en ökad nybildning av blodkärl vilket främjar överlevnaden av transplantaten och minskar bortfall av äggblåsor och därmed oocyter.

³⁸ Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. Lancet. 2014;384(9950):1311-9.

³⁹ Rodriguez-Wallberg KA et al. Acta Obst Gynecol Scand 2014;Dec 24(Epub ahead of print).

⁴⁰ Telfer EE, Zelinski MB. Ovarian follicle culture: advances and challenges for human and nonhuman primates. Fertil Steril. 2013;99(6):1523-33.

⁴¹ Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Recent advances in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012;26(3):391-405.



Bilaga 5 Beskrivning av åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan hos pojkar och unga män

Inledning

Denna bilaga beskriver närmare de åtgärder som finns för att bevara reproduktionsförmågan hos pojkar och unga män. Kapitlet tar även upp experimentella åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan.

Här beskrivs kortfattat hela processen från tillvaratagande till beredning, frysning, förvaring, tining och användning.

Spermier

Tillvaratagande av spermier

Nedfrysning av spermier från ejakulat eller av spermier uttagna från bitestikel eller testikel rekommenderas att utföras innan behandling i form av kemoterapi eller radioterapi påbörjats. Behandlingen påverkar sannolikt redan från första behandlingsdagen arvsmassan i de spermier som är tillgängliga för ejakulation i bitestikeln. Behandlingen kan också skada spermiebildningen i testikeln. För att kunna tillvarata spermier för frysförvaring finns olika metoder, vilka beskrivs nedan, beroende på de förutsättningar som gäller för varje enskild patient.

Masturbering

Hos postpubertala pojkar och pojkar som har inlett pubertal utveckling och påbörjat spermiebildning förväntas spermier kunna erhållas från en sädesuttömning (ejakulat). Att framkalla sädesuttömning genom masturbering är acceptabelt för de flesta män och pojkar som kommit i puberteten. Det är också den metod som av allt att döma ger de bästa förutsättningarna för spermier. Patienten kan behöva lämna ett eller flera ejakulat beroende på spermieantal och kvalitet. Ett ejakulat räcker oftast till att dela i flera nedfrysningsportioner (strån/rör). Det är väsentligt att – så långt det är möjligt – sträva efter att frysa ned tillräckligt många portioner för att möjliggöra flera framtida fertilitetsbehandlingar.

Tillvaratagande och analys av spermier bör utföras enligt aktuella rekommendationer från WHO (World Health Organization) och ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology)^{42,43,44,45}. Om patienten på grund av sjukdomen inte kan komma till laboratoriet eller har svårighet att masturbera vid laboratoriet kan det även göras hemma eller på vårdavdelningen. Spermaprovet ska skyddas mot nedkylning och levereras till laboratoriet så snart som möjligt. Processen regleras i dokument som den ansvariga vävnadsinrättningen upprättar.

Vibratorstimulering

Om pojken inte kan ejakulera genom masturbering kan stimulering med vibrator bli aktuell. Detta kan kombineras med läkemedel för erektion i de fall erektion är svår att erhålla. Vid

⁴² ESHRE/NAFA (2002). Manual on basic semen analysis (ESHRE Monographs #2). Oxford University Press.

⁴³ World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition. 2010. ISBN: 978 92 4 154778 9.

⁴⁴ Magli MC et al. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories. Hum Reprod. 2008;23(6):1253–62.

⁴⁵ Barratt CL et al. ESHRE special interest group for andrology basic semen analysis course: a continued focus on accuracy, quality, efficiency and clinical relevance. Hum Reprod. 2011;26(12):3207–12.



vibrationsstimulering av strängen under ollonet kan fullständig emissionsreflex (tömning av spermier och sekret i urinrör) utlösas som följs av ejakulation⁴⁶.

Spermier från bitestikel eller testikel

Om ejakulatet från en pubertal pojke/ung man, med **hög eller mycket hög risk** för behandlingsinducerad infertilitet, inte innehåller spermier kan följande alternativ för att erhålla spermier för en eventuell framtida provrörsbehandling vara möjliga⁴⁷:

- Perkutan epididymal spermie aspiration (PESA). Uthämtande (aspiration) av spermier från bitestiklar med nål som förs in via huden. Denna metod är endast användbar vid normalstora testiklar och vid normal spermieproduktion. Kan användas vid svårighet med ejakulation eller vid s.k. obstruktiv azoospermi. Metoden kan dock ge framtida ärrbildning och eventuell påverkan på passagen i bitestikeln.
- Perkutan testikulär spermieaspiration (TESA= testicular sperm aspiration). Spermieproducerande tubuli sugas ut via en fin nål. Denna metod fungerar normalt alltid vid obstruktiv azoospermi (se ovan) men kan också fungera i fall där spermiebildningen är kraftigt nedsatt (non-obstruktiv azoospermi). Vävnad från olika delar av testikeln måste då aspireras för att optimera chansen att hitta spermieproducerande områden.
- Perkutan nålbiopsi i testikel (t.ex. Biopince). Större mängd testikelvävnad utvinns via ett biopsiinstrument. Metoden fungerar på samma sätt som vid TESA och flera biopsier rekommenderas för bäst resultat. Metoden rekommenderas inte på små testiklar.
- Öppen testikelbiopsi, testikulär spermie extraktion (TESE= testicular sperm extraction). Vid öppen testikelbiopsi kan eventuella blödningar kontrolleras bättre och metoden fungerar bättre för små testiklar. Anses som vanligaste metoden för denna patientgrupp. Metoden är mer invasiv jämfört med nålaspirationer men ger mer vävnad för undersökning och nedfrysning.
- Öppen biopsi kan även utföras med användning av operationsmikroskop alternativt med lupp för att särskilt identifiera och ta ut de områden med gångar som innehåller spermier. Öppen biopsi ger bäst förutsättningar att återfinna spermier vid misstanke om påverkad spermieproduktion. Med denna metod tar man ut mindre mängd testikelvävnad, blödningsrisken är liten och metoden tycks ge minst postoperativa biverkningar. Detta tillvägagångssätt kräver dock en läkare med speciell kompetens.

Beredning av spermier inför nedfrysning

Efter analys blandas spermaprov eller spermielösning med frysskyddande substans. Dessa minskar spermiernas vatteninnehåll och förhindrar att stora och spermieskadande iskristaller bildas. Frysskyddsmedel har hög koncentration av partiklar och tillsätts ytterst långsamt till spermielösningen för att undvika att spermierna dödas av s.k. hyperosmolär chock. Vanligast förekommande frysskyddsmedel är glycerol.

Frysning av spermier

⁴⁶ Müller et al. Cryopreservation of semen from pubertal boys with cancer. Med Pediatr Oncol. 2000;34(3):191-4.

⁴⁷ Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. Hum Reprod Update. 2007;13(6):539-49.



Frysning av spermier genomförs endast i de fall där rörliga spermier påvisats vid spermanalysen.

Frysning av spermier kan ske med olika tekniker:

- Långsam programmerad frysning innebär att frysningen sker med hjälp av datorstödda frysprogram. Olika kliniker använder olika kommersiella fryssystem och olika program.
- Långsam icke-programmerad frysning innebär att strån med spermier utsätts stegvis för sjunkande temperaturer i t.ex. kylskåp och sedan vanlig frys innan de slutligen sänks ned i flytande kväve (-196°C).
- Snabb frysning – vitrifiering. Enstaka, få eller fler spermier kan även snabbfrysas. Dessa metoder behöver vidareutvecklas och förfinas.

Spermieöverlevnad efter frysning varierar, både mellan olika män och mellan olika spermaprover från samma man; orsakerna till detta är inte kända (se utveckling).

Förvaring av spermier

Spermier ska förvaras i flytande kväve (-196°C) eller i gasfas över flytande kväve. Temperatur vid förvaring skall alltid vara lägre (kallare) än -135°C. Vid ca -135°C uppstår vattenkristaller i den frysta vävnaden vilket kan ge mekaniska skador på exempelvis cellmembran och spermiernas arvsmassa.

I slutna system, till exempel i s.k. säkerhetsstrån, utgör varje strå en försluten enhet. Om förseglingen är korrekt utförd kan eventuell smitta inte överföras mellan proverna och förseglade strån kan förvaras i flytande kväve. I ampuller med skruvkork och andra helt öppna system skulle föroreningar och smittämnen i flytande kväve kunna överföras. Sådana ampuller och öppna system bör därför inte förvaras i flytande kväve utan förvaras i kontrollerbar gasfas ovan flytande kväve.

Användning av spermier

Inför användning tinas strån med spermier, vanligen vid rumstemperatur eller i 37°C vattenbad. För att uppnå optimal spermiefunktion ska upptiningshastighet anpassas till nedfrysningshastighet. Frysskyddsmedel skall tvättas bort innan användning. Framtida behandling förväntas ske som vid assisterad befruktning med ICSI.

Metoder att utveckla

Testikelvävnad

Idag finns inte metoder för att utmogna spermier från prepubertal testikelvävnad för fertilitetsbehandling. Inom ramen för vetenskapliga studier kan frysförvaring göras av testikelvävnad från prepubertala pojkar med mycket hög risk för infertilitet. Tillvaratagande av testikelbiopsi och forskning bör samordnas i vetenskapliga studier som är godkända av etikprövningsnämnd (EPN). I djurförsök har man lyckats med transplantation av testikelvävnad som resulterat i produktion av levande spermier⁴⁸. I flera djurförsök har man lyckats utmogna spermier från könsstamceller.⁴⁹

⁴⁸ Jahnukainen K et al. Autologous ectopic grafting of cryopreserved testicular tissue preserves the fertility of prepubescent monkeys that receive sterilizing cytotoxic therapy. Cancer Res.2012;72(20):5174-8.

⁴⁹ Yokonishi T et al. Offspring production with sperm grown in vitro from cryopreserved testis tissues. Nat Commun. 2014;5:4320.



Tillvaratagande av testikelvävnad

Ingreppet ska utföras av läkare med erfarenhet inom denna teknik och optimalt i samband med annat ingrepp som kräver narkos såsom annan operation eller i samband med operativt införande av djup venös kateter. Hos pojkar med små testiklar tas maximalt en tredjedel av ena testikeln vid en öppen biopsi. En testikel lämnas orörd för eventuell framtida endogen spermieproduktion. Detta kan ske spontant eller efter eventuell framtida återtransplantation av könscellsstamceller eller testikelvävnad. Innan återtransplantation måste metodik utvecklas för att säkerställa att transplanterat inte innehåller tumörceller och det därmed inte finns risk för att återfå tumörsjukdomen på detta sätt.

Även en hel testikel kan tillvaratas (unilateral orkidektomi) om det finns stor risk för att behandlingen skall ge framtida förtvining av testikeln (testikelatrofi).

Beredning av testikelvävnad inför nedfrysning

Testikelvävnad delas i små bitar. En liten bit av testikelvävnaden sänds för undersökning med frågeställning om spermiebildning och förekomst av cancertyper.

Frysning av testikelvävnad

Överlevande testikelceller kan erhållas med nuvarande metodik för långsam programmerad frysning⁵⁰ av testikelvävnad.

Spermier

Utveckla alternativa frysmetoder

Det finns behov av att utveckla alternativa frysmetoder för att optimera spermieöverlevnad efter spermiefrysning från pojkar och män. Metoderna behöver anpassas efter individen och det enskilda provets egenskaper.

Utveckla snabbfrysning av enstaka spermier

Nuvarande metoder för beredning och frysning av spermier är ej anpassade till det förhållande att man ibland finner enbart enstaka spermier. Proverna fryses vanligen i enheter mellan 200 µl och 1 ml. Det svårt och tidsödande att återfinna enstaka spermier som frysts i dessa volymer. Därför bör metodik med snabbfrysning (vitriifiering och eventuellt frystorkning) av enstaka spermier i mikrovolymer från ejakulat eller från bitestikel eller testikel utvecklas.

Frystorka spermier

Spermier från mus och människa har frystorkas utan att skador på kromosomer och/eller DNA har kunnat påvisas. Frystorkade muspermier har även resulterat i embryonalutveckling.^{51,52}

⁵⁰ Keros V et al. Methods of cryopreservation of testicular tissue with viable spermatogonia in pre-pubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment. Hum Reprod. 2007; 22(5): 1384-95.

⁵¹ Gianaroli L et al. DNA integrity is maintained after freeze-drying of human spermatozoa. Fertil Steril. 2012; 97(5):1067-1073.

⁵² Kusakabe et al. Mouse and human spermatozoa can be freeze-dried without damaging their chromosomes. Hum Reprod. 2008;23(2):233-9.