

Mandlig infertilitet

Loa Nordkap¹, Elisabeth Carlsen², Jens Fedder³ & Niels Jørgensen¹

STATUSARTIKEL

1) Afdelingen for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet
2) Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet
3) Fertilitetsklinikken, Odense Universitets-hospital

Mere end 8% af en fødselsårgang er resultatet af fertilitetsbehandling [1], og halvdelen af behandlingerne bliver givet pga. nedsat sædkvalitet [2]. Der findes mange årsager til nedsat sædkvalitet (Tabel 1), men i halvdelen af tilfældene kan der ikke påvises en specifik årsag trods udredning [3].

Begrebet infertilitet anvendes om par, som har forsøgt at opnå graviditet uden succes i mindst et år, og ud fra en klinisk betragtning er der indikation for udredning af disse par [4]. Infertile mænd bør udredes, da nedsat sædkvalitet kan være et symptom på underliggende sygdom, f.eks. hypofysesygdom, genetisk sygdom eller testikelkræft. I nogle tilfælde påvises årsager, som kan behandles, og sædkvaliteten kan derved potentielt bedres eller normaliseres.

BAGGRUND

Retrospektive studier har vist, at spermatozokonzentrationen er aftaget betydeligt gennem mere end 50 år [5, 6]. I danske undersøgelser, som er udført systematisk siden 1996, har man påvist, at unge mænd i dag har væsentligt lavere sædkvalitet end tidligere generationer [7]. Det ser dog ud til, at niveauet har stabiliseret sig på et relativt lavere niveau [8]. En ikkeoptimal sædkvalitet betyder ikke nødvendigvis, at der er behov for fertilitetsbehandling, men man må forvente, at det vil tage længere tid for et par at opnå graviditet, når mandens sædkvalitet er nedsat. I dag forventes 10-15% af unge danske mænd at få behov for fertilitetsbehandling, og hos yderligere 25% må parret forvente en forlænget ventetid til graviditet [7].



TABEL 1

Årsager til mandlig infertilitet. Enkelte sygdomme eller tilstande kan placeres under flere hovedgrupper; således kan hæmokromatose og cystisk fibrose-genmutationer også placeres under genetiske faktorer.

Hovedgrupper	Subgrupper
<i>Ophævet eller hæmmet spermatogenese</i> Hypothalamus- eller hypofysedysfunktion	Hypofyseadenomer/tumorer Hæmotokromatose
Testikulært dysgenesesyndrom	Hæmmet spermatogenese <i>Spermatogenic arrest</i> Retentio testis Carcinoma in situ-testis Cancer testis
Genetiske faktorer	Klinefelters syndrom Autosomale translokationer Androgen receptor-genmutationer Mikrodeletioner på Y-kromosomet Kallmanns syndrom
Erhvervede årsager	Traumer Orkitis
Eksogene faktorer	Medikamentelle (f.eks. cytostatika, klorokinofat, anabole steroider) Stråling
<i>Obstruktion</i>	
Sequelae af epididymitis	Klamydia, gonore eller andre urogenitale infektioner
Sequelae af tidligere operationer	Vasektomi, rekonstruktive indgreb, operationer i det lille bækken
Kongenit aplasi af fraførende sædveje	Cystisk fibrose eller cystisk fibrose-genmutationer
Embryologisk årsag	Utriculuscyste
<i>Ejakulationsforstyrrelser</i>	
Retrograd ejakulation	Neuropati bl.a. ved diabetes Sequelae af operationer på blærehalsen og det lille bækken i øvrigt
Anejakulation	Neuropati
<i>Andre årsager</i>	
Varicocele	
Immunologiske	Dannelse af antistoffer efter tidligere infektioner, traumer eller operationer

WHO anvender i dag nedre referencegrænser for sædcellekonzentrationen på 15 mio./ml, andelen af morfologisk normale (normalt modnede) celler på 4% og andelen af motile celler på 40% (Tabel 2) [8]. I flere studier har man dog påvist, at en mands fertilitetspotentiale mindskes, allerede når sædcellekonzentrationen ligger under 40-50 mio./ml, og andelen af morfologisk normale celler ligger under 9% [7]. En pragmatisk fortolkning af WHO's grænser er, at hvis en mands sædkvalitet er under referencegrænserne, er sandsynligheden for, at hans partner opnår graviditet ved naturligt samliv i løbet af et år, beskedent.

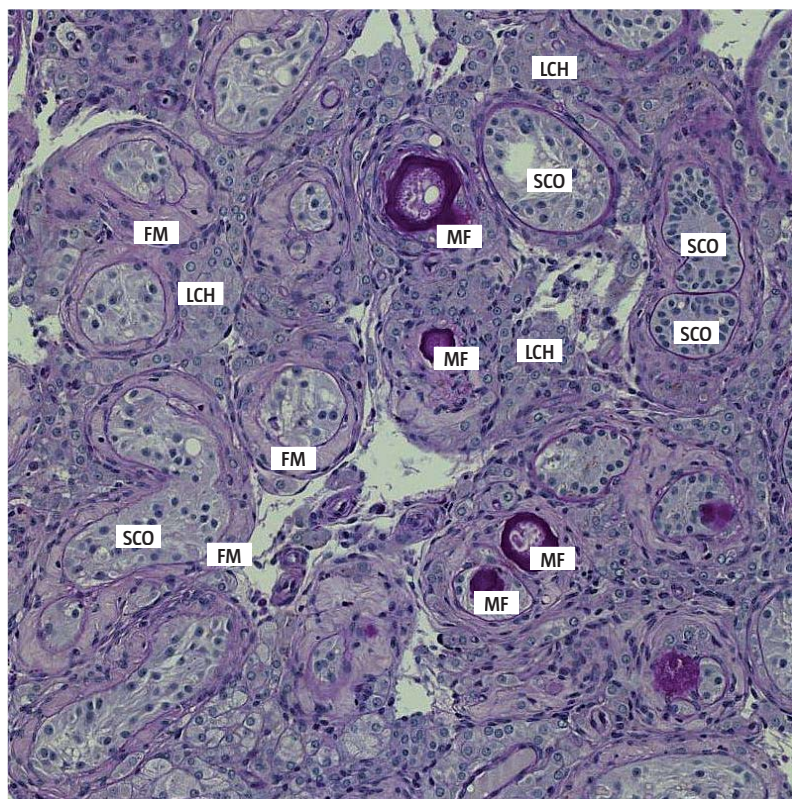
Forekomsten af testikkelkræft, som er en af de hyppigste kræftformer hos yngre mænd, er steget markant i de fleste vestlige lande, om end der eksisterer store geografiske forskelle [9]. Forekomsten af medfødte genitale misdannelser som kryptorkisme og hypospadi menes ligeledes at være blevet hyppigere [9].

Ændringerne i sædkvaliteten samt forekomsten af testikkelkræft, kryptorkisme og hypospadi har ledt til hypotesen om en mulig sammenhæng, kaldet testikulært dysgenese-syndromet (TDS) [10]. Ifølge hypotesen resulterer en dysgenese af testiklerne tidligt i fostertilværelsen i en risiko for medfødt kryptorkisme og hypospadi samt nedsat sædkvalitet og testikkelkræft senere i livet [10]. I testisvæv fra patienter med oplagt klinisk TDS kan der påvises karakteristiske »dysgenetiske« histologiske forandringer, f.eks. mikroforkalkninger i vævet (Figur 1) [11].

TDS dækker over alle sværhedsgrader. I de lette og mest almindelige tilfælde er kun sædkvaliteten påvirket i let grad, mens patienterne med de mere alvorlige tilfælde af TDS har alle fire symptomer. De enkelte symptomer er risikofaktorer for hinanden; således har en patient med kryptorkisme en øget risiko for senere at få testikkelkræft eller at have nedsat sædkvalitet. TDS er sandsynligvis en multifaktoriel sygdom. De periodiske ændringer i forekomsten af de

FIGUR 1

Histologiske forandringer i en testisbiopsi fra en patient med testikulært dysgenese-syndrom. Der ses Leydigcellehyperplasi (LCH), Sertoli cell only-tubuli (SCO), fortykkede basalmembraner (FM) og mikroforkalkninger (MF). I dette snit ses ingen tubuli med normal spermatogenese.



fire sygdomsenheder er sket over en så kort periode, at miljømæssige eller livsstilfaktorer må spille en afgørende rolle [9]. Hormonforstyrrende stoffer menes at spille en væsentlig ætiologisk rolle for TDS via en skadelig antiandrogen eller østrogenlignende effekt på de føtale testikler [12]. Flere livsstilsfaktorer er vist at kunne påvirke testiklernes funktion ved eksposition i fostertilværelsen eller i voksenlivet; bl.a. maternel rygning under graviditeten [13] samt koffein- og colaindtagelse, kronisk højt alkoholindtag samt psykologisk stress hos voksne mænd [14-16].

TDS forklarer sandsynligvis en betydelig del af, hvad der traditionelt betegnes som idiopatisk nedsat sædkvalitet. Der findes dog en række andre, relativt hyppige årsager til mandlig infertilitet (Tabel 1). Azoospermi, dvs. totalt fravær af sædceller i ejakulatet, kan beskrives som enten obstruktiv eller nonobstruktiv. I den obstruktive form er problemet aflukning af eller manglende fraførende sædveje, mens der ved den nonobstruktive form ikke foreligger passagehindring (Figur 1). Hos 10-15% af mænd med azoospermi findes karyotypeafvigelse, f.eks. Klinefelters



TABEL 2

WHO's referencegrænser for sædparametre. Bemærk, at disse grænser ikke må betragtes som normalgrænser, idet flere studier har vist, at en mands fertilitetspotentiale mindskes allerede ved højere niveauer (se tekst) [8].

Parameter	WHO-reference-niveau
Sædvolumen	> 1,5 ml
Total spermatozoantal	> 39 × 10 ⁶
Spermatozokonzentration	> 15 × 10 ⁶ /ml
Relativt antal motile spermatozoer	> 40%
Morfologisk normale spermatozoer	> 4%
pH	≥ 7,2
Leukocytter	< 1 × 10 ⁶ /ml

syndrom (47,XXY), hos andre 5-10% en deletion/mikrodeletion af Y-kromosomet eller hos 10-15% en mutation i genet, der koder for cystisk fibrose (CFTR-genet) [3,17, 18]. Azoospermi kan også skyldes hypogonadotrop hypogonadisme, urogenital infektion, utriculuscyste i prostata eller kemoterapi [3, 19].

Langt de fleste af ovennævnte faktorer kan dog medføre nedsat sædkvalitet i varierende grad og langtfra altid azoospermi.

UDREDNING HOS PRAKTISERENDE LÆGE

Sædundersøgelse

Initialt foretages der en sædundersøgelse. Det anbefales, at der går 3-7 døgn siden sidste sædudløsning, idet både sædvolumen og spermatozokonzentration øges med abstinensiden op til 3-4 døgn [18]. Ejakulatets udseende, konsistens, volumen, spermatozokonzentration, -motilitet og -morfologi vurderes. Også niveauet af rundceller, specielt leukocytter, vurderes. Leukocytospermi (> 1 mio. leukocytter/ml) skyldes enten infektion eller et stort behov for fagocytose af abnorme spermatozoer [20]. Er sædkvaliteten ikke normal, foretages der en ny sædanalyse efter ca. tre måneder for at reducere effekten af midlertidige, negative påvirkninger af spermatogenesisen, f.eks. febrile episoder [21].

Anamnese og klinisk undersøgelse

Viser sædprøven nedsat kvalitet, optages der andrologisk anamnese og foretages klinisk undersøgelse. Anamnesen skal fokusere på kryptorkisme, tidligere genitale infektioner eller operationer samt livsstilsfaktorer eller medicinindtagelse, der kan have skadelige effekter.

FIGUR 2

Praders orkidometer er et sæt af plastik- eller træmodeller af testikler i størrelsen 1-25 ml eller mere. De anvendes til måling af testiklernes volumen.



Ved den objektive undersøgelse vurderes kropsproportioner og viriliseringsgrad. Mammae vurderes for gynækomasti. Penis vurderes for hypospadi, og testiklernes størrelse, konsistens og beliggenhed undersøges. Testiklerne er normalt beliggende lavt i scrotum, er fast-elastiske i konsistens, og middelstørrelsen er ca. 20 ml (Figur 2). Testisvolumenet bestemmes overvejende af spermatogenesisen. Fortykkelse af epididymides kan give mistanke om partiel obstruktion af frøførende sædveje. Forekomsten af varicocele vurderes palpatorisk med patienten i stående stilling. Hos mænd med azoospermi bør man undersøge, om vas deferens kan palperes, idet årsagen kan være mangelfuld udvikling af sædvejene som følge af en mutation i genet for CFTR [18].

Ud fra sædundersøgelse, anamnese og klinisk undersøgelse besluttet det, om manden skal gennemgå yderligere udredning hos en andrologisk erfaren læge. En del par, hvor mændene har let nedsat sædkvalitet, kan dog henvises direkte til fertilitetsbehandling, oftest i form af intrauterin insemination.

Følgende faktorer bevirker, at mændene skal henvises til udredning hos en læge med andrologisk erfaring:

- Spermatozokonzentration under 5 mio./ml eller sæd, der kun er egnet til mikroinsemination.
- Et af WHO-kriterierne for normal sædkvalitet er af lav værdi, og der findes tidligere eller aktuel kryptorkisme, hypospadi, testiscancer, ejakulationsforstyrrelser, nedsat testosteronniveau, kendt kromosomafvigelse eller tidligere kemoterapeutisk behandling.
- Et af WHO-kriterierne for normal sædkvalitet er af lav værdi, og der findes atrofiske testes, manglende vasa deferentia, fortykkelse af epididymides eller andre abnormiteter.
- Infertilitet og samtidig forekomst af gynækomasti eller seksuel dysfunktion (uafhængigt af sædkvaliteten).

UDREDNING HOS LÆGE MED ANDROLOGISK ERFARING

Udredningen skal sikre den rette diagnose og udelukke alvorlige sygdomme, hvorefter der skal iværksættes mulig fertilitetsfremmende behandling. Anamnesen suppleres, der foretages ultralydskanning af scrotum og i visse tilfælde transrektal ultralydskanning af prostata og sædblærer, og testiklernes størrelse og ekkomønster vurderes. Små forkalkninger eller et meget uregelmæssigt ekkomønster kan være et tegn på forstadier til testikkelkræft, som skal undersøges med bilateral testisbiopsi. I biopsierne kan man samtidig vurdere spermatogenesisen og evt. kryopræservere sædceller til brug ved fertilitetsbehandling.

Hos de fleste mænd med idiopatisk nonobstruktiv azoospermi bør man ligeledes foretage bilaterale testisbiopsier for at udelukke carcinoma in situ (CIS)-forandringer.

Der foretages fornyede sædanalyser og blodprøver til vurdering af spermatogenesisen (Tabel 3) [18]. Ud fra niveauet af LH (luteiniserende hormon, der stimulerer Leydigcellerne) vurderes om en eventuel testosteronmangel er hypo- eller hypergonadotrop. Ved stærkt nedsat sædkvalitet bestemmes karyotypen for at påvise kønskromosomabnormiteter, balance-rede translokationer eller mikrodeletioner på Y-kromosomet. Hvis der er en deletion på Y-kromosomet, vil denne nedarves til sønner, og patienten informeres om dette. Klinefelters syndrom (oftest 47,XXY) er karakteriseret ved azoospermi, meget små testikler, gynækomasti, øget længdevækst med eunukoide kropsproportioner, normal eller subnormal intellektuel udvikling samt en hormonprofil med forhøjede værdier af follikelstimulerende hormon (FSH) og LH, umålelig lav inhibin B-koncentration samt et nedsat eller lavt-normalt testosteronniveau. Ved azoospermi og mistanke om mangelfuld udvikling af vasa deferentia foretages der undersøgelse for CFTR-mutationer [18, 19]. Homozygote for CFTR-mutation har cystisk fibrose, mens heterozygote bærere anses for at være raske, bortset fra at vasa deferentia ofte ikke er udviklet normalt. Påvises der en CFTR-mutation, bør kvinden ligeledes undersøges for CFTR-mutationer. Mænd med kromosomanomalier skal have kontrolleret LH- og testosteronniveauet.

Mænd, der har diabetes, kan have problemer med at præstere et ejakulat, idet sæden passerer til urinblæren (retrograd ejakulation). Denne diagnose stilles ved påvisning af en signifikant mængde spermatozoer i en urinprøve, der opsamles umiddelbart efter »ejakulationen«.

NYERE DIAGNOSTISKE TEST

Resultaterne af flere undersøgelser tyder på, at der med alderen sker ændringer i sædcellernes DNA med øget fragmentering og større risiko for DNA-skader til følge. Også hos mænd med stærkt nedsat sædkvalitet er der påvist en øget forekomst af DNA-fragmenteringer. Specielle flowcytometriske undersøgelser til vurdering af sædcellernes DNA har været fremme i flere år, men undersøgelse plads i klinikken er ikke endeligt dokumenteret.

En ny, noninvasiv metode til detektion af CIS-celler hos mænd med forstadier til testikelcancer har vist en ikke ubetydelig grad af falsk negative resultater, hvorimod påvisning af CIS-lignende celler har en mere end 50% positiv prædiktiv værdi.

Andre nyere metoder til vurdering af hhv. sper-



TABEL 3

Kønshormoner hos patienter med primær testisdefekt, hypofysedysfunktion eller obstruktion.

	Follikelstimulerende hormon-niveau	Inhibin B-niveau	Spermatozoantal
Primær testisdefekt	Forhøjet	Nedsat	Nedsat/azoospermi
Hypofysedysfunktion	Nedsat/lav normal	Nedsat	Nedsat/azoospermi
Obstruktion	Normal	Normal	Azoospermi

matozoers evne til at kapacitere og sædcellers motilitet anvendes ikke rutinemæssigt i klinikken i dag.

BEHANDLING AF MANDLIG INFERTILITET

Medmindre der påvises en klar ætiologisk årsag, sigter behandlingen på at eliminere skadelige livsstils- og miljømæssige faktorer. Det er vigtigt at informere om, at nedsat sædkvalitet i mange tilfælde ikke er ensbetydende med sterilitet, men det må dog forventes at medføre, at det vil tage længere tid for partneren at opnå graviditet. Eventuelt misbrug af anabole steroider stoppes, og koffein-, alkohol-, cola- og tobaksforbrug reduceres. Ingen randomiserede kliniske undersøgelser har sikkert dokumentet effekten af kosttilskud, vitaminer og antioxidanter. Antiøstrogene præparater og aromatasehæmmere er ikke vist at kunne bedre sædkvaliteten [22].

Spermatogenesisen hos mænd med hypogonadotrop hypogonadisme kan ofte stimuleres med gonadotropinlignende præparater (FSH og humant choriogonadotropin), hvilket er en specialistopgave. Hovedparten af patienter med Klinefelters syndrom skal have testosteronbehandling.

Behandling med imipramin i lav dosis gennem nogle dage kan hos nogle mænd med diabetes og retrograd ejakulation medføre antegrad ejakulation.



FAKTABOKS

Mere end 8% af en fødselsårgang er i dag resultatet af fertilitetsbehandling; ca. halvdelen af behandlingerne skyldes nedsat sædkvalitet hos manden.

Der er indikation for udredning af par, som har forsøgt at opnå graviditet uden succes i mindst et år.

Udredningen af mandlig infertilitet begynder hos den praktiserende læge med sædundersøgelse, anamneseoptagelse og en enkel klinisk undersøgelse. På baggrund heraf tages stilling til, om der er indikation for udredning på højt specialiseret niveau.

Nedsat sædkvalitet kan være et symptom på anden underliggende sygdom, f.eks. hypofysesygdom, genetisk sygdom eller testikelkræft. I nogle tilfælde påvises der årsager, som kan behandles og potentielt bedre sædkvaliteten.

Behandlingseffekten er oftest kun temporær, hvorfor der bør foretages nedfrysning af sæd, mens behandlingen har effekt.

Varicocele findes hos 10-15% af alle mænd, men hyppigere hos infertile end hos fertile [23]. Effekten af varicocelektomi for sædkvaliteten er omdiskuteret, men det anbefales ofte, at mænd med et stort varicocele (grad 2-3) og stærkt nedsat sædkvalitet tilbydes operation [24].

Ved obstruktiv azoospermi som følge af vaskotomi kan vasovasotomi tilbydes. De bedste resultater opnås efter mindre end otte års sterilisation.

Hos mænd med obstruktiv azoospermi kan der udtages spermatozoer fra testikel eller bitestikel til mikroinsemination i oocytter, der er udtaget fra kvinden [25]. Dette kan i nogle tilfælde også foretages hos mænd med nonobstruktiv azoospermi, hvis der i testisbiopsier er vist en vis grad af spermatogenese. For patienter med ophævet spermatogenese vil behandlingen være intrauterin insemination med donorsæd, om end man forestiller sig, at »egne spermatozoer« i fremtiden muligvis vil kunne fremstilles fra stamceller, som er produceret af kropsceller [26].

KORRESPONDANCE: Niels Jørgensen, Afdelingen for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: Niels.Joergensen@regionh.dk

ANTAGET: 11. september 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen. Fertilitetsbehandlinger 2010. www.sst.dk/publ/Publ2012/DAF/IVF/Fertilitetsbeh2010total.pdf
2. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4177-88.
3. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:271-85.
4. Udredning hos speciallæge ved mandlig infertilitet. Kliniske guidelines. København: Dansk Fertilitetselskab, 2008.

5. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992;305:609-13.
6. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? *Environ Health Perspect* 1997;105:1228-32.
7. Jørgensen N, Joensen UN, Jensen TK et al. Human semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. *BMJ Open* 2012;2:e000990 doi:10.1136.
8. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5. udg. Geneva: WHO, 2010.
9. Nordkap L, Joensen UN, Blomberg JM et al. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Mol Cell Endocrinol* 2012;355:221-30.
10. Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-8.
11. Hoei-Hansen CE, Holm M, Rajpert-De ME et al. Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. *J Pathol* 2003;200:370-4.
12. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996;104(suppl 4):741-803.
13. Jensen TK, Jørgensen N, Punab M et al. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol* 2004;159:49-58.
14. Jensen TK, Swan SH, Skakkebaek NE et al. Caffeine intake and semen quality in a population of 2,554 young Danish men. *Am J Epidemiol* 2010;171:883-91.
15. Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril* 2005;84:919-24.
16. Gollenberg AL, Liu F, Brazil C et al. Semen quality in fertile men in relation to psychosocial stress. *Fertil Steril* 2010;93:1104-11.
17. Fedder J, Cruger D, Østergaard B et al. Etiology of azoospermia in 100 consecutive nonvasectomized men. *Fertil Steril* 2004;82:1463-5.
18. Carlsen E, Swan SH, Petersen JH et al. Longitudinal changes in semen parameters in young Danish men from the Copenhagen area. *Hum Reprod* 2005;20:942-9.
19. Fedder J. History of cryptorchidism and ejaculate volume as simple predictors for the presence of testicular sperm. *Syst Biol Reprod Med* 2011;57:154-61.
20. Fedder J. Nonsperm cells in human semen: with special reference to seminal leukocytes and their possible influence on fertility. *Arch Androl* 1996;36:41-65.
21. Carlsen E, Andersson AM, Petersen JH et al. History of febrile illness and variation in semen quality. *Hum Reprod* 2003;18:2089-92.
22. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *Int J Androl* 1992;15:299-307.
23. Fode M, Sønksen J, Mikines KJ et al. Mikrokirurgisk varicoceleoperation: en retrospektiv opgørelse af danske resultater. *Ugeskr Læger* 2009;171:3421-4.
24. Will MA, Swain J, Fode M et al. The great debate: varicocele treatment and impact on fertility. *Fertil Steril* 2011;95:841-52.
25. Fedder J, Gabrielsen A, Humaidan P et al. Malformation rate and sex ratio in 412 children conceived with epididymal or testicular sperm. *Hum Reprod* 2007;22:1080-5.
26. Kjartansdottir KR, Gabrielsen A, Reda A et al. Differentiation of stem cells upon deprivation of exogenous FGF2: a general approach to study spontaneous differentiation of hESCs in vitro. *Syst Biol Reprod Med* 2012; 18. jun (epub ahead of print).

Årsager, udredning og behandling af abortus habitualis

Elisabeth Clare Larsen¹ & Ole Bjarne Christiansen^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet
2) Fertilitetsklinikken, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus

Abortus habitualis (AH) defineres som tre på hinanden følgende ufrivillige graviditetstab fra uterus, før fosteret er levedygtigt – dvs. før uge 22 + 0 [1]. Klinisk inddeles AH i tre former: 1) primær AH, hvor kvinden udelukkende har haft aborter, 2) sekundær AH, hvor kvinden efter en fødsel oplever en række aborter, og 3) gentagne senaborter, hvor kvinden har mindst to på hinanden følgende aborter efter uge 12

+ 0 [1]. Tilhører en patient en af disse tre grupper, bør man udrede for AH. Det kan med fordel foregå som et samarbejde mellem almen praksis, gynækologiske speciallæger og fertilitetsklinikker med særlig interesse for emnet.

Ved journaloptagelse er det af stor vigtighed at få en grundig anamnese, hvad angår klassifikation af graviditetstabsene (graviditetstab som kun er doku-