

plikationer, der ikke krævede behandling eller medførte forlænget indlæggelse.

KONKLUSION

Radikal prostatektomi har været udført som behandling for klinisk lokaliseret PC på Rigshospitalet i 12 år. Indlæggelsestiden er i perioden reduceret signifikant – formentlig som konsekvens af øget erfaring samt optimering af den postoperative pleje, smertebehandling og tidlig mobilisering. Såvel operations-tiden som transfusionsbehovet er faldet signifikant i den opgjorte periode, omend transfusionsbehovet opfattes som for højt i forhold til international standard. Nærværende undersøgelse viser, at RRP kan udføres med minimal mortalitet og acceptabel morbiditet.

KORRESPONDANCE: Martin Andreas Røder, Urologisk Afdeling, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: andreasroder@gmail.com

ANTAGET: 14. september 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Brasso K, Ingeholm P, Iversen P. Radikal prostatektomi. De første 50 konsekutive patienter opereret på Rigshospitalet. Ugeskr Læger 2001;163:5669-73.
2. Walsh PC. 4. Anatomical Retropubic Prostatectomy. I: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED et al, eds. Campbell's Urology. Philadelphia: Saunders, 2002;90:3107-30.
3. Dillioglulugil O, Leibman BD, Leibman NS et al. Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. J Urol 1997;157:1760-7.
4. Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G et al. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. J Natl Cancer Inst 2005;97:1525-32.

5. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol 2004;172:2227-31.
6. Lu-Yao GL, Albertsen P, Warren J et al. Effect of age and surgical approach on complications and short-term mortality after radical prostatectomy – a population-based study. Urology 1999;54:301-7.
7. Mohamad BA, Marszalek M, Brossner C et al. Radical prostatectomy in Austria: a nationwide analysis of 16,524 cases. Eur Urol 2007;51:684-8.
8. Dansk Urologisk Selskab. Prostatacancerbetænkningen, 2005.
9. Brasso K, Ingimarsdottir IJ, Thomassen L et al. Prostatacancer i Danmark 1943-2002. Ugeskr Læger 2007;169:129-32.
10. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. J Urol 2001;166:1729-33.
11. Winkler MH, Gillatt DA. Learning curve and stage migration of a radical retropubic prostatectomy series over a 10-y period. Prostate Cancer Prostatic Dis 2004;7:258-62.
12. Rosser CJ, Kamat AM, Pendleton J et al. Impact of fellowship training on pathologic outcomes and complication rates of radical prostatectomy. Cancer 2006;107:54-9.
13. Ahlering TE, Woo D, Eichel L et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. Urology 2004;63:819-22.
14. Poulakis V, Dillenburg W, Moeckel M et al. Laparoscopic radical prostatectomy: prospective evaluation of the learning curve. Eur Urol 2005;47:167-75.
15. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M et al. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: the University of Leipzig experience of 1,300 cases. World J Urol 2007;25:45-51.
16. Jonler M, Johansen J, Lund L et al. Radikal prostatektomi for lokaliseret prostatacancer udført i center-satellit-samarbejde – kan man det?. Ugeskr Læger 2007;169:1917-21.
17. Gardner TA, Bissonette EA, Petroni GR et al. Surgical and postoperative factors affecting length of hospital stay after radical prostatectomy. Cancer 2000;89:424-30.
18. Judge A, Evans S, Gunnell DJ et al. Patient outcomes and length of hospital stay after radical prostatectomy for prostate cancer: analysis of hospital episodes statistics for England. BJU Int 2007;100:1040-9.
19. Begg CB, Riedel ER, Bach PB et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. N Engl J Med 2002;346:1138-44.
20. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994;152:1850-7.

Assisteret reproduktion ved hiv-infektion

Afdelingslæge Ramune Kazlauskaitė, professor Lars Østergaard, socialrådgiver Tinne Laursen & overlæge Hans Jakob Ingerslev

ORIGINALARTIKEL

Århus Universitetshospital, Skejby, Gynækologisk-Obstetriske Afdeling Y, Fertilitetsklinikken, og Infektionsmedicinsk Afdeling Q

RESUME

INTRODUKTION: For at reducere risikoen for horisontal virus-smitte tilbydes i Danmark kunstig befrugtning til par, hvor den ene er hiv-smittet.

MATERIALE OG METODER: Der blev foretaget en gennemgang på basis af prospektivt indsamlede data af forløbet hos 24 hiv-positive par, som blev henvist med graviditetsønske til Fertilitetsklinikken, Århus Universitetshospital, Skejby, fra september 1999 til og med december 2007.

RESULTATER: Der er i alt opnået 17 graviditeter hos otte af de 18 par, som blev tilbudt behandling: seks ved hjemmeinsemination, ti ved homolog intrauterin insemination, og en af graviditeterne indtrådte spontant. Der er ikke påvist hiv-smitteoverførsel til hverken den raske partner eller til barnet.

KONKLUSION: Resultaterne af vores studie bekræfter, at insemination i forhold til graviditetschance og risiko for smitteover-

førsel er en rimelig førstvalgsbehandling af hiv-smittede, såfremt parret ikke har nedsat fertilitet, der giver indikation for in vitro-fertilisation.

En forholdsvis lang overlevelse med bevaret livskvalitet for hiv-positive [1] gør det naturligt, at en del kvindelige og mandlige hiv-smittede har forventninger om et normalt familieliv med børn. De fleste smittede er i aldersgruppen 25-39 år og er generelt fertile. Det er vurderet, at ca. 240 par i Danmark kunne have et graviditetsønske [2]. Smitterisikoen fra den hiv-positive partner ved et enkelt ubeskyttet heteroseksuelt samleje er skønnet til at være 0,1-0,2% [3]. Risikostørrelsen er afhængig af det aktuelle virusniveau i blodet, men der kan forekomme virus i sæden hos patienter, som opnår

et umåleligt niveau af virus i blodet ved antiretroviral behandling [4]. Ved graviditetsønske er risikoreducerende kunstig befrugtning alternativet til ubeskyttet samleje. I Danmark åbnedes i 2002 mulighed for – under visse forudsætninger – at inseminere par, hvor den ene part er hiv-smittet. Det skete efter vurdering fra Sundhedsstyrelsen [5] på baggrund af et samarbejde mellem Dansk Fertilitetsselskab og Dansk Infektionsmedicinsk Selskab [2] og en efterfølgende rapport fra World Health Organization (WHO) [6]. Nedenfor gennemgås de hidtidige erfaringer af risikoreducerende kunstig befrugtning ved insemination på Fertilitetsklinikken, Århus Universitetshospital, Skejby.

MATERIALE OG METODER

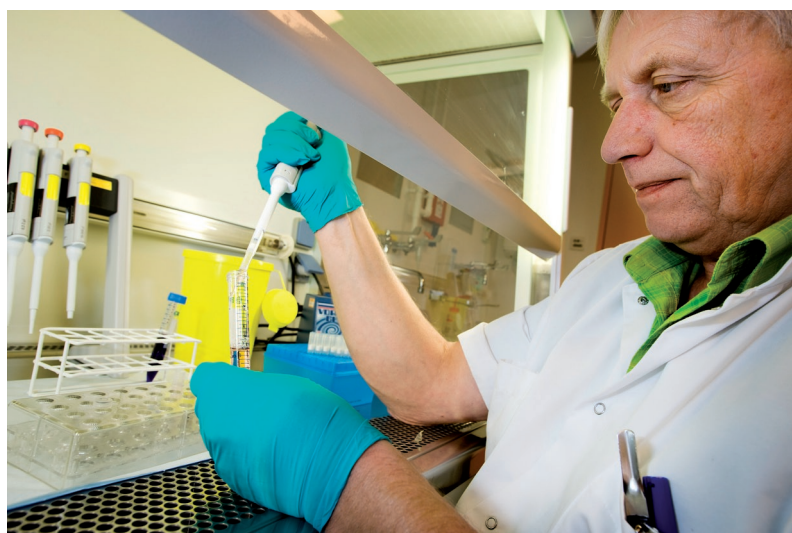
Nærværende opgørelse omfatter 24 hiv-positive par, som blev henvist med graviditetsønske fra september 1999 til og med december 2007. I 13 af parrene var manden hiv-1-seropositiv, i ti tilfælde var det kvinden, og i et tilfælde var både manden og kvinden hiv-1-seropositive.

Parrene blev infektionsmedicinsk udredt i henhold til gældende retningslinjer, dvs. vurderet med hensyn til hiv-status, medicinkomplians, behandlingsdisciplin, helbredsudsigte, overlevelse m.m. og informeret om den risiko, der evt. i det konkrete tilfælde må antages at være forbundet med behandling eller med svangerskab og fødsel (herunder risiko for såvel vertikal som horisontal hiv-smitte). Vejledende frarådes graviditet, hvis *cluster of differentiation 4* (CD4) er < 300 mio/l eller hiv-ribonukleinsyre (hiv-RNA) i plasma er > 1.000 kopier/ml [2].

Fertilitetsmæssigt blev alle mænd udredt med sædanalyse. Kvinder skulle have foretaget hysterosalpingografi (HSG) og S-progesteron i lutealfase. Der blev tilbudt homolog inseminationsbehandling til alle par fraset et, hvor den hiv-smittede mand havde ekstremt dårlig sædkvalitet.

For de par, hvor kvinden var hiv-smittet, anvendte man som førstevalg selvadministreret hjemmeinsemination på ægløsnings tidspunktet. Kvinden blev instrueret i ovulationstest (urin-LH) med kommercielt tilgængelige kit og deponering af mandens sæd i vagina ved hjælp af en sprøjte, der var påsat et afklippet kvindeuretralkateter. Hvis graviditet ikke indtrådte efter ca. seks måneder, blev parret normalt tilbudt homolog intrauterin insemination (IUI-H) på Fertilitetsklinikken. Nogle par skiftede på eget initiativ arbitrært mellem de to behandlingsformer.

Par, hvor manden var hiv-smittet, blev tilbudt IUI-H med den hiv-positive mands vaskede sæd. For at minimere risikoen for flerfoldsgraviditet blev kvinderne i første omgang insemineret i naturlig cyklus (i ca. tre cykli). Såfremt graviditet udeblev, anvendtes



I et forskningslaboratorium på Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Århus Universitetshospital, Skejby, forsker læger, hiv-rådgiver og sygeplejersker i diagnostik og behandling af infektionssygdomme, bl.a. hiv.

på vanlig vis hormonstimulation med clomifencitrat og/eller rekombinant follikelstimulerende hormon eller humant menopause-gonadotropin. Ved præovulatorisk follikel(ler) blev der givet humant choriogonadotropin og insemineret ca. 38 timer senere.

Inden insemination blev sæden oprenset (hvor bevægelige sædceller adskilles fra sædplasmaet og de øvrige bestanddele (f.eks. leukocytter) ved en kombination af gradientcentrifugering og såkaldt opsvømningsteknik (*swim-up*). Efter oprensning blev $\frac{2}{3}$ af suspensionen testet for hiv-1-RNA og proviral DNA ved hjælp af polymerasekædereaktion. Testen udførtes med modificeret Amplicor hiv-1 monitor v1.5 assay (Roche Diagnostisk System, Frankrig). Var testen negativ (detektionsniveau 50 kopier/ml), insemineredes intrauterint med resten af den oprensede sæd ($\frac{1}{3}$ af den oprindelige sædportion). Graviditetstest udførtes 14 dage senere. Den raske partner blev rutinemæssigt hiv-testet efter indtrådt graviditet eller behandlingsafslutning uden graviditet for at sikre, at der ikke var sket smitteoverførsel.

Data præsenteres med middelværdi, frekvens og spændvidde.

RESULTATER

Den gennemsnitlige alder for både hiv-positive kvinder og mænd var 34 år. Den gennemsnitlige sygdomslængde siden diagnose var syv år.

Af de 24 henviste par blev seks afsluttet uden behandling. To par blev afsluttet på grund af manglende behandlingstilbud (på daværende tidspunkt), idet kvinden havde en tubar faktor, som krævede in vitro fertilisation (IVF). Et par fik ikke tilbudt behandling på grund af psykisk sygdom, og endelig var der et par, hvor begge var smittede og derfor ikke kunne tages i behandling efter de gældende retningslinjer


TABEL 1

Graviditeter efter inseminationsbehandling.

	Hiv-positiv	
	mand	kvinde
Henviste, n	13	10 ^a
Par tilbudt behandling, n	9 ^b	9
Kvindes gennemsnitlige alder, år	33	35
Inseminationscykli på Fertilitetsklinikken ^c , n	22	36
Sædcelleantal, mio./cyklus	5,1	14,5
Graviditeter, n	9 ^d	1 (+ 6 efter hjemmeinsemination)
Graviditeter/cyklus, %	40,9	2,7
Fødte børn, n	6	1 (+ 6 efter hjemmeinsemination)
Spontane aborter, n	4	0
Spontane aborter/graviditet, %	44,4	0
Hiv-1-screening af raske kvinder	Negativ	0

a) Desuden henvistes et par, hvor begge var smittet. Dette par blev ikke tilbudt behandling. b) Et af disse par valgte insemination med donorsæd med ej opnået graviditet. c) Antal hjemmeinseminationscykli blev ikke systematisk registreret. d) En af disse var en tvillingegraviditet.

[2]. To af parrene frafaldt behandlingsønsket efter at have været gennem informerende samtaler. Et par valgte insemination med donorsæd.

De hiv-smittedes CD4-T-lymfocytal på henvisningstidspunktet var 612 mio/l (interval: 331-1.543). Alle patienter havde hiv-RNA under detektionsniveau (< 20 kopier/ml). Alle hiv-smittede var i antiretroviral behandling med undtagelse af en hiv-positiv kvinde med meget lavt virusniveau (53 kopier/ml).

Alderen på de inseminerede kvinder var i gennemsnit 33 år. Deres tubae var påvist åbne, men to patienter havde kun en normal æggeleder. En kvinde havde begge æggeledere lukkede og blev derfor henvist til IVF på Rigshospitalet.

I alt 27 oprensede sædprøver fra otte hiv-smittede mænd blev analyseret for hiv-1 ved hjælp af PCR-teknik. PCR-test var negativ for hiv i 22 tilfælde (81,48%), positiv i et tilfælde (3,7%), dvs. at der var fundet hiv-DNA i den oprensede sæd. I fire tilfælde (14,82%) var analysen mislykket. Var virussteden positiv/mislykket, blev insemination ikke udført.

Det gennemsnitlige antal af bevægelige sædceller, som blev anvendt til homolog insemination, var 9,8 mio. (intervaller: 0,9-40 mio.).

Der er i alt opnået 17 graviditeter hos otte af de 18 par, som blev tilbudt behandling: seks ved hjemmeinsemination, ti ved homolog intrauterin insemi-

nation, og en af graviditeterne indtrådte spontant i udredningsperioden. Der er ikke påvist hiv-smitteoverførsel til hverken den raske partner eller til barnet. Alle børn, der fødes af hiv-smittede mødre, følges nøje i 18 måneder for blodprøvekontrol (CD4-T-lymfocytal, hiv-antistoffer, hiv-PCR-undersøgelse) og evt. påvirkninger af hiv-medicinen.

Resultaterne efter inseminationsbehandling er vist i **Tabel 1**.

På nuværende tidspunkt har otte par født i alt 13 børn (tre af parrene har født singleton to gange, et par har fået tre børn ved to fødsler), seks par er afsluttet uden behandling, en patient er henvist til fjernelse af fibrom, fem par er afsluttet efter forgæves inseminationsbehandlinger, et par har selv valgt at stoppe behandling, og et par er henvist til Rigshospitalet med henblik på IVF. Der er fortsat to par i behandling på nuværende tidspunkt.

DISKUSSION

Livstidsprognosen af hiv-1-smittede patienter, der behandles med potent antiretroviral medicin, er nu 15-20 år eller formentlig længere. De danske studier tyder på, at de fleste unge med hiv-infektion kan forvente at overleve i mere end 35 år [7]. Otte ud af ti hiv-smittede kan i dag leve et næsten normalt liv med fremtidsplaner, som for mange naturligt også inkluderer børn. Et behandlingstilbud til de hiv-positive tilgodeser deres ønske om af få børn med minimeret risiko for smitte af den raske partner. Skønsmæssigt kan der på landsplan være tale om ca. 30 hiv-positive par om året, som ønsker risikoreducerende barnløshedsbehandling [2]. Fertilitetsklinikken, Århus Universitetshospital, Skejby, får 3-5 henvisninger årligt på hiv-smittede par til reproduktionsbehandling. Indtil januar 2008 har 41 par, hvor den ene eller begge personer har hiv, søgt rådgivning på Infektionsmedicinsk Afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby, angående tilbud om barnløshedsbehandling. Efter information om alle aspekter af deres særlige situation med hiv-smitte og drøftelse af et evt. behandlingsforløb har kun 24 par bedt om at blive henvist til behandling på Fertilitetsklinikken. Det er således ikke alle hiv-smittede, som efter gennemført rådgivning ønsker hjælp til at få børn.

Så vidt vides findes hiv ikke intracellulært i sædceller, men i sædvæsken (RNA) og som provirus (integreret DNA) i andre celler i sædvæsken, f.eks. epitelceller og leukocytter. Flere sædoprensningmetoder, hvor sædvæsken og leukocytter adskilles fra de bevægelige spermatozoer, kan på den måde fjerne eller minimere hiv i sæden til et ikke detekterbart niveau (< 50 kopier) [2].

Der foreligger internationale erfaringer fra i alt ca. 3.000 IUI-behandlingscykli (ca. 1.000 patienter) med sædvask, hvor der ikke er rapporteret tilfælde af smitteoverførsel til kvinden eller hendes barn [8]. Der er dog for hovedpartens vedkommende ikke tale om regelrette videnskabelige opgørelser. Risikoen for smitte ved kunstig befrugtning må derfor i praksis anses at være meget lille. I princippet må det antages, at risikoen er 0, altså lavere end ved ubeskyttet samleje, hvor risikoen er 1-2 promille. Da der er tale om en alvorlig – potentielt dødelig – sygdom, er en sådan risikoreduktion derfor relevant – om end den kan synes lille. Der findes ikke en samlet dansk opgørelse af, hvor mange hiv-smittede, der hidtil er behandlet. Der er ikke rapporteret smitteoverførsel i Danmark.

I nærværende serie blev 27 oprensede sædprøver fra hiv-positive mænd undersøgt med PCR-teknik. I et tilfælde (3,7%) var der påviselig hiv-virus i sæden efter oprensning, mens svaret i fire tilfælde var inkonklusivt. PCR-testsensitivitet for hiv-1 er 50 kopier pr. ml sædplasma for RNA og 50 kopier pr. mio. celler for DNA. Smitteoverførsel ved en viruskoncentration på dette niveau må antages at være meget lidt sandsynlig. Der var heller ikke i denne lille undersøgelse raske partnere, der blev smittet som følge af behandlingen. De foreliggende resultater og litteraturen støtter således antagelsen om, at IUI i forhold til graviditetschance og risiko for smitteoverførsel er en rimelig førstevalgsbehandling af de hiv-smittede, såfremt parret ikke har nedsat fertilitet, der giver indikation for IVF.

Der var i det nærværende materiale et par, som blev gravide spontant i udredningsperioden, dvs. ved ubeskyttet samleje. Relevansen af et risikoreducerende behandlingstilbud illustreres af dette forhold.

Man har været tøvende over for behandling af par, hvor begge var hiv-smittede [2, 6]. Tiden kan være inde til at tage denne holdning op til diskussion. Disse par er generelt fertile, og det er velkendt, at parrene på grund af det manglende behandlingstilbud fristes til at anvende ubeskyttet samleje med henblik på at opnå spontan graviditet. Der kan i forbindelse med ubeskyttet samleje overføres vira med mutationer, som modtageren hidtil ikke har haft med deraf følgende påvirkning af sygdomsprognosen. På grund af den større viden omkring den forbedrede langtidsprognose for hiv-smittede bør disse par derfor også have tilbudt behandling.

Resultaterne af behandlingstilbuddet er tilfredsstillende, idet otte ud af 15 par, der har afsluttet fertilitetsbehandling har fået barn/børn. Det bør noteres, at hjemmeinsemination er en simpel patientvenlig primærløsning i de tilfælde, hvor kvinden er smittet. Seks af de ni par, hvor kvinden var smittet, opnåede således graviditet ved hjemmeinsemination.

Ikke alle par kan hjælpes ved simpel insemination/behandling, hvilket oftest skyldes komplicerede infertilitetsfaktorer i form af nedsat sædkvalitet, forandringer i æggeledere eller lignende. Det er derfor meget tilfredsstillende, at det nuværende inseminationstilbud for hiv-smittede på Århus Universitetshospital, Skejby, kan suppleres med IVF-behandling, som netop er etableret som tilbud på Rigshospitalet.

KORRESPONDANCE: *Ramune Kazlauskaitė*, Fertilitetsklinikken, Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling Y, Århus Universitetshospital, Skejby, DK-8200 Århus N.

E-mail: ramukazl@rm.dk

ANTAGET: 28. januar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Gilling-Smith C, Smith JR, Semprini AE. HIV and infertility: time to treat. *BMJ* 2001;322:566-7.
2. Humaidan P, Agerholm I, Ingerslev HJ et al. Kunstig befrugtning af HIV-positive – en risikoreducerende behandling. *Ugeskr læger* 2003;165:4632-5.
3. De Vincenzi I. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. *N Engl J Med* 1994;331:341-6.
4. Kalichman SC, Cage M, Barnett T et al. Human immunodeficiency virus in semen and plasma: investigation of sexual transmission risk behavioural correlates. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001;17:1695-703.
5. Sundhedsstyrelsen. Notat af 7. februar 2002 vedrørende hiv og behandling med kunstig befrugtning. København: Sundhedsstyrelsen, 2002.
6. HIV/AIDS treatment and care. Clinical protocols for the WHO European Region. <http://www.euro.who.int/Document/E90840.pdf> (6. februar 2009).
7. Lohse N, Hansen A-B Eg, Pederesen G et al. Levetiden blandt personer med og uden hiv-infektion i Danmark 1995-2005- sekundærinfektion. *Ugeskr læger* 2007;169:26-32.
8. Mark V. Sauer Sperm washing techniques address the fertility needs of HIV-seropositive men: a clinical review. *Reproduc BioMed Online* 2005;10:135-40.