

Ægdonation er forbundet med øget risiko for komplikationer hos den gravide og barnet

Marianne Storgaard¹, Sara Malchau¹, Anne Loft², Elisabeth Larsen² & Anja Pinborg¹

STATUSARTIKEL

1) Fertilitetsklinikken, Gynækologisk/obstetriske Afdeling, Hvidovre Hospital
2) Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2017;179:V11160817

Ægdonation indebærer, at en kvinde (donor) stimuleres med gonadotropiner og får taget æg ud, hvorefter æggene befrugtes med sæd fra manden til den kvinde, som skal modtage æggene (recipienten). Det aldersbetingede fald i kvinders fertilitet skyldes i langt højere grad aldringen af æggene end af livmoderen. Da ægdonorer rekrutteres blandt yngre kvinder, er det derfor en effektiv behandling med høje graviditetsrater. I Europa blev der i 2012 gennemført over 33.000 ægdonationsbehandlinger med en graviditetsrate pr. ægoplægning på 48,4% sammenlignet med en graviditetsrate på 33,8% ved in vitro-fertilisering (IVF) [1].

ÆGDONATION I DANMARK

I perioden 1997-2002 blev der i Danmark udført ca. 150 ægdonationsbehandlinger årligt, hvorefter antallet faldt støt til 82 i 2003 og 35 i 2006 [2]. Forklaringen herpå er primært brugen af mildere hormonstimulation og dermed færre udtagne æg hos en potentiel ægdonor, som på daværende tidspunkt kun kunne være en kvinde, som selv var i fertilitetsbehandling. Dertil kommer en optimering af metoderne til nedfrysning og opthøning af æg, hvorved par, der var i IVF-behandling fik mulighed for at »gemme« befrugtede æg til senere brug. Ved en lovændring i 2007 blev det også tilladt for kvinder, der ikke var i fertilitetsbehandling, at donere æg. Dette medførte, at antallet af ægdonationsbehandlinger steg til ca. 200 om året.

På grund af en vedvarende mangel på æg til donation har der siden oktober 2012 været tre ændringer i love, bekendtgørelser og vejledninger på området. Dels

er loven om anonymitet ophævet, så par med behov for ægdonation selv kan tilvejebringe en ægdonor, dels er honoraret til en ægdonor øget i to tempi, således at en donor pr. 1. juli 2016 kompenseres med 7.000 kr. pr. donation.

Hverken embryodonation (donation af befrugtede æg) eller dobbeltdonation (donation af både æg og sæd) er tilladt i Danmark. Baggrunden herfor er et ønske fra myndighederne om, at mindst en af de kommende forældre skal være genetisk beslægtet med barnet. Enlige kvinder, lesbiske og par, der ikke kan opnå graviditet ved befrugtning med mandens sæd, kan derfor ikke behandles med ægdonation. Embryodonation diskuteres til stadighed, fordi nogle par ikke anvender deres overskydende nedfrosne embryoner inden for den maksimale opbevaringstid på fem år. Selvom Det Ethiske Råd var positivt i forhold til lovliggørelse af embryodonation i en rapport fra juli 2014, blev det ikke tilladt i forbindelse med den seneste ændring af loven. Køb og salg af såvel ubefrugtede som befrugtede æg samt formidling af salg af æg er ulovligt i Danmark [3].

Mange par søger behandling i udlandet, da behovet for æg til ægdonationsbehandling i Danmark er højere end udbuddet. Spanske fertilitetsklinikker, som udfører over 16.000 ægdonationer årligt, er meget efterspurgt [1], men også på fertilitetsklinikker i Belgien, England, Rusland, Tjekkiet og Grækenland udføres der et stort antal ægdonationer. Lovgivningen i disse lande tillader høje honorarer til donorerne, og i nogle lande er donation til enlige og lesbiske også tilladt.

STIMULATIONSBEHANDLINGEN

Gonadotropinstimulation af en ægdonor varer 10-12 dage med daglige injektioner, og målet er at opnå modning af 6-8 æg [4]. Æggene aspireres ultralydvejledt gennem vaginaltoppen og befrugtes med sæd fra recipientens mand. De befrugtede æg kan efter få dages dyrkning i laboratoriet lægges op i recipientens livmoder. Hvis der på den anden dyrkningsdag er flere befrugtede æg (embryoner) af god kvalitet, foretrækker man i dag oftest at dyrke embryonerne videre til den femte dag (blastocyststadiet) for at kunne udvælge det/de befrugtede æg, som har udviklet sig bedst. Er der flere blastocyster af høj kvalitet, kan de nedfryses og anvendes senere [5].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Ægdonation tilbydes par, hvor kvinden ikke har funktionsdygtige æg, og hvor der ikke er andre behandlingsmæssige alternativer end adoption.
- ▶ I Danmark er det kun lovligt at behandle kvinder med ægdonation, før de fylder 46 år. De offentlige klinikker yder kun behandling, indtil kvinden fylder 40 år.
- ▶ I graviditeter efter ægdonation er der øget risiko for præeklampsi, præterm fødsel, lav fødselsvægt, post partum-blødning og kejsersnit.
- ▶ Ægdonationsgraviditeter kræver skærpet overvågning specielt pga. øget risiko for præeklampsi.
- ▶ Flerfoldsgraviditeter ved ægdonation bør undgås.

 **FIGUR 1**

Hvem kan tilbydes ægdonationsbehandling?

Præmatur ovarieinsufficiens
Oocytfaktor erkendt ved tidligere in vitro-fertiliserings-/intracytoplasmatiske sædcelleinjektionsbehandlinger, defineret som kvinder der har fået aspireret oocytter, hvor der enten har været dårlig embryonudvikling eller ikke har været embryoner egnet til transferering, og at dette gør sig gældende, uanset om man fertiliserer med virs sæd eller evt. med donorsæd
Manglende reaktion på ovariel stimulation trods store doser follikelstimulerende hormon - low responders
Tilstande hos kvinden som gør, at ovariel stimulation og/eller aspiration ikke skønnes at være medicinsk forsvarlig
Alvorlig arvelig sygdom hos kvinden, hvor præimplantationsdiagnostik eller prænatal diagnostik ikke er mulig eller ikke ønskes af parret.

Kilde: Dansk Fertilitetsselskab

Timing mellem udviklingen af donorens æg og recipientens endometrium er en udfordring, idet recipientens endometrium skal være »klar« til implantation af embryoet, når donoren har fået taget æg ud. Derfor vælger man i nogle tilfælde at nedfryse ubefrugtede æg umiddelbart efter ægudtagningen, for siden at tømme dem op og befrugte dem med sæd fra recipientens mand. Nedfrysning af ubefrugtede æg er dog vanskeligere og dyrere at udføre end nedfrysning af embryoner, så denne metode anvendes i mindre udstrækning i Danmark. På mange klinikker i udlandet har man *egg-banking*, hvor de ubefrugtede æg er frosset ned og kan bruges, når den rette recipient henvender sig. Den stigende anvendelse af ægdonation i udlandet skyldes i høj grad en ny metode til nedfrysning og optøning af æg, vitrifikation, som betyder omdannelse af en substans til glas. Ved vitrifikation nedfryses ægget lynhurtigt til minus 196 grader, og man undgår derved, at væskeindholdet i ægget krystalliserer og sprænger ægget. I modsætning til den traditionelle *slow freeze*-metode, hvor resultaterne med ubefrugtede æg var meget ringe, har vi med vitrifikation fået en effektiv, men dyrere metode til opbevaring af ubefrugtede æg. Vitrifikation af befrugtede æg er også forbundet med en betydelig gevinst, idet mere end 90% af æggene overlever efter vitrifikation, mens overlevelsesraten ved *slow freezing* er omkring 50%.

DONORER OG RECIPIENTER

I henhold til Sundhedsstyrelsens vejledning til lov om assisteret reproduktion fra 2015 og Sundhedsministeriets bekendtgørelse om humane væv og celler [6, 7] bør ægdonorer som hovedregel være under 35 år, fysisk samt psykisk raske og ikke have betydende fysiske eller psykiske arvelige sygdomme i familien. Ligesom recipienterne og deres mænd bliver donorerne testet for hepatitis B + C, og hiv. Derudover testes donorerne også for syfilis.

 **TABEL 1**

Komplikationer i singletongraviteter efter undfangelse hhv. spontant, ved konventionel in vitro-fertilisering (IVF), ved intracytoplasmatiske sædcelleinjektion (ICSI) eller ved ægdonation [16]. Alle værdier er %-satser.

	Spontant undfangede	IVF/ICSI	Ægdonation
<i>Hypertensive disorders of pregnancy</i> ^a	2-4	2-23	13-39
Præeklamsi	2-4	3-12	9-17
Post partum-blødning ^b	5	0-9	4-17
Kejsersnit	16-18	25-56	31-85
Lav fødselsvægt, < 2.500 g	3	3-11	8-14
Præterm fødsel, < 37 uger	4-5	6-19	10-24

a) Termen dækker enten gestationel hypertension (med blodtryk \geq 140/90 mmHg uden proteinuri opstået efter 20. graviditetsuge) eller præeklamsi (med blodtryk \geq 140/90 mmHg samt proteinuri: \geq 0.3 g/døgn, opstået efter 20. graviditetsuge).

b) $>$ 1.000 ml blødning efter fødslen.

Hovedindikationerne for behandling med ægdonation fremgår af **Figur 1**. Som ved øvrig fertilitetsbehandling er det ikke tilladt at behandle kvinder over 45 år, og der ydes kun offentlig ægdonationsbehandling, når kvinden er under 40 år. Kvinder, som henvises til ægdonationsbehandling, har det til fælles, at de mangler funktionsduelige æg i ovarierne [8], men er ellers en meget heterogen gruppe. Recipienterne er først og fremmest kvinder med ovarieinsufficiens af ukendt årsag, men også kvinder med Turners syndrom, kvinder, som tidligere er behandlet med ovarietoksisk kemoterapi eller strålebehandling, og kvinder, hvis ovarier af forskellige årsager er fjernet kirurgisk. For nogle af disse grupper er der særlige risici forbundet med graviditet og fødsel.

F.eks. har 25-50% af kvinderne med Turners syndrom kardiovaskulære misdannelser såsom coarctatio aorta, bikuspid aortaklap og øget risiko for aortadissection [9], og kvinder, som har fået strålebehandling mod det lille bækken i en ung alder, kan have nedsat uterusvolumen og øget risiko for graviditetskomplikationer i form af intrauterin væksthæmning og præterm fødsel [10].

MATERNELLE OG NEONATALE KOMPLIKATIONER I ÆGDONATIONSGRAVIDITETER

Efter få år med ægdonationsgraviteter blev det klart, at disse indebar en øget risiko for præeklamsi [11]. Efterfølgende studier viste, at også præterm fødsel, lav fødselsvægt, post partum-blødning og kejsersnit forekom hyppigere i forbindelse med ægdonationsgraviteter end i graviditeter, der var opstået efter konventionel IVF eller intracytoplasmatiske sædcelleinjektion (ICSI).

Gennem de seneste år er dette bekræftet i flere metaanalyser, hvor man også har taget højde for kvindens alder [12-16] (**Tabel 1** og **Tabel 2**).

TABEL 2

Metaanalyser^a over komplikationer i ægdonationsgraviditeter vs. konventionelle in vitro-fertilisering- eller intracytoplasmatisk sædcelleinjektion-graviditeter med egne æg.

	Oddsratio (95% KI)	Risikoratio (95% KI)
<i>Hypertensive disorders of pregnancy^b</i>		
<i>Pecks et al [12]</i>	2,57 (1,91-3,47)	-
<i>Storgaard et al [16]</i>	2,30 (1,60-3,32)	-
Præeklamsi		
<i>Masoudian et al [14]</i>	2,54 (1,98-3,24)	-
<i>Blazquez et al [15]</i>	2,90 (2,19-3,85)	-
<i>Storgaard et al [16]</i>	2,11 (1,42-3,15)	-
Post partum-blødning ^c		
<i>Storgaard et al [16]</i>	2,40 (1,49-3,88)	-
Kejsersnit		
<i>Storgaard et al [16]</i>	2,20 (1,85-2,60)	-
Lav fødselsvægt, < 2.500 g		
<i>Adams et al [13]</i>	-	1,18 (1,14-1,22)
<i>Storgaard et al [16]</i>	1,53 (1,16-2,01)	-
Præterm fødsel, < 37 uger		
<i>Adams et al</i>	-	1,26 (1,23-1,30)
<i>Storgaard et al [16]</i>	1,75 (1,39-2,20)	-

KI = konfidensinterval.

a) Justering: generelt for alder, ofte også for flerfoldsgraviditet, nogle for bl.a.: BMI, etnicitet, rygning, fars alder, paritet, socioøkonomisk status, [16] kun for flerfoldsgraviditet.

b) Termen dækker enten gestationel hypertension (med blodtryk \geq 140/90 mmHg uden proteinuri opstået efter 20. graviditetsuge) eller præeklamsi (med blodtryk \geq 140/90 mmHg samt proteinuri: \geq 0,3 g/døgn, opstået efter 20. graviditetsuge).

c) $>$ 1.000 ml blødning efter fødslen.

Præeklamsi

Præeklamsi er en potentielt alvorlig komplikation i forbindelse med en graviditet, idet præeklamsi og gestationel hypertension er årsag til omkring et ud af seks materielle dødsfald i vestlige lande [17]. I mange tilfælde må graviditeten afsluttes præterm, hvorfor præeklamsi også indebærer øget forekomst af kejsersnit, præterm fødsel og lav fødselsvægt. Præeklamsi og gestationel hypertension forekommer 2-2,5 gange hyppigere i ægdonationsgraviditeter end i IVF-/ICSI-graviditeter med egne æg. En dårlig implantation af embryoet udløst af et abnormt immunologisk respons hos moderen menes at være en del af baggrunden for præeklamsi, og det synes at være logisk, at risikoen herfor må være større, når ægget er doneret af en anden kvinde. Dette understøttes af, at der er påvist større forekomst af patologiske forandringer i form af f.eks. villitis, iskæmi og infarkter i placenta fra ægdonationsgraviditeter end i placenta fra konventionelle IVF-graviditeter [18, 19].

Præterm fødsel og lav fødselsvægt

Præterm fødsel (< 37 uger) og lav fødselsvægt (< 2.500 g) forekommer henholdsvis 1,3-1,8 gange og 1,2-1,5 gange hyppigere ved ægdonationsgraviditeter end ved IVF-/ICSI-graviditeter med egne æg. Forskel-

len kan til dels skyldes den øgede forekomst af de hypertensive komplikationer i ægdonationsgraviditeter.

Kejsersnit

I metaanalysen af *Storgaard et al* fra 2016 er kejsersnitfrekvensen 2,2 gange højere ved ægdonationsgraviditeter end ved konventionelle IVF-/ICSI-graviditeter [16]. Dette gælder også i Danmark, hvor *Malchau et al* i 2013 fandt, at raten af både akut og planlagt kejsersnit var signifikant højere ved ægdonationsgraviditeter end ved konventionelle IVF-/ICSI-graviditeter [20]. Den øgede forekomst af akut kejsersnit kan delvis tilskrives øget forekomst af præeklamsi, mens planlagt kejsersnit formentlig ofte skyldes »mors ønske«. Imidlertid er risikoen for alvorlige materielle komplikationer som excessiv blødning, der medfører hysterektomi, hjertestop, venøs trombose og svær infektion øget ca. tre gange ved planlagt kejsersnit ift. planlagt vaginal fødsel i ukomplicerede graviditeter [21]. Denne information bør inddrages i rådgivningen ved planlægning af fødselsmåde efter såvel ægdonationsgraviditeter som alle andre graviditeter.

Post partum-blødning

Post partum-blødning er kun undersøgt i en metaanalyse, hvor man fandt forekomsten 2,4 gange større ved ægdonationsgraviditeter end ved konventionel IVF-/ICSI-graviditeter [16]. Dette kan ligesom præeklamsi have baggrund i den øgede forekomst af placenta-patologi.

Flerfoldsgraviditeter efter ægdonation

De omtalte komplikationer forekommer med øget hyppighed i flerfoldsgraviditeter end i singletongraviditeter, uanset om undfangelsen er sket spontant, ved IVF eller ved ægdonation. I flerfoldsgraviditeter efter ægdonation har især risikoen for hypertensive lidelser vist sig at være stor; således rapporteres der om forekomst af 24-63% *hypertensive disorders of pregnancy* og 16-46% præeklamsi [16]. *Storgaard et al* fandt i deres metaanalyse, at præeklamsi forekom med en aldersjusteret oddsratio på 3,3 (95% konfidens-interval: 1,6-6,8) i flerfoldsgraviditeter efter ægdonation sammenlignet med flerfoldsgraviditeter efter IVF/ICSI [16]. Ved oplægning af donoræg bør der derfor kun oplægges ét æg.

KONKLUSION

Ægdonation er stigende i omfang. I Danmark fødes der nu årligt knap 100 børn, der er undfanget efter ægdonation udført i Danmark [1], men det samlede antal børn formodes at være langt over 100, da mange kvinder gennemgår behandling på udenlandske klinikker, hvor lovgivningen er mere liberal. Således er der eksempler på mødre over 50 år og enlige kvinder, som får

doneret både æg og sæd i udlandet og sidenhen føder i Danmark. Desuden har mange par, som opfylder de danske kriterier for at modtage ægdonationsbehandling, valgt at betale for behandling i udlandet pga. den lange ventetid, som manglen på ægdonorer medfører. De nye regler på ægdonationsområdet er derfor særdeles velkomne.

Par, som skal have ægdonationsbehandling, bør informeres om, at graviditet og fødsel efter ægdonation indebærer en større risiko for præeklamsi, præterm fødsel, lav fødselsvægt, post partum-blødning og kejsersnit end graviditet og fødsel efter spontan undfangelse eller efter IVF-behandling med kvindens egne æg. Idet flerfoldsgraviditet yderligere øger risikoen for disse komplikationer, bør oplægning af ét æg være standard ved ægdonationsbehandling.

Da risikoen for præeklamsi er væsentligt forøget i graviditeter efter ægdonation, bør kvinden ligesom andre kvinder med risikograviditeter tilbydes hyppigere kontrol af urin og blodtryk samt indskærpes selv at være opmærksom på præeklamsisymptomer. Endvidere bør parrene tilbydes to tilvækstskanninger i tredje trimester samt anbefales at føde på en specialafdeling.

Adskillige studier har vist, at man kan sænke risikoen for præeklamsi ved at behandle kvinden med lavdosisaspirin fra 12. graviditetsuge [22, 23]. Dette anbefales til visse grupper, der har risiko for præeklamsi, og bør efter vores mening udvides til også at omfatte kvinder, som er gravide efter ægdonation.

SUMMARY

Marianne Storgaard, Sara Malchau, Anne Loft, Elisabeth Larsen & Anja Pinborg:

Oocyte donation is associated with an increased risk of complications in the pregnant woman and the fetus
Ugeskr Læger 2017;179:V11160817

In Denmark, oocyte donation is allowed for women below 46 years of age if sperm from the woman's husband/partner is used, thus assuring genetic relationship with one parent. New legislation has provided more donors implying both shorter waiting time until treatment and more pregnancies achieved with donated oocytes. Oocyte donation pregnancies have increased risks of pre-eclampsia, post-partum bleeding, caesarean section, low birth weight and preterm birth, and since these risks are aggravated in multiple pregnancies, single embryo transfer is recommended.

KORRESPONDANCE: Marianne Bach Storgaard.
E-mail: mbstorgaard@mail.dk

ANTAGET: 13. januar 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. marts 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS et al. Assisted reproductive technology in Europe 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2016;31:1638-52.
2. Dansk Fertilitets Selskab. Årsrapporter. www.fertilitetselskab.dk (1. nov 2016).
3. Lov nr. 264 af 16. marts 2016.
4. Dansk Fertilitets Selskabs oocytdonationsguideline 2014. www.fertilitetselskab.dk/index.php?option=com_content&view=article&id=60&Itemid=89 (1. nov 2016).
5. www.righospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/fertilitetsklinikken/undersogelse-og-behandling/Fertilitetsbehandling/Sider/ægdonation.aspx. Behandlingsvejledning – ægdonation (30. aug 2016).
6. Bekendtgørelse om humane væv og celler. Bekendtgørelse nr. 764 af 26/05/2015.
7. Vejledning om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduktion. Sundhedsstyrelsens vejledning nr. 9351 af 26/5/2015.
8. Larsen EC, Petersen K, Nyboe Andersen A et al. Ægdonation i Danmark. *Ugeskr Læger* 2009;171:2822-5.
9. Hagman A, Loft A, Wennerholm UB et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod* 2013;28:1598-609.
10. Larsen EC, Loft A, Holm K et al. Oocyte donation in women cured of cancer with bone marrow transplantation including total body irradiation in adolescence. *Hum Reprod* 2000;15:1505-8.
11. Pados G, Camus M, van Steirteghem A et al. The evolution and outcome of pregnancies from oocyte donation. *Hum Reprod* 1994;9:538-42.
12. Pecks U, Maass N, Neulen J. Oocyte donation: a risk factor for pregnancy-induced hypertension: a meta-analysis and case-series. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:23-31.
13. Adams DH, Clark RA, Davies MJ et al. A meta-analysis of neonatal health outcomes from oocyte donation. *J Dev Orig Health Dis* 27. nov 2015 (e-pub ahead of print).
14. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J et al. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:328-39.
15. Blazquez A, Garcia D, Rodriguez A et al. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2016;33:855-63.
16. Storgaard M, Loft A, Bergh C et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation – a systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2017;124:561-72.
17. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.
18. Gundogan F, Bianchi DW, Scherjon SA et al. Placental pathology in egg donor pregnancies. *Fertil Steril* 2010;93:397-404.
19. van der Hoorn ML, Lashley EE, Bianchi DW et al. Immunologic aspects of egg donation pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:704-12.
20. Malchau SS, Loft A, Larsen EC et al. Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: a Danish national cohort study. *Fertil Steril* 2013;99:1637-43.
21. Liu S, Liston RM, Joseph KS et al. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *CMAJ* 2007;176:455-60.
22. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E et al. Low dose aspirin for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014.
23. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14.