

Fertilitetsbehandling

Hans Ivar Hanevik^{1,2} og Erling Ekerhovd¹

1. Fertilitetsavdelingen Sør, Sykehuset Telemark HF, Porsgrunn

2. Senter for fruktbarhet og helse, Folkehelseinstituttet, Oslo

E-post: hanhan@sthf.no

SAMMENDRAG

Hensikt

Både antallet barn og andelen barn som blir født etter fertilitetsbehandling i Norge er økende. Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over de vanligste formene for medikamentell fertilitetsbehandling hos kvinner.

Kunnskapsgrunnlag

Artikkelen er basert på et skjønnsmessig utvalg av artikler etter litteratursøk i PubMed. Relevante internasjonale og nasjonale veiledere er gjennomgått. Informasjon fra flere offentlige norske nettsted er innhentet.

Resultater

Det finnes tre hovedtyper medikamentell fertilitetsbehandling: 1) Ovulasjonsinduksjon er en metode som brukes særlig hos kvinner som ikke har egg-løsninger regelmessig. 2) Intrauterin inseminasjon innebærer innsprøyting av preparert sæd i livmoren og brukes ved lett redusert sæd kvalitet, uforklarlig infertilitet, eller til lesbiske par og enslige kvinner. 3) In vitro-fertilisering (IVF) er den mest omfattende behandlingsmetoden, men også den vanligste formen for medikamentell fertilitetsbehandling. Hovedprinsippet i behandlingene er farmakologisk manipulasjon av den endokrine aksene mellom hypothalamus, hypofyse og eggstokker. Bivirkninger på grunn av medisiner forekommer, men det er sjelden de fører til at man må avbryte behandlingen.

Konklusjon

Medikamentell fertilitetsbehandling innebærer at man forsøker å forsterke, hemme eller støtte de hormonelle variasjoner som skjer under menstruasjonsyklus. Behandlingen er effektiv ettersom cirka 70 % av pasientene som er til fertilitetsbehandling ved offentlige sykehus i Norge blir foreldre.

HOVEDBUDSKAP

Stadig flere trenger fertilitetsbehandling for å bli foreldre.

Fertilitetsbehandling er i stor grad individualisert ut fra medisinsk informasjon innhentet under utredningen.

Medikamentell fertilitetsbehandling bygger på farmakologisk utnyttelse av den endokrine aksene mellom hypothalamus, hypofyse og eggstokkene.

De fleste som gjennomgår fertilitetsbehandling, oppnår å bli foreldre.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Stadig flere norske kvinner og menn trenger medisinsk hjelp for å bli foreldre. Samtidig synker antallet fødte barn per år (1). Medisinske fremskritt, flere fertilitetsklinikker og en mer liberal lovgivning omkring assistert befruktning er alle faktorer som gjør at et økende antall barn blir født etter fertilitetsbehandling. I 2017 ble 4,5 % av alle barn i Norge født etter assistert befruktning (2). Den tilsvarende andelen i Danmark var 8 % i 2016, som var høyest i Norden (3). Den samme utviklingen, hvor en økende andel av totalt antall fødte barn blir til etter fertilitetsbehandling samtidig som fødselsraten synker, ses i de fleste vestlige land. Nyere data fra de seks offentlige og fem private klinikkene i Norge viser at mer enn 3000 barn blir født hvert år etter assistert befruktning (data presentert på årsmøtet til Norsk forening for assistert befruktning i 2020).

Denne artikkelen omhandler ulike medisinske behandlingsmetoder som anvendes hos kvinner for å oppnå graviditet. Målgruppen for artikkelen er farmasøyer som er i kontakt med pasienten når hun anskaffer medisiner, samt helsepersonell

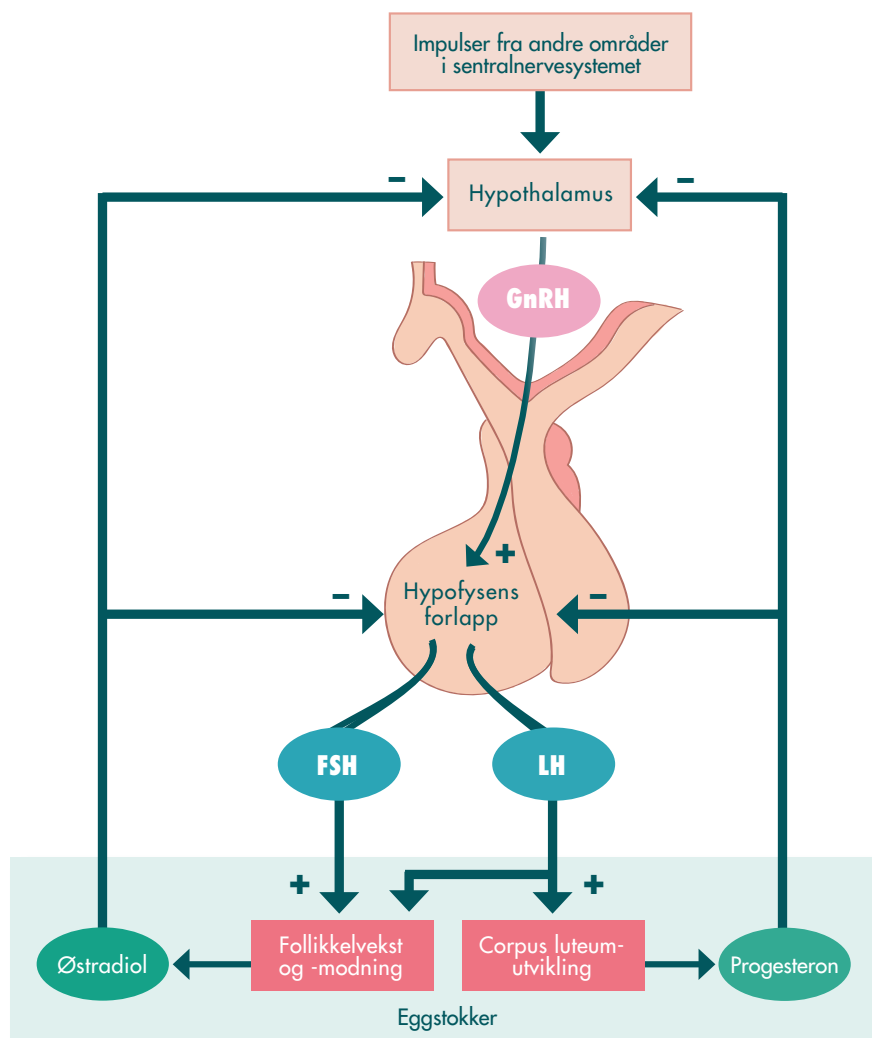
som ikke jobber med infertilitet til daglig. Ikke sjelden har pasientene spørsmål om behandlingene, og det vil derfor være nyttig å ha kunnskap om de ulike behandlingsmetodene. Vårt mål er at artikkelen også skal kunne leses og forstås av pasienter og andre som ønsker mer informasjon og kunnskap om fertilitetsbehandling.

Assistert befruktning omfatter behandlingsmetodene inseminasjon og in vitro-fertilisering (IVF) (4). Mange kvinner blir dessuten mødre etter ovulasjonsinduksjon, en medikamentell fertilitetsbehandling som ikke inngår i begrepet assistert befruktning. I tillegg blir en del kvinner gravide på naturlig måte etter fertilitetsfremmende kirurgi. Denne formen for kirurgi kan blant annet omfatte sanering av endometriose i bukhulen, fjerning av polypper eller muskelknuter i livmoren, forhold som alle kan redusere sjansen for å bli gravid.

Utviklingen innen fertilitetsbehandling har vært formidabel siden det første IVF-barnet ble født i England i 1978 (5). Den gangen gjorde man uthenting av kun ett egg ved kikkhullskirurgi i narkose rett før den naturlige egg-løsningen uten at kvinnen hadde brukt medisiner på forhånd. Tidspunktet for egguthenting ble bestemt ved hjelp av blodprøver som målte luteiniserende hormon (LH), et hormon som har høy konsentrasjon i blodet rett før egg-løsningen.

Etter hvert ble flere ulike typer medisiner tatt i bruk for å styre fertilitetsbehandling og derved øke sjansen for graviditet og fødsel. I dag anvender vi medisiner ved IVF blant annet for å stimulere utvikling av flere egg samtidig, for å hindre for tidlig egg-løsning, for å modne eggene før egguthenting, og for å øke sjansen for graviditet etter at et befruktet egg har blitt satt inn i livmorkulen (6).

Eggene dannes i fosterlivet (7). I den 20. graviditetsuken inneholder eggstokkene til fosteret 6–7 millioner umodne egg. Deretter synker antallet umodne egg ved at de



Figur 1. Hormonelle akser som påvirkes i medikamentell fertilitetsbehandling. Illustrasjon: Linn Brændhaugen

degenererer. Dannelsen av egg opphører flere uker før fødselen, og ved fødselen er antallet egg i eggstokkene redusert til 1–2 millioner (7). Når puberteten inntreffer, er antallet umodne egg ytterligere redusert til cirka 400 000. Omtrent 1000 umodne egg går til grunne hver måned når menstruasjonene har kommet i gang. Om kvinnen ikke bruker prevensjon, vil hun ha cirka 400 eggløsninger i løpet av livet. Alle de andre eggene vil stoppe opp i sin utvikling for deretter å gå til grunne.

Sjansen for å oppnå graviditet er størst når kvinnen er mellom 20 og 25 år (8). Eggkvaliteten, her definert som eggets kapasitet til å bli befruktet, utvikle seg normalt etter befruktningen og resultere i fødsel av et friskt barn, synker gradvis utover i den fertile delen av livet. Det siste tiåret med menstruasjoner er eggkvaliteten i regelen ikke tilstrekkelig bra til at kvinnen kan bli gravid

og føde barn (9). Ettersom mange kvinner venter forholdsvis lenge med å forsøke å få barn, vil de ha en ganske kort fertil periode igjen der de kan bli gravide. Derved øker også behovet for fertilitetsbehandling.

Umodne egg i eggstokkene er omgitt av støtceller. Disse cellene og ett egg utgjør til sammen en follikkel. Prosessen med modning og vekst av follikler tar flere måneder før den er fullført og ett egg kan løsne (10). I sluttfasen av modningen inneholder folliklene væske, noe som gjør at de kan ses ved gynekologisk ultralyd.

Eggløsningen skjer omtrent midt mellom menstruasjonene dersom man har regelmessige menstruasjonsintervall på 28–30 dager. Follikkelmodningen de siste par ukene frem til eggløsningen blir styrt av hormoner produsert blant annet i hypothalamus, hypofysen og eggstokkene, som vist i figur 1 (11). Hypothalamus, som er

et område i hjernen, produserer gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH). Under menstruasjonssyklus skjer en utskillelse av dette hormonet via blodkar til hypofysen. Hypofysen er en kjertel som ligger under hjernen. Hypofysen produserer flere hormoner, hvorav follikkelstimulerende hormon (FSH) og LH er de viktigste i reproduksjonssammenheng. Produksjonen av FSH og LH reguleres i hovedsak av GnRH. Fra hypofysen transporteres hormonene via blodet til sine målorganer hvor de binder seg til reseptorer for å utøve sin effekt. I eggstokkene fremmer FSH vekst og modning av follikler samt stimulerer østrogenproduksjonen. Normalt vil bare den follikkelen som er mest følsom for FSH bli så stor at den kan gjennomgå eggløsning (11). De andre folliklene går til grunne. Rett før eggløsningen inntreffer en rask stigning av LH-konsentrasjonen i blodet som gjør at egget i den ledende follikkelen løsner. Økningen i LH-konsentrasjon gjenspeiles i urinen, noe som gjør at en eggløsningstest basert på en urinprøve blir positiv. Selve eggløsningen skjer cirka ett døgn senere. Egget blir så tatt opp i en av egglederne, hvor befruktningen skjer. På veien til livmorhulen vil det befruktete egget gjennomgå celledeling. Et befruktet egg som gjennomgår tidlig celledeling kalles for et embryo.

Etter eggløsningen omdannes den follikkelen der eggløsningen skjedde til corpus luteum. Corpus luteum produserer blant annet hormonene progesteron og østrogen (12). Østrogen fremmer celledeling i livmorlimhinnen og gjør at den blir tykk. Progesteron endrer den tykke livmorlimhinnen slik at den blir mottakelig for embryoet når det kommer frem til livmorhulen. Derved kan embryoet implantere i livmorlimhinnen og en graviditet oppstå. Deler av embryoet produserer graviditetshormonet hCG. Cellene som produserer hCG vil etter hvert utvikle seg til morkake, og i morkaken fortsetter produksjonen av hCG (13). Det er dette hormonet man påviser i urin eller ved en blodprøve når kvinnen tar en graviditetstest.

Mellom hypothalamus, hypofyse og eggstokkene finnes ulike tilbakemeldingsmekanismer som kan stimulere eller hemme produksjonen av de ulike hormonene, avhengig av hvor i syklus kvinnen er, og om hun er gravid eller ikke (14). Medikamentell fertilitetsbehandling bygger på farmakologisk manipulasjon av den endokrine akse mellom hypothalamus, hypofyse og eggstokkene (figur 1). Hensikten med denne artikkelen er å gi

en oversikt over de vanligste moderne behandlingsstrategiene ved medikamentell fertilitetsbehandling. Vi har spesielt forsøkt å forklare hvorfor vi anvender de ulike medikamentene ved de forskjellige behandlingsformene.

MATERIALE OG METODER

Artikkelen er basert på søk i databasen PubMed med søkeordene «fertility treatment» i kombinasjon med «review», «assisted reproductive technology» og «medical therapy». Søket ble avsluttet 22.12.2020 og var avgrenset til artikler publisert etter 2004. I tillegg ble artikkelen fra 1978 om den første vellykkede IVF-behandlingen inkludert for å poengtere den medisinske utviklingen innen fagområdet over tid. Totalt fikk vi 853 treff. Artiklenes relevans ble først vurdert på bakgrunn av tittel og sammendrag, og avgrenset til artikler på norsk og engelsk. Forfatterne ble så enige om et utvalg artikler. Initialt ble 26 artikler gjennomlest i fulltekst. Både oversiktsartikler og originalartikler som omhandler fertilitetsbehandling av mennesker ble vurdert. Dessuten ble 12 originalartikler identifisert i referanselistene ved gjennomlesing av de 26. De 38 omfattet oppdaterte oversiktsartikler innen fagområdet samt originalartikler som belyser viktige aspekter ved behandlingsmetodene og som i liten grad er diskutert i oversiktsartiklene. Vi gjennomgikk så internasjonale veiledere for fertilitetsbehandling fra European Society of Human Reproduction and Embryology (www.eshre.eu), American Society for Reproductive Medicine (www.asrm.org), Monash University, Melbourne, Australia (www.monash.edu) og kapittelet om infertilitet i *Veiledere i gynekologi 2021* (www.legeforenningen.no). Denne gjennomgangen resulterte i at ytterligere fire artikler ble lest i fulltekst. Totalt ble derfor 42 artikler gjennomlest i fulltekst, hvorav 24 er inkludert i referansene. Det ble dessuten innhentet informasjon fra offentlige norske nettsted.

Utvalget av artikler, fortolkning og vektlegging av data fra artiklene, veilederne og nettstedene er i vesentlig grad påvirket av egne kliniske erfaringer. Det er dessuten lagt stor vekt på hvordan fertilitetsbehandling faktisk blir utført i Norge i dag.

RESULTATER OG DISKUSJON

Det finner tre hovedtyper medikamentell fertilitetsbehandling: 1) Ovulasjonsinduksjon, 2) Intrauterin inseminasjon og 3) IVF.

Ovulasjonsinduksjon

Dette er en behandlingstype som gjerne benyttes hos kvinner med uregelm-

sige menstruasjoner og sjeldne egg-løsninger (ovulasjoner). Typisk er dette en behandlingsmetode for kvinner med polycystisk ovariesyndrom (PCOS), som utgjør opp mot 10 % av alle kvinner i fertil alder (15, 16).

Målet med ovulasjonsinduksjon er å sikre follikkelutvikling og eggløsning av ett egg (11). Aromatasehemmeren letrozol er et førstevalg ved behandling av denne pasientgruppen (16, 17). Tablettene tas typisk i fem dager i starten av menstruasjonssyklus og virker ved å gi en forbigående hemming av østrogenproduksjonen i eggstokkene (18). Et lavt østrogennivå i blodet stimulerer til økt utskillelse av GnRH fra hypothalamus og FSH fra hypofysen via tilbakekoblingsmekanismer (figur 1). Det kortvarig økte nivået av FSH medfører oftest at bare en follikkel i en av eggstokkene vokser, samtidig som livmorslimhinnen blir tykkere. Utviklingen av en voksende follikkel og en gradvis tykkere livmorslimhinne vurderes ved bruk av gynekologisk ultralyd. Et økt nivå av LH i blodet initierer eggløsning, som i en normal menstruasjonssyklus. Økningen av LH kan registreres ved hjelp av en eggløsningstest. Dersom follikkelen er stor nok og livmorslimhinnen tilstrekkelig tykk, kan man alternativt igangsette eggløsningen med en egglosnings-sprøyte. I Norge brukes en egglosnings-sprøyte som inneholder korigonadotropin alfa og som settes subkutan. Dette hormonet binder seg til de samme reseptorene som LH i naturlig menstruasjonssyklus. Eggløsningen vil inntreffe cirka 40 timer etter injeksjon med korigonadotropin alfa. Paret oppmuntres ved denne behandlingen til å ha samleie kort tid før eggløsningen skjer. Derved vil det være sædceller i egglederne når egget kommer dit, og befruktning av egget vil kunne skje. Etter eggløsningen benyttes ofte progesteron i 2–3 uker som støttebehandling for corpus luteum.

Letrozol er, paradoksalt nok, ikke godkjent for bruk i fertilitetsbehandling (18). Medisinen er kun godkjent på indikasjonen adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptor positiv brystkreft. Imidlertid har letrozol internasjonalt vært brukt i over 15 år til å fremme follikkelvekst og eggløsning, og denne praksisen anses som trygg både for mor og barn.

Dersom man ikke lykkes med å inducere follikkelvekst med letrozol, kan man forsøke med preparater som inneholder FSH, eventuelt i kombinasjon med letrozol (16). I Norge finnes flere FSH-preparater, som follitropin alfa, follitropin delta, menotropin og urofollitropin. Preparatene er i hovedsak likeverdige med henblikk på

sjanse for graviditet. Et par av preparatene selges i ferdigfylte sprøyter. Ved bruk av de andre preparatene må pulver og injeksjonsvæske blandes før bruk, noe som vanligvis gjøres av pasientene. Eksogent FSH gis i form av daglige subkutane injeksjoner. Derved kan varigheten av et forhøyet FSH-nivå i blodet forlenges, noe som gir økt sjanse for follikkelmodning. Samtidig innebærer gjentatte injeksjoner av FSH økt risiko for at flere follikler begynner å vokse parallelt. Dersom mer enn to store follikler utvikles ved ovulasjonsinduksjon, må man avbryte behandlingen på grunn av risiko for flerlinge-graviditet.

Viktige forutsetninger for at ovulasjonsinduksjon skal resultere i graviditet er at sædkvaliteten er bra og at kvinnen har åpne eggledere.

Intrauterin inseminasjon

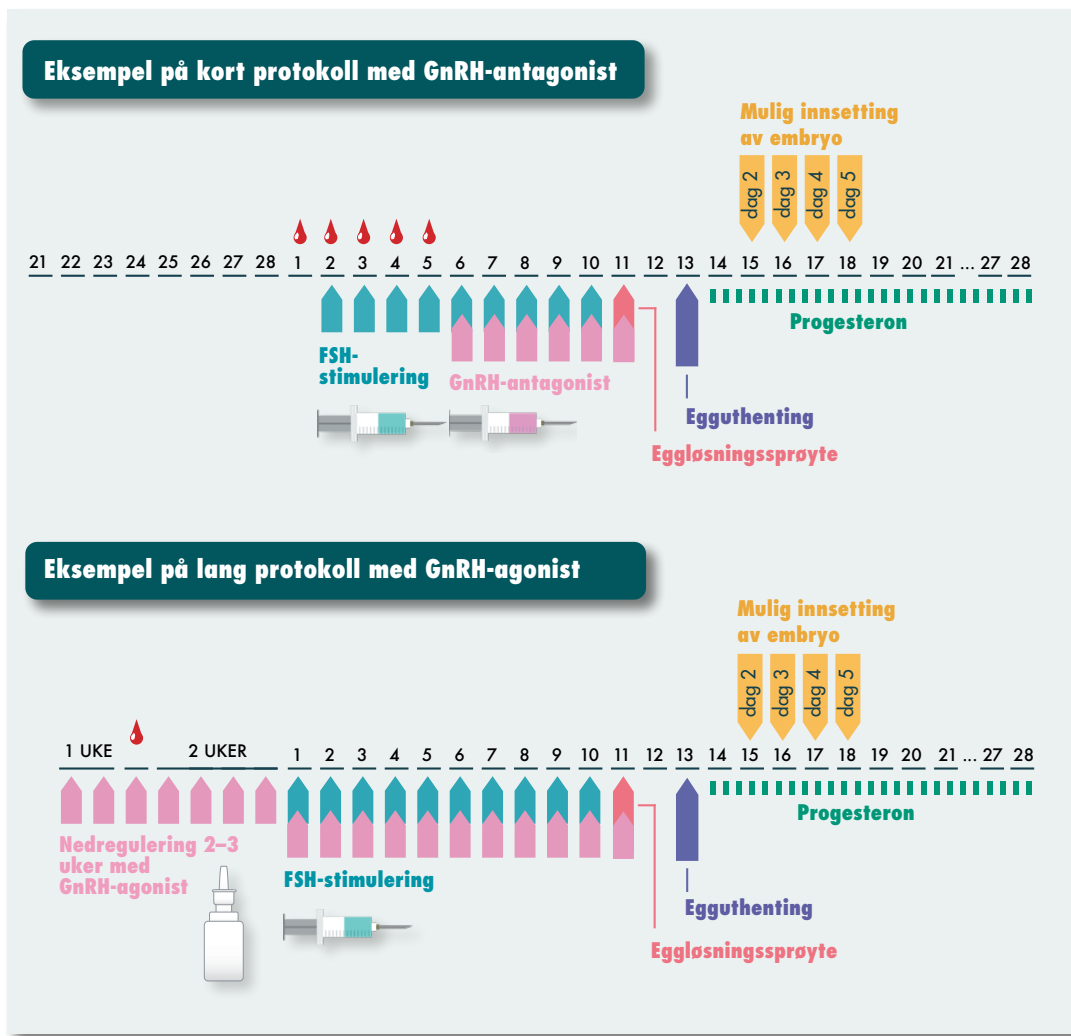
Intrauterin inseminasjon er en behandlingsmetode som blant annet benyttes til par hvor det er lett nedsatt sædkvalitet, ved uforklarlig infertilitet, eller til lesbiske par og enslige kvinner (19). Dersom kvinnen har regelmessige egglosninger, kan inseminasjonen gjøres helt uten medisiner. Ofte bruker imidlertid kvinnen medisiner som beskrevet ved ovulasjonsinduksjon. Gynekologisk ultralyd blir utført rutinemessig før forventet eggløsning for å se at det er en eller maksimalt to follikler som vokser og blir store. Inseminasjonen gjøres dagen etter positiv egglosningstest eller omkring 36 timer etter egglosnings-sprøyte.

Ved denne behandlingsmetoden kan man benytte fersk sæd eller sæd som har vært nedfrosset. Før inseminasjonen prepareres sæden ved at man blant annet fjerner døde celler fra sædvæsken. Sæden blir satt inn i livmorhulen via vagina og livmorhalsen ved hjelp av et kateter. Behandlingen forutsetter åpne eggledere. Hensikten med intrauterin inseminasjon er å hjelpe så mange sædceller som mulig inn i egglederne for derved å øke sjansen for befruktning av egget (20). Etter inseminasjonen benyttes ofte progesteron i 2–3 uker som støttebehandling for corpus luteum.

Bioteknologiloven definerer inseminasjon som assistert befruktning. Det er ingen lovmessige begrensninger på antallet inseminasjoner et par eller en enslig kvinne kan gjennomføre ved offentlige sykehus (4). Om det vil være riktig å satse på en ny inseminasjon dersom man ikke oppnår graviditet, blir bestemt av behandlende lege ut fra en medisinsk vurdering.

In vitro-fertilisering

In vitro-fertilisering kalles også for prøverørsbehandling. Det er en behandlings-



Figur 2. Medisinering ved kort og lang protokoll for in vitro-fertilisering. Illustrasjon: Linn Brændhaugen

metode som kan anvendes ved de fleste former for infertilitet. Det finnes flere ulike behandlingsprotokoller for follikkelutvikling ved IVF, men de to vanligste kalles henholdsvis for lang og kort protokoll (6, 21).

Ved lang protokoll starter kvinnen med en GnRH-agonist oftest en ukes tid før forventet menstruasjon (figur 2). De vanligste GnRH-agonistene i Norge ved fertilitetsbehandling er nafarelin, leuprorelin og triptorelin. Medisinen gis enten i form av neseppray eller subkutane injeksjoner. Behandlingen med GnRH-agonist kalles ofte for nedregulering. Den gjør at GnRH-reseptorene i hypofysen blir mindre følsomme for GnRH. Derved reduseres utskillelsen av FSH og LH, noe som igjen gjør at østrogennivået gradvis synker i løpet av et par uker. Man kan så stimulere eggstokkene for å fremme follikkelutvikling og øke tykkelsen av livmorslimhinnen med bruk av FSH-injeksjoner, samtidig som man fort-

setter med GnRH-agonist. Injeksjonene gjør at man får et vedvarende høyt nivå av FSH i blodet, noe som resulterer i at flere follikler begynner å vokse. Fortsatt medisinering med GnRH-agonist holder samtidig LH-nivået nede og forebygger derved for tidlig eggøsning (21).

Målet med stimuleringen er oftest å få 8–14 modne egg ved egguthenting, dersom det er mulig. På den måten kan flere egg befruktes per egguthenting. Dette øker sjansen for at kvinnen kan få satt inn ett embryo i livmorhulen. Dersom det er få egg igjen i eggstokkene, vil det være vanskeligere å få ønsket respons, og man stimulerer da ofte med en høyere dose FSH. Det finnes ingen sikker metode for å bestemme den rette dosen FSH, men visse faktorer som eventuell tidligere respons ved stimulering til IVF, antallet små follikler i eggstokkene basert på undersøkelse med ultralyd, konsentrasjonen av antimüllerhormon (AMH) i

blodet og kroppsvækt er alle faktorer som blir vurdert før man velger medikament og FSH-dose.

Ved hjelp av ultralydundersøkelser kan behandlende lege se hvordan folliklene og livmorslimhinnen vokser. Når man har fått flere tilstrekkelig store follikler og en tykk livmorslimhinne, noe som oftest skjer etter 10–12 dager med FSH, settes en subkutan eggløsningssprøyte med 250 µg koriongonadotropin alfa. Dette er en standarddose for å modne eggene før de blir hentet ut 36 timer senere.

Ved den korte IVF-protokollen starter man stimuleringen med daglige FSH-injeksjoner når kvinnen har fått menstruasjon (figur 2). Etter 5–6 dager starter man så med daglige subkutane injeksjoner med GnRH-antagonist. I Norge er GnRH-antagonistene ganirelix og cetorelix godkjent for bruk ved IVF. Antagonisten binder seg til GnRH-reseptorene i hypofysen. Derved unngås en

stigning av LH i blodet, noe som ville kunne medført for tidlig eggøsning. Selve stimuleringen tar oftest 10–12 dager. På samme måte som ved den lange protokollen, settes en eggøsningssprøyte før egguthenting.

Ved både den lange og den korte protokollen hentes eggene ut fra eggstokkene rett før de skulle løse. Egguthenting utføres ved hjelp av gynekologisk ultralyd. Etter at kvinnen har fått bedøvelse, føres en nål gjennom skjedeveggen og inn i de modne folliklene. Follikkelvæsken suges ut via nålen og undersøkes i mikroskop for å se om den inneholder egg. Mannen leverer en sædprøve samme dag som egguthenting, eventuelt tines lagret sæd.

Befruktingen av eggene skjer i laboratoriet (22). Den kan skje i en skål ved at sædcellene svømmer bort til egget og befrukter det, noe som ofte kalles standard IVF. Dersom sædcellene er svært få eller de er lite bevegelige, gjøres intracytoplasmatiske spermieinjeksjon (ICSI). Det betyr at man ved hjelp av mikroskopi velger en sædcelle til hvert egg som man så fører inn i egget. Dersom befruktingen lykkes, dyrkes de befruktede eggene i to til seks dager hvor de gjennomgår celledeling og modning. Denne prosessen skjer i en inkubator, som er en type varmeskap med et egnet miljø for befruktede egg. Et kamera tar regelmessig bilder av embryoene, og man kan derved følge utviklingen til hvert enkelt av dem (23). Basert på utviklingen av samtlige embryo kan man bestemme hvilket av dem som skal settes inn i livmorhulen.

Embryoet føres inn i livmorhulen via vagina og livmorhalsen ved hjelp av et kateter. For å øke sjansen for at embryoet fester seg til livmorlimhinnen og utvikler seg videre, starter kvinnen med progesteron etter egguthenting. Denne medisinen brukes oftest i 2–3 uker. I Norge er progesteron til vaginal bruk registrert, både som vaginalgel, vagitorier eller vaginaltabletter. Disse medisinene antas å være likeverdige med hensyn til effekt. Hvilket preparat som blir valgt er blant annet avhengig av klinikkens og pasientenes preferanser. Progesteron finnes også som perorale tabletter, subkutane og intramuskulære injeksjoner, noen av disse på godkjeningsfritak.

Frysebehandling

Hos omtrent halvparten av alle kvinner som gjennomgår IVF vil flere embryo utvikle seg normalt, slik at de kan fryses ned og lagres til eventuell senere behandling (24, 25). Ifølge bioteknologiloven kan nedfrosne embryo være lagret til kvinnen fyller 46 år før de blir destruert (4).

Nedfrosne embryo kan varmes og

settes inn i livmorhulen uten noen form for medisinsk forbehandling dersom kvinnen har egne eggøsninger. Hun kan da ta eggøsningstest for å registrere tidspunktet for eggøsning. Hos kvinner som ikke har regelmessige eggøsninger, kan man stimulere til eggøsning som beskrevet for ovulasjonsinduksjon. En tredje metode er at kvinnen får tilførsel av østrogen, enten i form av tabletter eller plaster, for å bygge opp livmorlimhinnen. Når livmorlimhinnen er tilstrekkelig tykk, noe man måler ved hjelp av gynekologisk ultralyd, starter kvinnen med progesteron samtidig som hun fortsetter med østrogen. Progesteron gjør at livmorlimhinnen modnes og blir mottakelig for embryoet når det føres inn i livmorhulen. Dersom kvinnen blir gravid med slik behandling, fortsetter hun med østrogen og progesteron til graviditetsuke 10–11, det vil si til morkaken selv produserer tilstrekkelig med progesteron.

Bivirkninger, komplikasjoner og langtidseffekter

For en del pasienter innebærer fertilitetsbehandlingen store psykiske og fysiske bivirkninger (26). Vanlige bivirkninger under behandlingen er hodepine, tretthet, humørsvingninger og oppblåsthet. En del kvinner opplever klimakterielle symptomer under nedreguleringen med GnRH-agonist i lang protokoll for IVF. Den korte protokollen for IVF har færre og mindre uttalte bivirkninger. Den kan derfor sies å være mer pasientvennlig, noe som har resultert i at det er den mest brukte stimuleringsstrategien ved IVF i Norge i dag (21). Bivirkningene ved fertilitetsbehandling er imidlertid sjelden så uttalte at behandlingen må avbrytes, uansett behandlingsstrategi.

Cirka 2 % av pasientene som gjennomgår IVF utvikler ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS), som er en alvorlig komplikasjon (27). Det som oftest skjer ved OHSS er at væske lekker ut fra blodårene til bukhulen, samtidig som urinproduksjonen synker. Dersom det blir mye fri væske i bukhulen, kan tapping av denne gi symptomlindring. I alvorlige tilfeller av OHSS kan sykehusinnleggelse være nødvendig. Ovarialt hyperstimuleringsyndrom utløses av hCG. Man kan derfor forebygge OHSS ved å anvende den korte protokollen for IVF og fremme sluttmodningen av eggene før egguthenting ved hjelp av en GnRH-agonist i stedet for hCG (21). Etersom hCG produseres under graviditet, kan man velge å fryse ned alle normale embryo til senere bruk i stedet for å sette ett embryo inn i livmorhulen. Derved minimerer man risikoen for utvikling av OHSS.

Det har vært forsket mye på langtidseffekter som økt risiko for cancer hos kvinner som har gjennomgått fertilitetsbehandling og barn født etter fertilitetsbehandling. Forskningsresultatene viser ingen sikker økt risiko for kreft hos kvinner som har vært til fertilitetsbehandling eller hos barn unnfanget ved slik behandling (28).

Offentlig finansiering av assistert befruktning

Dagens lovverk tillater inntil tre delvis offentlig finansierte IVF-behandlinger. Egenandelen for medisiner er nå på kr 18 483 (www.helsenorge.no). Denne egenandelen for medisiner gjelder IVF både ved offentlige og private fertilitetsklinikker. Etter tre behandlinger vil cirka 70 % av alle par som gjennomgår fertilitetsbehandling ha blitt foreldre (29). Dersom det skjer, har man mulighet til å gjennomføre ytterligere tre delvis offentlig finansierte IVF-behandlinger – såkalte søskenforsøk. Dersom man ikke lykkes i å få barn, skyldes det ofte at eggkvaliteten er sterkt redusert, noe som vanligvis er relatert til kvinnens alder. Hos noen pasienter kan IVF med donerte egg da være aktuelt. En del av de som ikke oppnår å få barn etter fertilitetsbehandling velger å satse på adopsjon, mens andre avslutter prosessen uten å ha blitt foreldre.

KONKLUSJON

Medisinene som benyttes ved fertilitetsbehandling har til hensikt å forsterke, hemme eller støtte hormonelle endringer som normalt skjer i løpet av en menstruasjonssyklus. Kunnskap om de ulike behandlingsmetodene er viktig for blant annet farmasøyer og helsepersonell som normalt ikke jobber med infertilitet. Fertilitetsbehandling er i stor grad individualisert ut fra medisinsk informasjon innhentet under utredningen. Hvordan responsen på behandlingen er, vurderes ved bruk av gynekologisk ultralyd av livmorlimhinnen og eggstokkene. Den medikamentelle behandlingen er effektiv ettersom de fleste oppnår ønsket om barn.

Finansieringskilder

Dette arbeidet er delvis finansiert av Norges forskningsråd gjennom ordningen Sentre for fremragende forskning, prosjekt nummer 262700.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Statistisk sentralbyrå. www.ssb.no/statbank/list/fodte (Søk: 12. desember 2020).
2. Helsedirektoratet. www.helsedirektoratet.no/statistikk/assistert-befruktning (Søk: 12. desember 2020).

3. Mohr S, Koch L. Transforming social contracts: the social and cultural history of IVF in Denmark. *Reprod Biomed Soc Online* 2016; 2: 88–96.
4. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven). https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100#KAPITTEL_2 (Søk: 12. desember 2020).
5. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2: 366.
6. European Society of Human Reproduction and Embryology. www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI (Søk: 12. desember 2020).
7. Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y et al. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev* 2015; 36: 1–24
8. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Committee Opinion No. 589. Female age-related fertility decline. *Fertil Steril* 2014; 101: 633–4.
9. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009; 30: 46–93.
10. Kalra GS. Antimüllerhormon ved behandling av ufrivillig barnløshet. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 409–11.
11. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC et al. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev* 2006; 27: 170–207.
12. Stocco C, Telleria C, Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocr Rev* 2007; 28: 117–49.
13. Makrigiannakis A, Vrekoussis T, Zoumakis E et al. The Role of HCG in implantation: A mini-review of molecular and clinical evidence. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1305.
14. Richards JS, Pangas SA. The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest* 2010; 120: 963–72.
15. Ekerhovd E. Polycystisk ovariesyndrom. *Tidsskr Nor Legeforen* 2005; 25: 2351–4.
16. Costello MF, Misso ML, Balen A et al. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. *Hum Reprod Open* 2019, Issue 1: hoy021.
17. Franik S, Eltrop SM, Kremer JAM et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; nr. 5: CD010287.
18. Ekerhovd E. Ovulasjonsinduksjon ved bruk av letrozol. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 412–5.
19. Buckett W, Sierra S. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online* 2019; 39: 633–40.
20. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S et al. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet* 2018; 391: 441–50.
21. Ekerhovd E. Bruk av GnRH-antagonist ved in vitro-fertilisering. *Tidsskr Nor Legeforen* 2011; 131: 1649–52.
22. ESHRE Special Interest Group of Embryology, Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of art laboratory performance indicators. *Hum Reprod Open* 2017; Issue 2: hox011.
23. ESHRE Working group on Time-lapse technology, Susanna Apter, Thomas Ebner et al. Good practice recommendations for the use of time-lapse technology. *Hum Reprod Open* 2020; Issue 2: hoaa008.
24. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod* 2017; 2234–42.
25. Wong KM, van Wely M, Mol F et al. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; nr. 3: CD011184.
26. Facchin F, Somigliana E, Busnelli A et al. Infertility-related distress and female sexual function during assisted reproduction. *Hum Reprod* 2019; 34: 1065–73.
27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril* 2016; 106: 1634–47.
28. Reigstad MM, Larsen IK, Storeng R. Kreftisiko hos mor og barn etter fertilitetsbehandling. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138: 1932–8.
29. Hanevik HI, Kahn JA, Bergh A et al. Resultater etter assistert befruktning i en offentlig fertilitetsklinikk. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 947–51.

Manuskriptet ble mottatt 19. mai 2021 og godkjent 20. desember 2021. ■

Ny fagredaktør i NFT

Helene Margrethe Devold, Sjukehusapoteket i Ålesund, er valgt til ny fagredaktør i NFT for treårsperioden 2022–24.

TEKST: Hanne Nessing

Devold erstatter Ida Rudberg Rusten, Sjukehusapoteket i Ålesund, som har gjort en solid innsats som fagredaktør for tidsskriftet i sju år.

AKTIVT FARMASØYTISK MILJØ

Helene Margrethe Devold (42) ble ferdig utdannet cand.pharm. ved Universitetet i Oslo (UiO) i 2007. Hun jobbet en kort periode ved WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology med fastsettelse av ATC-koder og DDD ved Folkehelseinstituttet (FHI) rett etter endt utdanning. Doktorgraden ble fullført ved FHI (avdeling for folkesykdommer) / UiO i 2012 innen fagfeltet legemiddel-epidemiologi, hvor hun så på bruk av

legemidler ved osteoporose. I 2013 begynte hun ved Sjukehusapoteket i Ålesund, som avdelingsleder for publikumsavdelingen.

I dag er Devold del av et aktivt farmasøytisk miljø, med stort fokus på klinisk farmasi i helseregion Midt.

— Vi har årlig flere masterstudenter på hospitering ute i sykehusapotekene våre i Midt og er tett knyttet til masterforløpet for farmasi ved NTNU. I den forbindelse håper jeg at jeg kan bidra til at flere masterprosjekter publiseres i NFT. Jeg har vært sensor på masteroppgaver og veileder for flere studenter. Det er givende å jobbe med studenter; de er flinke, grundige og har stor kapasitet. Derfor er det viktig at



Helene Margrethe Devold. Foto: Privat

jobben som gjøres på masteroppgaven når bredest mulig ut, eksempelvis gjennom publikasjoner i NFT, sier hun og føyer til at hun ble anbefalt å ta fagredaktørvervet av sin gode kollega Ida Rudberg Rusten.

— Jeg gleder meg til å ta fatt på vervet i 2022, konstaterer hun fornøyd. ■