

# Nationellt vårdprogram för Preimplantatorisk Genetisk Testning (PGT)

## Innehåll

Introduktion.....	3
PGT, ett alternativ till prenataldiagnostik.....	4
Assisterad befruktning vid PGT.....	4
PGT med donerade gameter .....	4
Indikation för PGT.....	4
PGT-SR (ärflika kromosomavvikelser).....	5
PGT-M (monogena tillstånd).....	5
PGT-HLA .....	6
PGT-A (ej indikation i Sverige idag).....	6
Förutsättningar och regler för PGT i Sverige idag.....	7
Remissförfarande för PGT behandling.....	7
Vägledning .....	8
Uppföljning av PGT-behandlingar .....	8
Lagstiftning gällande PGT .....	8
Arbetsgruppens sammansättning .....	9
Referenser .....	10

Syftet med det nationella vårdprogrammet är att informera om vilka riktlinjer och förutsättningar som finns för att erbjuda preimplantatorisk genetisk testning (PGT). Målsättningen är att individer/par i behov av PGT från de olika regionerna ska ha tillgång till kunskapsbaserad, jämlik och enhetlig vård och omhändertagande. Vårdprogrammet är riktad främst till yrkesverksamma inom hälso- och sjukvården som är delaktiga i utredning och behandling av patienter där det föreligger indikation för PGT.

## Introduktion

Preimplantatorisk genetisk testning (PGT) är genetisk testning av embryon, innan graviditet har inletts (innan implantation). För individer/par som har en hög risk att få barn med ärftligt monogent tillstånd eller ärftlig kromosomavvikelse kan PGT vara ett alternativ till traditionell prenataldiagnostik. Vid en PGT behandling genomgår paret assisterad befruktning med hormonbehandling, ägguttag och *in vitro fertilisering* (IVF). De embryon som utvecklas får växa till dag 5–6, då ett fåtal celler (5-10) tas från varje embryo som bildats, och genetisk testning för det specifika ärftliga tillståndet utförs. Målet är att identifiera de embryon som inte löper risk att utveckla det specifika tillståndet, och som därefter kan återföras till kvinnans livmoder för implantation. Vid PGT kan paret därmed påbörja en graviditet med vetskap om att embryot inte har det aktuella sjukdomstillståndet.

Socialstyrelsen har beslutat att PGT ska bedrivas på två NHV-enheter i Sverige (nationell högspecialiserad vård), och idag är det Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm och Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, som har fått uppdraget. För de två NHV-enheterna ingår i uppdraget att harmonisera verksamheterna, samarbeta, bedriva gemensam forskning samt utforma ett gemensamt vårdprogram.

Nationella rekommendationer för PGT gällande regelverk, den senaste forskningen och etiska ställningstaganden har tidigare arbetats fram av Vänadsrådet, Nationella vävnadsområdesgruppen för könsceller (1), och aktuellt vårdprogram har tagit hänsyn till dessa rekommendationer.

Vårdprogrammet har även tagit hänsyn till internationella rekommendationer om hur man organiserar och arbetar med PGT (2).

\*Benämningen PGD har varit ett etablerat internationellt begrepp, men man har internationellt genomfört en ändring i nomenklaturen till PGT (preimplantatorisk genetisk testning), med särskiljande av PGT-SR (strukturella rearrangemang), PGT-M (monogena sjukdomar) och PGT-A (aneuploidiscreening).

## PGT, ett alternativ till prenataldiagnostik

PGT introducerades i England 1990 och metoden spreds sedan över hela världen som ett alternativ till annan prenataldiagnostik (moderkaks- eller fostervattenprov) för svåra ärftliga sjukdomar. I Sverige har PGT utförts i ca 25 år vid Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm och Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (3).

PGT utgör idag ett reproduktivt alternativ för patienter med hög risk att få barn med svåra ärftliga tillstånd.

Fördelen jämfört med konventionell fosterdiagnostik är att man kan påbörja en graviditet med vetskap om att embryot inte är bärare av det genetiska tillståndet som förekommer i familjen och man kan på så sätt undvika ett graviditetsavbrytande, med dess potentiella fysiska och psykiska påfrestningar för den gravida kvinnan/paret. PGT kräver dock att paret genomgår assisterad befruktning med IVF.

Patienter som önskar genomföra PGT ska erhålla genetisk vägledning, information om metoden, dess fördelar och nackdelar samt möjlighet att lyckas i det enskilda fallet. Möjligheterna till en lyckad behandling beror på flera faktorer, varav en del är gynekologiska/ reproduktiva (t.ex. kvinnans ålder och äggreserv samt individens/parets allmänna reproduktiva förmåga) och en del är genetiska (andel av embryona som kan förväntas vara genetiskt sjuka) samt om PGT är tekniskt möjlig för det enskilda paret/individ.

## Assisterad befruktning vid PGT

Vid PGT måste paren genomgå en IVF-behandling, oavsett om de har normal fertilitet eller inte. Detta innebär att kvinnan genomgår en hormonstimulering av äggstockarna vilket resulterar i en utmognad av ett flertal ägg (oocyter) som kan variera från några få till ett tjugotal. Oocyterna hämtas ut från kvinnans äggstockar och befruktas med mannens spermier i laboratoriet. Dag 5–6 efter befruktningen görs en biopsi, då 5–10 celler tas från embryot och analyseras avseende den för paret aktuella sjukdomen. Ett embryo utan påvisad genetisk sannolikhet för att utveckla det ärftliga tillståndet återförs till kvinnans livmoder och möjlighet finns att en graviditet etableras. Det bör framhållas att PGT är en form av prenatal genetisk diagnostik och inte en fertilitetsbehandling. Trots detta betraktas metoden ofta felaktigt som en fertilitetsbehandling eftersom provrörsbefruktning krävs för att genomföra diagnostiken.

## PGT med donerade gameter

Om donerade gameter kommer att användas i kombination med PGT så krävs det att en särskild prövning skall utföras enligt Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (4).

## Indikation för PGT

I Sverige utförs PGT för ärftliga monogena tillstånd (PGT-M) och ärftliga kromosomavvikelser (PGT-SR). PGT är ett alternativ om den ena eller båda parterna i ett par, eller den ensamstående kvinnan, bär på en genetisk avvikelse som gör att de har en hög sannolikhet att få barn med ett ärftligt tillstånd. Vid monogena tillstånd är sannolikheten 25% eller 50% att få ett barn med det aktuella tillståndet. Vid ärftliga kromosomavvikelser kan sannolikheten vara upptill 50% att få ett barn med obalanserad

kromosomuppsättning, och dessa par har dessutom en hög risk för upprepade missfall och ibland sänkt fertilitet vilket motiverar IVF.

PGT har idag i Sverige utförts för >300 olika tillstånd och nya frågeställningar tillkommer kontinuerligt varpå PGT etableras efter behov och efterfrågan. Det finns ingen lista på godkända diagnoser. Vid tveksamhet kring huruvida en viss diagnos uppfyller lagkraven så tas frågan upp i det multidisciplinära behandlingsteamet, lokalt och/eller i samråd mellan NHV-enheterna.

Inför PGT behöver en upparbetning av de genetiska testen utföras individuellt för varje fall.

#### PGT-SR (ärflika kromosomavvikelser)

Patienter med balanserade kromosomala strukturella avvikelser är friska men har en hög sannolikhet att bilda könsceller (ägg eller spermier) med obalanserad kromosomuppsättning, vilket resulterar i deletioner och duplikationer i de ingående kromosomerna. Detta leder till risk för infertilitet, upprepade missfall eller att man får ett barn med varierande grad av medfödda missbildningar, intellektuell funktionsnedsättning och/eller andra tillstånd. De vanligaste formerna av kromosomala strukturella avvikelser är reciproka translokationer, Robertsoniska translokationer, och inversioner. PGT-SR erbjuds endast om samtliga obalanserade former av kromosomavvikelsen kan identifieras med aktuell analysmetod.

Vid PGT-SR används analys med massiv parallell sekvensering (MPS) vilken detekterar obalanser orsakade av translokationer/inversioner, men ger även en generell detektion av aneuploidier (numeriska kromosomavvikelser). Vid MPS-analys kan man även identifiera förekomst av mosaicism i de biopsade cellerna, men det är idag oklart hur väl detta representerar hela embryot. Betydelsen av mosaicism i det tidiga embryot har diskuterats internationellt under många år, och olika rekommendationer har genom åren utformats om hur man bäst ska värdera, rangordna och följa upp dessa embryon. Återförande av dessa embryon kan övervägas efter avslutad behandlingscykel eller efter att samtliga PGT behandlingar genomförts beroende av typen och graden av mosaicism (6,7).

#### PGT-M (monogena tillstånd)

Monogena tillstånd nedärvs antingen autosomt dominant, autosomt recessivt eller X-bundet. Det finns ett brett spektrum av olika monogena tillstånd. En förutsättning för PGT-M är att den genetiska orsaken (mutationen) till tillståndet har identifierats och fastställts i familjen, och att man fastställt att kvinnan/paret har en hög sannolikhet (25 eller 50%) att få barn med det aktuella tillståndet.

Vid PGT för autosomt recessiva tillstånd återförs de embryon som ärvt ett eller två friska anlag, dvs även heterozygota anlagsbärare återförs och särskiljs ej från icke-anlagsbärare. Detta eftersom barnet då förväntas vara frisk anlagsbärare och inte utveckla tillståndet.

Vid X-bundna tillstånd får hänsyn tas till om det är en X-bunden dominant eller X-bunden recessiv nedärvning. För X-bundna dominant tillstånd skall man avstå från återförande av anlagsbärande XX-embryon. Vid X-bunden recessiv nedärvning får man bedöma utefter vilket tillstånd det rör sig om, och om också om flickor med sjukdomsanlaget kan uppvisa symptom och hur det ser ut i den enskilda familjen. Avseende X-bundet recessiva tillstånd kan paret välja att spara anlagsbärande XX-embryon för eventuellt återförande efter avslutade PGT-behandlingar.

Internationell konsensus är att man vid PGT-behandling aldrig återför embryon som bär på ett anlag som ger upphov till sjukdom eller funktionsnedsättning, oavsett parets önskemål.

Exklusionstest kan övervägas för tillstånd med sen debut (som tex Huntington sjukdom eller ärftlig ALS), om det föreligger ärftlighet för tillståndet i familjen men patienten önskar avstå från egen anlagsbärartestning.

Vid PGT för autosomalt dominant eller recessivt tillstånd, där risken att uppvisa symptom skiljer sig åt beroende på individens kön, kan speciella riktlinjer för återföring finnas. Exempel på detta är ärftlig bröst- och ovarialcancer (BRCA1 mutationer) där man kan överväga att spara anlagsbärande XY-embryon (män har mycket låg risk att utveckla cancer). Om paret så önskar, kan dessa embryon eventuellt återföras efter avslutade behandlingar.

Vid PGT-M används kopplingsanalys, där man följer nedärvningen av sjukdomsanlag i familjen. Analysen kan kompletteras med mutationsdetektion.

PGT för tillstånd som orsakas av mutationer i mitokondrie-DNA (mtDNA) utförs ännu ej i Sverige, men kan bli aktuellt inom överskådlig framtid. Embryodiagnostiken måste i dessa fall vara kvantitativ, och gränsvärden för vad som anses vara ett "friskt" embryo är specifikt för varje enskild mutation. Biopsi av embryon behöver i nuläget utföras dag 3, för att analysen ska kunna utföras för dessa sjukdomar.

Mitokondriell donation, som är ett alternativ till PGT för mtDNA orsakade mitokondriella sjukdomar är inte tillåtet i Sverige enligt rådande regelverk.

#### PGT-HLA

PGT-HLA är en möjlighet för patienter som har hög sannolikhet att få barn med monogent tillstånd, och som har ett sjukt barn som behöver blodstamcells-transplantation. PGT-HLA kan identifiera ett embryo som både är friskt avseende den aktuella sjukdomen, och som också är HLA-matchad med det barn som behöver en donator. Navelsträngsblod kan tas tillvara vid förlossningen och användas för transplantation. PGT med HLA typning kan endast utföras i kombination med PGT för ett ärftligt tillstånd och kräver tillstånd från Socialstyrelsen (se nedan under Lagstiftning).

#### PGT-A (ej indikation i Sverige idag)

PGT där indikationen är infertilitet (assisterad befruktning), och där analys avseende aneuploidier utförs för val av embryo till återföring. PGT-A utförs i stor utsträckning internationellt vid assisterad befruktning, men det är fortfarande inte helt klarlagt om det verkligen ökar graviditetschansen. PGT-A är i nuläget ej tillåtet i Sverige. Detta kan utföras endast inom ramen av forskningsprojekt.

## Förutsättningar och regler för PGT i Sverige idag

PGT kan endast erbjudas om kvinnan och/eller mannen bär på anlag för ett allvarlig genetiskt tillstånd som medför stor risk för barnets hälsa (3).

Patienter som efterfrågar PGT behöver uppfylla grundkrav rörande offentligt finansierad assisterad befruktning. Några av kraven:

- Patienten /paret ska vara folkbokförda i Sverige. Paret ska ha haft en stabil relation i minst två år och ska vara sammanboende.
- Ingen i paret får vara steriliserad.
- Kvinnans ålder ska vara under 40 år vid varje behandlingstillfälle. Med behandlingstillfälle menas start av läkemedelsbehandling.
- Mannens ålder ska vara under 56 år.
- Kvinnans BMI ska understiga angivna gränsvärden för IVF behandling

PGT kan utföras endast när det finns teknisk möjlighet att med den genetiska analysen säkert kunna diagnostisera de biopsrade embryona för det aktuella tillståndet.

En PGT-behandling innefattar hormonell stimulering och follikelaspilation (äggplockning) samt insättning av återföringsbara "friska" embryon som har analyserats vid behandlingen. En fertilitetsbehandling som leder till follikelaspilation räknas som en behandling oavsett antalet återföringsbara embryon och även om inga embryon kan återföras.

Patienter i behov av PGT kan erbjudas upp till tre behandlingar per barn, upp till två friska barn efter PGT, förutsatt att individen/paret har godkänts för att genomgå PGT-behandling. Detta gäller oavsett antal barn som individen/paret har sedan tidigare. För patienter med kromosomala avvikelser i behov av PGT-SR anses det rimligt att kunna erbjuda ytterligare en behandling (d.v.s. fyra PGT-behandlingar med follikelaspilation) på grund av att det ofta endast finns ett fåtal återföringsbara embryon.

Om patienter tidigare genomgått IVF-behandlingar utan PGT, innan indikation för PGT fastställdes, räknas dessa IVF-behandlingar inte in. Förutsättning för att kunna erbjuda PGT är att individen/paret bedöms ha en rimlig chans för ett lyckat resultat. Individuell bedömning gällande detta görs innan varje PGT-behandling.

## Remissförfarande för PGT behandling

I Sverige började tillämpningen av PGT i början av 2000-talet och erbjuds vid två medicinska centra, i Göteborg och Stockholm. Från och med 2021 är det dessa centra som har ansvaret för att tillhandahålla PGT som en del av den nationellt högspecialiserade vården (NHV). Detta görs för att garantera en effektiv och samordnad vård av hög kvalitet.

Patienter från andra regioner behöver en remiss till specialistvård för att få tillgång till PGT-behandling vid någon av dessa enheter. Kostnaderna för vården hanteras av hemregionen. I enighet med "Patientlagen" som trädde i kraft den 1 januari 2015, kan även enskilda individer/par söka vård genom fritt vårdval, förutsatt att vissa kriterier för IVF och PGT är uppfyllda (8).

Remissen till PGT-center bör innefatta genetisk och reproduktionsmedicinsk bedömning. Paret eller patienten behöver ha fått genetisk vägledning gällande den aktuella diagnosen. Vid PGT-M måste den sjukdomsorsakande mutationen vara identifierad och ha fastställts vara sjukdomsorsakande. Provsvar på analysen skall bifogas PGT-remissen. Vid PGT-SR ska den kromosomala avvikelserna vara identifierad och provsvar på analysen bifogas till PGT-remissen.

Fertilitetsutredning av paret/patienten inför assisterad befruktning med PGT bör ingå i remissen. Individuell bedömning behöver göras om kvinnan har en allvarlig sjukdom som skulle innebära medicinska komplikationer i samband med IVF-behandling eller graviditet. Par eller ensamstående som är i behov av PGT behöver uppfylla grundkrav rörande offentligt finansierad assisterad befruktning.

Par/individer som efterfrågar PGT bör remitteras till ett PGT-center för ställningstagande till om PGT är möjlig ur genetisk, etisk, teknisk och juridisk synvinkel. I tveksamma fall, eller vid PGT-relaterade frågor kan ett PGT-centrum konsulteras för vägledning.

### Vägledning

Paret eller patienten bör informeras om samtliga reproduktiva alternativ till PGT behandling. Det är viktigt att paret får information via genetisk och reproduktionsmedicinsk konsultation innan beslutet fattas. Patienten ska erbjudas genetisk vägledning via klinisk genetisk enhet. Genomgång av IVF behandlingen inom PGT bör erbjudas av specialist inom obstetrik och gynekologi med inriktning i reproduktionsmedicin. Paret eller patienten bör förutom den individuella medicinska vägledningen, även få skriftlig information.

Båda i paret ska närvara vid vägledningen. Patienter som blivit gravida efter PGT får individualiserad vägledning vid ultraljudsundersökning i första graviditetstrimester samt rekommendationer kring eventuellt behov av uppföljande fosterdiagnostik.

### Uppföljning av PGT-behandlingar

Utvärdering av vården inom PGT i Sverige utförs kontinuerligt via årlig rapportering av PGT-resultat till Socialstyrelsen inom ramen för NHV-uppdraget. Flera kvalitetsmarkörer används inklusive väntetider, handläggningstid och fertilitetsresultat. Rapport går också till kvalitetsregistret Q-IVF för assisterad befruktning. Årliga rapporter av PGT-resultat skickas också till ESHRE (European Society of Human Reproduction) och handläggs via ESHRE PGT-konsortium.

### Lagstiftning gällande PGT

Lagen om genetisk integritet (2006:351) (4) reglerar bestämmelserna kring preimplantatorisk genetisk testning (PGT), i lagtext benämnd som preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD). Lagen stadgar att PGT endast får användas om mannen eller kvinnan bär på anlag för en allvarlig monogen eller kromosomalt ärftlig sjukdom, som innebär stor risk att få ett barn med en genetisk skada eller sjukdom.

Detta innebär bl.a. att PGT ej får utföras för val av egenskaper, ej heller val av kön om det inte är medicinskt indicerat.

En undantagsregel möjliggör PGT med HLA-typning av embryon, för familjer med svårt sjuka barn med ärftliga tillstånd som kan behandlas med blodstamcellstransplantation. PGT-HLA kan identifiera ett embryo som både är friskt avseende den aktuella sjukdomen, och som också är HLA-matchad med



det barn som behöver en donator. För PGT-HLA behövs en specifik ansökan till Socialstyrelsen som har möjlighet att godkänna en sådan behandling om möjlighet att göra undantag om "synnerliga skäl föreligger".

Preimplantatorisk genetisk testning för aneuploidi (PGT-A), tidigare känd som preimplantatorisk genetisk screening (PGS), används för att identifiera kromosomavvikelser som kan påverka embryots livsduglighet. PGT-A är en generell screening vid IVF, där paret inte har någon bakomliggande sjukdom eller bärarskap. Den nuvarande lagtexten innefattar inte PGT-A och i Sverige kan därför PGT-A endast tillämpas i studieform (5).

### Arbetsgruppens sammansättning

De två nationella PGT-centra i Sverige utsåg en arbetsgrupp bestående av representanter inom reproduktionsmedicinsk och klinisk genetisk verksamhet. Arbetsgruppens uppdrag har varit att författa ett förslag till gemensamma nationella rekommendationer för PGT-verksamhet i form av vårdprogram. Följande personer har deltagit i arbetsgruppens uppdrag:

Helena Malmgren, Sjukhusgenetiker, docent, Klinisk genetik och genomik, Karolinska Universitetssjukhuset

Fotios Sergouniotis, Biträdande överläkare, Reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset

Cecilia Hulthe Söderberg, Överläkare, Klinisk Genetik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Nona Sargisian, Överläkare, Reproduktionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Erik Iwarsson, Överläkare, Klinisk genetik och genomik, Karolinska Universitetssjukhuset

## Referenser

1. Sveriges Kommuner och Regioner (SKR). Rekommendation om enhetlighet i regionernas erbjudande av offentligt finansierad preimplantatorisk genetisk diagnostik. 2021
2. ESHRE PGT Consortium Steering Committee; Carvalho F, Coonen E, Goossens V, Kokkali G, Rubio C, Meijer-Hoogeveen M, Moutou C, Vermeulen N, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa021. doi: 10.1093/hropen/hoaa021. PMID: 32524036; PMCID: PMC7257038.
3. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. Nature. 1990 Apr 19;344(6268):768-70. doi: 10.1038/344768a0. PMID: 2330030.
4. SFS 2006:351 Lag om genetisk integritet. Hämtad från: [http://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-2006351-om-genetisk-integritet-m.m\\_sfs-2006-351](http://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-2006351-om-genetisk-integritet-m.m_sfs-2006-351)
5. Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (4 kap. 11 § SOSFS 2009:32) Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/foreskrifter-och-allmanna-rad/konsoliderade-foreskrifter/200932-om-anvandning-av-vavnader-och-celler-i-halso--och-sjukvarden-och-vid-klinisk-forskning/>
6. ESHRE PGT-SR/PGT-A Working Group; Coonen E, Rubio C, Christopikou D, Dimitriadou E, Gontar J, Goossens V, Maurer M, Spinella F, Vermeulen N, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa017. doi: 10.1093/hropen/hoaa017. PMID: 32500102; PMCID: PMC7257111.
7. ESHRE Working Group on Chromosomal Mosaicism; De Rycke M, Capalbo A, Coonen E, Coticchio G, Fiorentino F, Goossens V, Mcheik S, Rubio C, Sermon K, Sfontouris I, Spits C, Vermeesch JR, Vermeulen N, Wells D, Zambelli F, Kakourou G. ESHRE survey results and good practice recommendations on managing chromosomal mosaicism. Hum Reprod Open. 2022 Nov 7;2022(4):hoac044. doi: 10.1093/hropen/hoac044. PMID: 36349144; PMCID: PMC9637425.
8. Patientlag (SFS 2014:821) Stockholm. Riksdagen. Hämtad från: [http://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientlag-2014821\\_sfs-2014-821/](http://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientlag-2014821_sfs-2014-821/)

## Versionshistorik

Version	Ändring	Datum
1.0	Vårdprogrammet publiceras	2025-04-01