

Stockholms PGT-center

Karolinska Universitetssjukhuset





Välkommen till Stockholms PGT-center

Reproduktionsmedicin Karolinska och Klinisk genetik vid
Karolinska Universitetssjukhuset

Denna skrift innehåller information om preimplantatorisk genetisk testning (PGT) och hur denna metod kan användas för att bli gravid när man har hög risk att få barn med en svår ärftlig sjukdom. Vi förutsätter att du/ni redan är välinformerad(e) om sjukdomen och dess nedärvningsmönster i just er familj och informationen berör därför PGT som metod, oberoende av diagnos. Stockholms PGT-center erbjuder PGT till par med olika allvarliga ärftliga sjukdomar (monogena sjukdomar och ärftliga kromosomavvikelser), samt vid synnerliga skäl PGT med bestämning av vävnadstyp (s.k. PGT-HLA) och endast efter tillstånd av Socialstyrelsen.

Stockholms PGT-center startade sin verksamhet 1996 och är ett samarbete mellan Reproduktionsmedicin Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge som ansvarar för provrörsbefruktningen och Klinisk genetik Karolinska Universitetssjukhuset i Solna som etablerar och utför den genetiska diagnostiken. I PGT-teamet arbetar:

- administrativ personal som sköter bokning av tider, kan svara på allmänna frågor och förmedla kontakt med övriga i teamet
- genetiker (läkare och sjukhusgenetiker) samt biomedicinska analytiker som sköter vägledning och genetisk diagnostik
- gynekologer som planerar och utför provrörsbehandlingen
- barnmorskor som ansvarar för synkronisering av behandlingens olika delar
- embryologer och laboratorieingenjörer som hanterar ägg, spermier och embryon samt utför biopsi av embryon vid PGT

Vad är PGT?

PGT är ett alternativ till traditionell fosterdiagnostik och innebär diagnostik av en genetisk sjukdom redan på embryostadiet, innan graviditet har påbörjats. Detta kräver att man genomgår provrörsbefruktning (in vitro fertilisering, IVF). Vid IVF kan man erhålla flera ägg som befruktas med mannens spermier utanför kroppen. Några dagar efter befruktningen görs provtagning av befruktade ägg (embryon), då enstaka celler tas ut och testas för en specifik sjukdom. Ett embryo som bedömts vara friskt avseende den aktuella sjukdomen kan sedan överföras till kvinnans livmoder och förhoppningsvis ge upphov till en graviditet. Fördelen med PGT jämfört med traditionell fosterdiagnostik är att graviditeten kan påbörjas i vetskap om att det väntade barnet inte kommer att drabbas av den ärftliga sjukdomen och att risken att behöva genomgå ett graviditetsavbrytande därigenom minimeras. Nackdelen är att PGT är en lång och komplicerad process. Behandlingen beskrivs mer i detalj nedan.

Uppskattningsvis har mer än 10 000 barn fötts i världen efter PGT. De äldsta barnen är drygt 30 år och hittills har man inte kunnat påvisa någon skadlig effekt av PGT, men antalet barn är fortfarande relativt litet och uppföljningstiden förhållandevis kort. I Sverige regleras användningen av PGT i "Lagen om genetisk integritet mm" från 2006 och metoden finns tillgänglig som nationell högspecialiserad vård vid Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm och Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg.

Chansen att lyckas med PGT

Genomsnittligt är chansen att få barn efter PGT drygt 35% per embryoåterföring men varierar från par till par. Faktorer som påverkar chansen att lyckas är:

- Kvinnans ålder - det är väl känt att möjligheten att bli gravid minskar när kvinnan blir äldre, framförallt efter 40 års ålder
- Äggstockarnas svar på hormonbehandlingen
- Kvinnans vikt - övervikt försämrar möjligheterna till lyckad IVF-behandling
- Rökning
- Genetisk diagnos - för vissa tillstånd är chansen att hitta ett friskt embryo lägre

Innan PGT påbörjas görs en bedömning av möjligheten att genomföra behandlingen. I vissa fall kan man då komma fram till att förutsättningarna för framgångsrik behandling är så dåliga att man får avstå. Efter varje genomförd behandling görs dessutom en utvärdering för att bedöma möjligheten till upprepade PGT.

Förberedelser för PGT

FÖRUTSÄTTNINGAR

Ett par kan erbjudas PGT om:

- Kvinnans ålder/hormonprover/ultraljudsundersökning talar för att hennes äggstockar kan svara på behandling
- Mannen har levande spermier
- Paret lever i ett stabilt förhållande
- En eller båda är bärare av en allvarlig ärftlig sjukdom med hög risk att få sjuka barn
- Genetisk testning på enstaka embryoceller är möjlig
- Finansiering av behandlingen är ordnad
- Paret har maximalt ett barn utan den aktuella sjukdomen

FÖRBEREDANDE UNDERSÖKNINGAR

Den genetiska diagnostiken för det enskilda paret måste vara klar. En grundförutsättning är att den sjukdomsframkallande mutationen eller kromosomavvikelsen är väl kartlagd i familjen. En analys på enstaka embryoceller måste sedan etableras, vilket kan ta alltifrån någon månad upp till något år. Det vanliga är att blodprover tas på paret för utprovning av diagnostiken. I vissa fall finns DNA/kromosomprov redan sparade på Klinisk genetik i Solna eller motsvarande enhet på hemorten. Ofta behövs dessutom prover från andra i familjen som kontroller.

För att bedöma äggstockarnas förmåga att svara på hormonbehandlingen tas ett blodprov med mätning av hormonet AMH i serum samt en ultraljudsundersökning av äggstockarna där de små äggblåsorna räknas. Dessutom måste alla som genomgår provrörsbehandling genomgå testning för HIV, hepatit B och C, syfilis och HTLV I och II. Mannen behöver även lämna ett spermaprov för bedömning inför behandlingen.

FÖRBEREDANDE BESÖK

Inför PGT behöver paret besöka både Klinisk genetik i Solna och Reproduktionsmedicin Karolinska i Huddinge. Oftast kommer paret på remiss från en läkare. Utomlänspatienter behöver specialistvårdsremiss. Besök för patienter från utlandet ordnas via Stockholm Care.

Vid besöket på Klinisk genetik träffar paret en läkare eller sjukhusgenetiker som går igenom den genetiska sjukdomen i familjen och ger information om PGT. Möjligheten att kunna erbjuda PGT beror på vilken diagnos det rör sig om och hur förhållandena ser ut i den specifika familjen. Det kan vara allt ifrån att diagnostiken redan finns etablerad till att det av olika skäl inte alls går att utföra. Det vanligaste är att PGT går att utföra, men att diagnostiken behöver etableras för det aktuella paret. I en del fall har paret inte bestämt sig för om de vill genomgå PGT och besöket blir då endast vägledande.

Vid besöket på Reproduktionsmedicin Karolinska får paret ingående information om provrörsbehandling av en gynekolog och en barnmorska med erfarenhet av PGT.

Planering av behandling sker via Reproduktionsmedicin Karolinska när den genetiska diagnostiken är klar.

Vid efterföljande behandlingar är det Reproduktionsmedicin Karolinska som håller kontakt med paret. Vid behov kan ett förnyat besök på Klinisk genetik ordnas.

PGT-behandlingen

En PGT-behandling kan delas in i 8 steg:

- 1) Hormonstimulering av äggstockarna för utmognad av ägg
- 2) Uthämtning av ägg
- 3) Spermaprov och preparering
- 4) Befruktning
- 5) Provtagning av embryon, s.k. embryobiopsi
- 6) Genetisk analys med selektion av embryon
- 7) Embryoåterföring till kvinnans livmoder
- 8) Gravitetstest

HORMONSTIMULERING AV ÄGGSTOCKARNA FÖR TILLVÄXT AV ÄGG

Äggstockarna stimuleras med hormoner för att flera ägg ska utmognas samtidigt. Det finns två sätt att genomföra stimuleringen.

1) Vid den s.k. långa stimuleringen påbörjas behandlingen med en hämning av äggstocksfunctjonen, s.k. nedreglering. Detta görs med en nässpray och behandlingen påbörjas vanligtvis en vecka före förväntad menstruation. Kvinnan kan under denna tid uppleva biverkningar såsom blodvallningar och svettningar, liknande de man får i övergångsåldern, men symtomen försvinner när hormoninjektionsbehandlingen påbörjas.

Vid behov kontrolleras nedregleringen efter cirka 2-3 veckor med hjälp av ultraljud eller blodprov. När nedregleringen har fungerat påbörjas själva hormonstimuleringen som sker med dagliga injektioner av follikelstimulerande hormon i fettvävnaden nedom naveln. Dessa injektioner kan kvinnan eller hennes partner klara själva efter instruktion. Under hormonstimuleringen utmognar äggblåsor i äggstockarna. Kvinnan kan uppleva biverkningar som uppblåsthet, illamående, ömma bröst och emotionell känslighet. Genom blodprov och ultraljudskontroller kan stimuleringen följas och styras för att bli så bra som möjligt. Under denna tid

fortsätter behandlingen med nässpray parallellt. I allmänhet varar hormonstimuleringen i 10-12 dagar, men med individuella variationer i både tid och dos.

2) Det andra alternativet till hormonstimulering är den s.k. korta stimuleringen eller antagonistbehandling, där patienten påbörjar hormoninjektionerna någon av de första mensdagarna. Efter fem dagars behandling påbörjas injektioner med en s.k. antagonist som förhindrar att äggen lossnar i förtid. Hormonstimuleringen kontrolleras en eller flera gånger med ultraljud och ibland med blodprov.

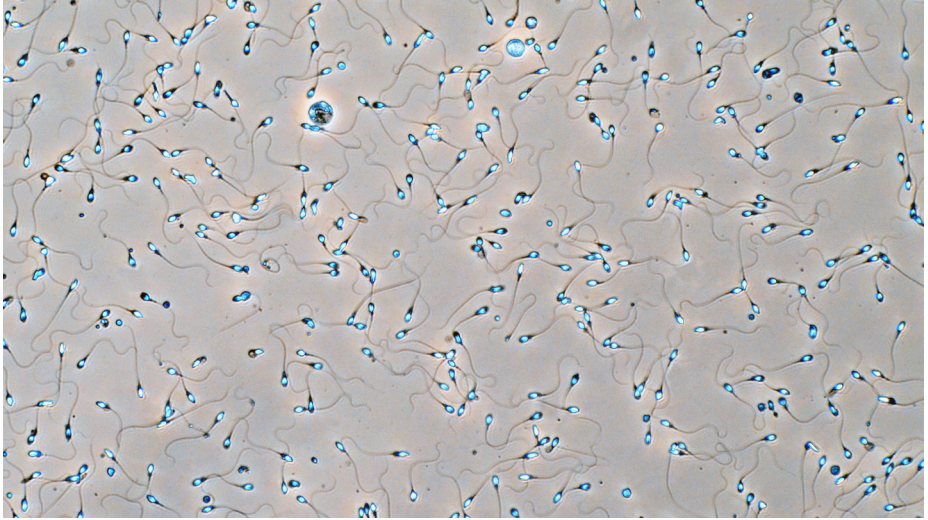
UTHÄMTNING AV ÄGG

Lämplig dag för ägguttag fastställs med ledning av ultraljud. På kvällen ett och ett halvt dygn innan ägguttag, ges en injektion av hormonet hCG, den s.k. ägglossningssprutan för att erhålla slutlig utmognad av äggblåsorna. Behandlingen kan i vissa fall behöva avbrytas på grund av under- eller överstimulering. Vid antagonistbehandling kan man som alternativ ge en annan typ av ägglossningsspruta för att undvika överstimulering.

Ägguttag sker ca 36 timmar efter ägglossningssprutan. I samband med ägguttaget får kvinnan lugnande och smärtstillande medicin. Lokalbedövning läggs i slidtoppen. Under ultraljudskontroll sker uthämtning av ägg genom en tunn nål som införs via kvinnans slida. Med nålen punkteras äggblåsorna och innehållet sugas ut och undersöks i mikroskop av laboratoriepersonal. När äggcellen har hittats läggs den i en skål i ett värmeskåp (inkubator). Uthämtning av ägg tar vanligen omkring 20 minuter och man stannar kvar ett par timmar efter ingreppet.

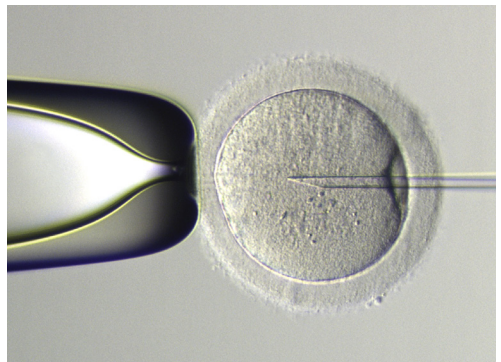
SPERMAPROV OCH PREPARERING

Samma dag som ägguttaget sker lämnar mannen ett spermaprov. Detta prepareras och spermerna tas till vara. I vissa fall krävs speciell provtagning där man uthämtar spermier direkt från bitestikeln eller testikeln.



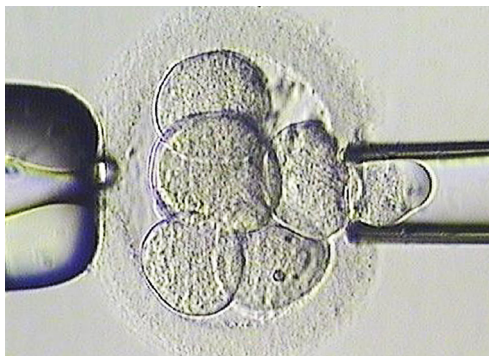
BEFRUKTNING

En spermie injiceras in i varje ägg s.k. mikroinjektionsteknik (ICSI). Redan dagen efter kontrolleras om befruktning har ägt rum och hur många ägg som har befruktats. De befruktade äggen odlas vidare.

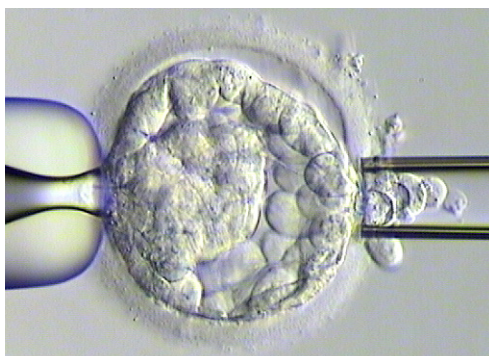


PROVTAGNING AV EMBRYON, S.K. EMBRYOBIOPSI

Provtagning av embryot sker dag 3 eller dag 5-6 efter befruktningen, beroende på vilken metod som ska användas vid diagnostiken. Vid denna provtagning kan en cell (dag 3) respektive 3-10 celler (dag 5-6) avlägsnas från embryot.



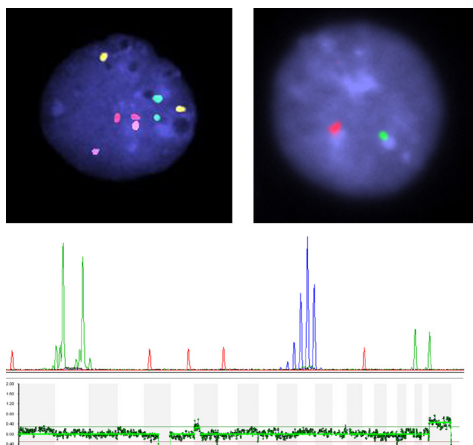
De celler som tagits ut används för den genetiska analysen medan de celler som är kvar i embryot efter biopsin fortsätter att växa vidare i en inkubator och är grunden för foster, moderkaka och fosterhinnor. Vid provtagning dag 5-6 fryses embryot ner direkt efter provtagningen.



GENETISK ANALYS MED SELEKTION AV EMBRYON

Den genetiska analysen utförs på Klinisk genetik och svaret meddelas Reproduktionsmedicin Karolinska. Om analysen har fungerat optimalt kan man avgöra vilket/vilka embryon som har ärvt den genetiska sjukdomen och vilket/vilka som förväntas bli friska avseende den aktuella sjukdomen. Inga andra analyser utförs på embryot.

Vi fastställer inte embryots kön om detta inte är nödvändigt för diagnostiken. Vi skiljer ej ut anlagsbärare som förväntas bli friska från de som inte alls bär på anlaget vid diagnostik av monogena sjukdomar. Vid diagnostik av translokationer kan vi av tekniska skäl endast skilja på kromosomal balans och obalans. Ett embryo som uppvisar kromosomal balans kan vara balanserad bärare eller ha normala kromosomer. Om



provtagning sker dag 3 är analysen klar ett dygn efteråt. Vid provtagning dag 5-6 nedfrysas embryot och analysen är klar först efter några veckor.

EMBRYOÅTERFÖRING TILL KVINNANS LIVMODER

Provtagning dag 3: När provsvar föreligger (fyra eller fem dagar efter äggtag) sker en återföring till kvinnans livmoder av ett embryo som bedömts vara friskt avseende den aktuella sjukdomen.

Det händer ibland att inget friskt embryo finns tillgängligt, vilket medför att det i vissa fall inte blir någon återföring. Om det tvärtom efter återföring finns kvarvarande embryon som bedömts som friska, kan man ibland spara dessa genom nedfrysning. Ett sådant embryo kan i efterhand tinas och återföras om graviditet uteblivit eller om syskon önskas.

Provtagning dag 5-6: Alla embryon som provtagits nedfrysas. De som är friska avseende den aktuella sjukdomen och klarar av upptiningen kan återföras i en av kvinnans normala eller med läkemedel stimulerade menstruationscykler.

Vid själva embryoåterföringen bör urinblåsan vara fylld för att räta upp livmodern. Detta underlättar införandet av en tunn plastkateter genom

livmoderhalsen genom vilket embryot deponeras i livmodern. Ingreppet tar bara några minuter och är i regel smärtfritt.

Efter embryoåterföring behöver kvinnan ibland ytterligare hormonellt stöd i form av progesteron. Detta ges som slidpillär och påbörjas efter äggtag eller enligt anvisning av läkaren eller barnmorskan på Reproduktions-medicin Karolinska. Progesteronmedicineringen pågår tills graviditetstesten är utförd.

GRAVIDITETSTEST

Arton dagar efter äggtag vid biopsi dag 3 eller 13 dagar efter återföring av fryst embryo tas ett graviditetstest och cirka 3 veckor efter positiv graviditetstest görs ett ultraljud för att kontrollera om det finns levande foster i livmodern.



Uppföljning

OM GRAVIDITET KONSTATERTS EFTER PGT



Om graviditeten fortskrider kan paret om de så önskar göra en extra kontroll med traditionell fosterdiagnostik, dvs moderkaksprov i graviditetsvecka 11-12 eller fostervattenprov i graviditetsvecka 15-16.

Paret bör vara informerat om risken för feldiagnostik av PGT-behandlingen i det enskilda fallet (se nedan) som bör vägas mot risken att orsaka ett missfall med fosterdiagnostiken (denna är vanligen 0,1-0,5%).

HUR TILLFÖRLITLIG ÄR PGT-DIAGNOSTIKEN?

Feldiagnos efter PGT har rapporterats, även om det är ovanligt. Vi gör naturligtvis allt som går att göra för att förebygga detta, Den generella tillförlitligheten vid PGT uppskattas till 99%.

OBSERVERA!

Under hela PGT-behandlingen måste paret ha skyddade samlag/använda preventivmedel för att undvika en spontan graviditet som ej är genetiskt testad.

NÄR BARN FÖDS EFTER PGT

När ultraljud visat en levande graviditet erhåller paret en blankett kallad "Graviditetsrapport". Blanketten fylls i efter förlossningen och skickas till Reproduktionsmedicin.

OM GRAVIDITET UTEBLIR EFTER PGT

Om en PGT-cykel måste ställas in eller om graviditet uteblir erbjuds paret att komma på ett återbesök till Reproduktionsmedicin Karolinska för att diskutera möjliga orsaker till detta. Eventuella möjligheter att förbättra behandlingen tas upp och tillsammans med paret beslutas om ytterligare en behandlingscykel kan inplaneras. I de fall där utsikterna att åstadkomma en graviditet bedöms som mycket små avråds från fortsatt behandling och alternativa möjligheter att få barn kan diskuteras. Sådana alternativ kan vara traditionell fosterdiagnostik, spermie- eller äggdonation eller adoption.

KVALITETSUPPFÖLJNING

Aidentifierad data om varje PGT-behandling rapporteras till en internationell databas administrerad av ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) och dess PGT-konsortium. Syftet är att följa upp och kvalitetssäkra PGT-diagnostiken.

Vänligen meddela om ni inte önskar ingå i rapporteringen så kan era behandlingar exkluderas.



KONTAKTINFORMATION

Vid önskemål om kontakt, ring sekreterare

KLINISK GENETIK 08-123 727 20 eller

REPRODUKTIONSMEDICIN KAROLINSKA 08-123 875 06

För utomlandspatienter:

Kontakta **KAROLINSKA UNIVERSITY HOSPITAL**

INTERNATIONAL PATIENT OFFICE +46-8-123 475 00

email: ipo.karolinska@regionstockholm.se

YTTERLIGARE INFORMATION

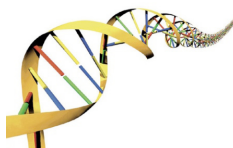
Hemsidor

KLINISK GENETIK

www.karolinska.se/genetik

REPRODUKTIONSMEDICIN KAROLINSKA

www.karolinska.se/reproduktionsmedicin



Karolinska Universitetssjukhuset
www.karolinska.se