

## Fertilitetsbevarande åtgärder hos flickor och unga kvinnor där potentiellt gonadotoxisk behandling planeras eller har utförts

Waern M, Eriksson M, Goldkuhl C, Jarfelt M, Lundin K,  
Milenkovic M, Strandell A, Svanberg T, Thurin-Kjellberg A,  
Sjögren P

Fertilitetsbevarande åtgärder hos flickor och unga kvinnor där potentiellt gonadotoxisk behandling planeras eller har utförts

[Fertility preservation in girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed]

Waern M<sup>\*1</sup>, Eriksson M<sup>2</sup>, Goldkuhl C<sup>3</sup>, Jarfelt M<sup>4</sup>, Lundin K<sup>5</sup>, Milenkovic M<sup>5</sup>, Strandell A<sup>6</sup>, Svanberg T<sup>6</sup>, Thurin-Kjellberg A<sup>5</sup>, Sjögren P<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Kvinnosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

<sup>2</sup> Medicinska biblioteken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

<sup>3</sup> Onkolog- och hematolog kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

<sup>4</sup> Barncancercentrum, Drottning, Silvias barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

<sup>5</sup> Reproduktionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

<sup>6</sup> HTA-centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

\*Projektledare/Corresponding author.

Publicerad maj 2013  
2013:61

---

Suggested citation: Waern M, Eriksson M, Goldkuhl C, Jarfelt M, Lundin K, Milenkovic M, Strandell A, Svanberg T, Thurin-Kjellberg A, Sjögren P. Fertilitetsbevarande åtgärder hos flickor och unga kvinnor där potentiellt gonadotoxisk behandling planeras eller har utförts. [Fertility preservation in girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed] Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2013. HTA-rapport 2013:61

## Innehållsförteckning

Sammanfattning .....	4
Aktuell sjukdom och vård .....	8
Aktuell teknologi inkl PICO .....	11
Evidensprövning .....	14
Etiska aspekter .....	17
Organisationen .....	17
Ekonomiska aspekter.....	18
Kunskapsluckor.....	19

Utlåtande från HTA-kvalitetssäkringsgrupp - 2013-04-24  
Statement from the Regional HTA Centrum - 2013-04-24

### Bilagor:

Appendix 1 Resultattabeller per utfallsmått

Appendix 2 Exkluderade artiklar

Appendix 3 Litteratursökningsprocessen

Appendix 4 Etisk analys

HTA-centrum

## Sammanfattning

### Metod och målgrupp:

Av flickor och unga kvinnor som drabbas av cancer eller annan sjukdom där behandlingen innebär att funktionen i äggstockarna riskerar att upphävas (gonadotoxisk), kommer många att drabbas av infertilitet. Risken varierar stort och är främst beroende av diagnos och därmed typ av behandling. Oocytvitriifiering eller nedfrysning av ovarialbiopsier är tekniker som syftar till att bevara fertiliteten för framtiden för patienter med hög risk för upphävd ovarialfunktion.

### Frågeställning P I C O:

Ger fertilitetsbevarande åtgärder (oocytvitriifiering eller nedfrysning av ovarialbiopsier) hos flickor och unga kvinnor där potentiellt gonadotoxisk behandling planeras eller har utförts, en större möjlighet att få barn och förhöjd livskvalitet, jämfört med att avstå från dessa åtgärder och hur stor är effektiviteten?

PICO (P= Patients, I= Intervention, C= Comparison, O=Outcome)

P = Flickor och unga kvinnor där potentiellt gonadotoxisk behandling planeras eller har genomförts.

I<sub>1</sub> = Vitriifiering av mogna obefruktade oocyter och efterföljande fertilitetsbehandling (genom upptining, fertilisering och återförande av embryon).

I<sub>2</sub> = Frysning av ovarialbiopsier och efterföljande fertilitetsbehandling (genom återtransplantation av frusen och tinad ovarialvävnad, med eller utan in vitro fertilisering (IVF)/hormonstimulering).

C = Ingen vitriifiering av mogna obefruktade oocyter eller frysning av ovarialbiopsier.

O = Förlossning med levande fött barn.  
Graviditet.  
Livskvalitet.  
Risker/komplikaioner.

### Studerad patientnytta och risker:

Endast publicerade fallbeskrivningar finns tillgängliga avseende effekten av oocytvitriifiering eller nedfrysning av ovarialbiopsier hos flickor och unga kvinnor, inför potentiellt gonadotoxisk behandling. Metoderna är under utveckling och effektiviteten avseende graviditet och födsel är okänd. Fallbeskrivningarna visar att metoderna kan resultera i födda barn, även om det ännu rör sig om ett fåtal. Vetenskapligt underlag saknas avseende metodernas effektivitet.

En kohortstudie visade att livskvaliteten skattades något högre om rådgivning från onkolog inför gonadotoxisk behandling, kompletterades med rådgivning från fertilitetsspecialist och/eller fertilitetsbevarande åtgärder. Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○). Laparoskopisk ovarialbiopsi medför en viss risk, jämförbar med risken vid laparoskopier inom övrig gynekologi. Har patienten pga. cancersjukdomen ett dåligt allmäntillstånd ökar risken för komplikationer. Vitriifiering av oocyter har visat god effektivitet hos friska kvinnor och är förknippad med en mycket låg risk för komplikationer.

### Etiska frågeställningar:

Både oocytvitriifiering och nedfrysning av embryon tar vanligtvis minst 10-14 dagar att genomföra, vilket innebär att cancerbehandlingen måste uppskjutas, och det skulle kunna äventyra kvinnans framtida hälsa. Långtidseffekterna av hormonbehandling hos denna patientgrupp är okända, liksom eventuella risker för barnen som föds. Vissa undanträngningseffekter kan uppstå om patientgruppen blir betydligt större.

Att bevara äggstocksvävnad hos prepubertala flickor innebär specifika etiska problem, då de inte själva kan ta beslut om fertilitetsbevarande åtgärder.

Det finns också risk för att ett antal oocyter och ovarialbiopsier som sparats inte kommer att användas, om skadan på äggstockarna blir mindre än väntat eller om kvinnan väljer att avstå från barn eller själv avlider.

#### Ekonomiska aspekter:

Tidigare har ett ytterst litet antal av de ovannämnda fertilitetsbevarande åtgärderna utförts och därmed har inte kostnaderna varit höga. Åtgärderna innebär kostnader såväl initialt (innan den gonadotoxiska behandlingen), som senare då vävnader/celler skall användas med hjälp av assisterad befruktning eller operation.

#### Samlad bedömning av kunskapsläget:

De två metoderna, oocytvitriifiering och nedfrysning av ovarialvävnad, är under utveckling. Fallrapporter beskriver att metoderna kan resultera i födda barn efter efterföljande fertilitetsbehandling, men vetenskapligt underlag saknas avseende metodernas effektivitet. Kompletterande rådgivning från onkolog och fertilitetsspecialist, samt eventuella fertilitetsbevarande åtgärder, inför gonadotoxisk behandling, kan höja livskvaliteten jämfört med rådgivning av onkolog. Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○).

#### Sammanfattning och slutsats:

Frysning av ovarialbiopsier kan vara aktuell när hög risk för infertilitet föreligger, men metodens effektivitet är otillräckligt dokumenterad avseende graviditet och födselar.

Återtransplantation av ovarialvävnad kan inte utföras vid alla tillstånd pga. potentiell risk för överföring av maligna celler.

Oocytvitriifiering är under utveckling som fertilitetsbevarande metod för patienter som står inför potentiellt gonadotoxisk behandling, samt efter cancerbehandling vid risk för tidig menopaus. Metoden är välbeprövad för friska individer.

Risken för upphävd ovarialfunktion och infertilitet varierar stort och beror framför allt på diagnos och typ av behandling. Bra prediktionsmodeller för framtida ovarialfunktion på individnivå saknas.

## Förkortningar

S-hCG: Serumprov för humant chorion gonadotropin, graviditetshormon.

IVF: In vitro fertilisering; provrörsbefruktning.

GnRH: Gonadotrophin releasing hormone (agonist eller antagonist som förbehandling vid IVF).

PGD: Preimplantatorisk genetisk diagnostik.

## Ordlista

Embryo: Befruktat ägg.

Graviditet: Definieras här som S-hCG > 5 IU/L.

Gonadotoxisk: Skadlig för äggstock/testikel.

Heterotop: Placerad på annan än ursprunglig plats.

Laparoskopisk operation: Tittålskirurgi.

Oocyt: Moget obefruktat ägg.

Orthotop: Placerad på ursprunglig plats.

Ovarialbiopsi: Vävnadsprover från äggstock.

Stamcellstransplantation: Överföring av celler tillbaka till kroppen, oftast benmärgsbildande celler. Autolog: Med egna celler. Allogen: Med donatorceller.

Vitrifiering: Ultrasnabb nedfrysningsmetod.

- 1a Projektgrupp från verksamheten**  
Christina Goldkuhl, specialistläkare, Onkolog- och hematologkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.  
Marianne Jarfelt, överläkare, Barncancercentrum, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg.  
Kersti Lundin, docent/laboratoriechef, Reproduktionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.  
Milan Milenkovic, överläkare, Reproduktionsmedicin Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.  
Ann Thurin-Kjellberg, överläkare, Reproduktionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.  
Maya Waern, ST-läkare, Kvinnosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.
- 1b Frågeställare**  
Henrik Almgren, verksamhetschef, Kvinnosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.
- 1c Ytterligare frågeställare**  
Program- och prioriteringsrådet (PPR), Västra Götalandsregionen, har uttryckt intresse för utredning av frågeställningen.
- 1d Projektgrupp från HTA-centrum**  
Petteri Sjögren, med dr, tandläkare,  
Annika Strandell, överläkare, docent,  
Therese Svanberg, HTA-bibliotekarie; samtliga vid HTA-centrum, Göteborg.  
Maud Eriksson, bibliotekarie, Medicinska Biblioteket, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.
- Externa granskare**  
Margareta Hellgren, professor, Obstetrik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, samt Närhälsan, Västra Götalandsregionen.  
Birgitha Archenholtz, handläggare, Övergripande verksamhetsplanering, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.
- 1e Intressekonflikter för frågeställare eller någon i arbetsgruppen**  
Inga.

### 2a **Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad**

Förväntad infertilitet på grund av upphävd ovarialfunktion hos kvinnor som genomgår gonadotoxisk (skadlig för funktionen i äggstockar eller testiklar) behandling, vanligen på grund av cancer, som barn eller ung vuxen.

Svårighetsgrad:

Risk för förtida död.

Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet.

Påverkan på funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.

### 2b **Aktuella sjukdomens prevalens och incidens**

Varje år insjuknar ca 400-450 flickor och unga kvinnor (0-29 år) i cancer i Sverige. I Västra Götaland insjuknar ca 200 flickor/kvinnor i åldern 0-40 år årligen i en cancersjukdom (Socialstyrelsen, 2011).

Hos barn är de vanligaste tumörsjukdomarna leukemi och hjärntumör. Unga kvinnor drabbas framför allt av lymfom, leukemi, bröstcancer eller gynekologisk cancer. Malignt melanom är också vanligt hos unga vuxna, men innebär vanligen ingen gonadotoxisk behandling.

En dramatisk förbättring av behandlingsresultaten för barncancer har skett sedan 1970-talet. Idag är den totala femårsöverlevnaden i Norden ca 80 % för barncancer, dock varierar överlevnaden beroende på tumörtyp och utbredning. Även bland unga vuxna har överlevnaden ökat och ligger nu totalt sett på ungefär samma nivå som för barn. Därmed ökar också antalet individer som haft cancer i barndomen och i tidig vuxen ålder. I Sverige finns uppskattningsvis ca 6 000-7 000 personer som överlevt barncancer, vilket motsvarar en person av 700 i åldersgruppen 25-35 år (Hjorth *et al.*, 2010).

Skador på gonaderna (äggstockar) kan orsakas av behandling med cellgifter (cytostatika), strålbehandling eller kirurgi. Vissa typer av cytostatika är mer gonadotoxiska än andra (t.ex. alkylerande läkemedel). Risken för infertilitet är mycket hög efter cellgifts/strålbehandling inför såväl autolog- som allogen stamcellstransplantation.

Äggstockarna är mycket känsliga för strålbehandling, varför även mycket låga doser mot lilla bäckenet kan upphäva deras funktion. Infertilitetsrisken är också beroende av kvinnans ålder vid den onkologiska behandlingen.

Konsekvensen av cytostatika och strålbehandling given till barn eller unga kvinnor leder till effekter som varierar från ingen påverkan på ovarialfunktion och fertilitet, reducerad ovarialfunktion och infertilitet, till helt upphävd ovarialfunktion och för tidig menopaus. I en dansk fallserie var risken för upphävd ovarialfunktion lägst hos patienter med bröstcancer (9%), som behandlats med cytostatika med mindre påverkan på ovarialfunktionen och högst bland dem som behandlats för leukemi (87%). Av de 15 leukemipatienter som inkluderats hade 14 genomgått stamcellstransplantation (Schmidt *et al.*, 2013). Uppföljningen i denna studie var drygt två år, varför långtidseffekten avseende fertilitet är okänd.

Däremot hos barn med leukemi, är risken för infertilitet låg, då de sällan behandlas med stamcellstransplantation. En riskbedömning får i varje enskilt fall grundas på behandlingens förväntade gonadotoxiska effekt samt andra variabler såsom ålder. Bra prediktionsmodeller saknas.

Medvetenheten om risken för infertilitet har ökat både hos unga kvinnor som insjuknar i cancer och hos föräldrar till flickor som får cancerbehandling. I och med bättre behandlingsresultat av cancersjukdomar ökar antalet överlevande unga vuxna som efterfrågar fertilitetsbehandling, och därmed ökar även efterfrågan på fertilitetsbevarande åtgärder redan inför behandlingsstart av cancersjukdomen.

## 2c Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom primärvård/slutenvård

### Prepubertala flickor

Majoriteten av barn som insjuknar i cancer, gör det vid fyra till fem års ålder. De flesta barn insjuknar innan de har kommit in i puberteten och idag utförs oftast inga fertilitetsbevarande åtgärder innan behandling av tumörsjukdomen inleds. I enstaka fall har ovarialbiopsier tagits i samband med annan bukoperation. Behandlingen behöver inledas snabbt. Vårdgarantin för barn med cancer är idag två dygn.

### Unga kvinnor med fast parter

De kvinnor som lever i en fast relation vid cancerinsjuknandet har sedan 1980-talet kunnat erbjudas nedfrysning av embryon (befruktade ägg) före start av gonadotoxisk behandling. En behandling med in vitro fertilisering (IVF) med nedfrysning av embryon tar vanligtvis 10-14 dagar att genomföra. Detta innebär att cancerbehandlingen måste uppskjutas, vilket inte alltid är lämpligt.

Första graviditeten efter embryofrysning rapporterades 1983 (Trounson and Mohr, 1983). Det beräknas att ungefär 500 000 barn är födda efter nedfrysning/upptining av embryon (Wennerholm *et al.*, 2009) och denna kliniskt etablerade teknik används som en fertilitetsbevarande åtgärd.

### Unga kvinnor utan fast partner

Hos unga kvinnor utan fast partner och i de fall där cancerbehandlingen måste påbörjas skyndsamt har någon bra fertilitetsbevarande metod inte funnits. Ovarialbiopsier har utförts i enstaka fall. Detta kräver laparoskopisk operation och patienten måste ha tillräckligt gott allmäntillstånd. Vid vissa cancerformer som kan spridas via blod, såsom leukemier, kan inte återtransplantation av vävnad utföras pga. kontaminationsrisken, dvs. risk för återinplantation av cancerceller.

Den första fallrapporten av födsel efter nedfrysning, upptining och autotransplantation av äggstocksvävnad publicerades 2004 (Donnez *et al.*, 2004). Totalt har 14 födda barn rapporteras i världen (Andersen *et al.*, 2008, 2012a; Deemestere *et al.*, 2010; Dittrich *et al.*, 2012; Donnez *et al.*, 2004, 2011a; Meirou *et al.*, 2005; Revel *et al.*, 2011; Roux *et al.*, 2010; Sánchez-Serrano *et al.*, 2010), varav flera från Rigshospitalet i Köpenhamn. I Sverige har några enstaka patienter genomgått återtransplantation av ovarialvävnad, men inga graviditeter är rapporterade (personlig kommunikation; Kenny Rodrigues Wallberg). Flickor efter puberteten och unga kvinnor har även tidigare kunna frysa in obefruktade ägg innan cellgiftsbehandlingen påbörjats. Den gamla s.k. "slow freezing" metoden resulterade dock i få ägg som överlevde och kunde befruktas efter upptiningen. Metoden har därför använts sparsamt. Trots att den första födseln efter nedfrysning av obefruktade ägg blev rapporterad redan för 20 år sedan (Chen, 1986), har lyckandefrekvensen varit låg. En dramatisk förbättring av metoden har skett under de senaste åren då vitrifieringsmetoden (ultrasnabb nedfrysning med minimal kristallbildning) även har införts för obefruktade ägg (Cobo and Diaz, 2011).

### Åtgärd efter avslutad cancerbehandling

En del kvinnor har inte erbjudits fertilitetsbevarande åtgärder i samband med cancerdiagnosen och för vissa har tidsmarginalen varit för kort. Hos dem där äggstocksfunktionen inte är helt upphävd efter genomgången cancerbehandling, kan man förvänta sig en kortare fertil period. Dessa kvinnor har inte tidigare kunnat erhålla någon behandling för att förlänga sitt fertila intervall.

Den nya metoden med vitrifiering av oocyter (obefruktade mogna ägg) ger nya möjligheter för denna grupp av kvinnor att bevara sin fertilitet för framtiden. Det innebär att man efter avslutad cancerbehandling och bedömning av den fertila perioden, kan genomgå en hormonstimulering med ägguttag och frysbevara de obefruktade äggen tills familjebildning är aktuell. Efterfrågan på åtgärder med denna metod beräknas öka kraftigt.

**2d Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år**

Av de flickor och unga kvinnor som drabbas av cancersjukdomar erbjuds idag endast ett fåtal fertilitetsbevarande åtgärder. Idag utförs totalt sett ungefär tio stycken fertilitetsbevarande åtgärder för denna patientgrupp årligen i Västra Götalandsregionen.

**2e Patientens normala väg genom vården**

Det finns för närvarande ingen etablerad handläggning för patientgruppen. Somliga patienter remitteras till Reproduktionsmedicin från t.ex. onkologklinik och en del tar själva kontakt angående fertilitetsbevarande åtgärd. Det finns fortfarande en stor grupp individer som inte erbjuds möjlighet att diskutera cancerbehandlingens potentiella risker beträffande infertilitet.

Majoriteten av patienter hos vilka fertilitetsbevarande åtgärder utförts, har genomgått IVF behandling med frysförvaring av embryon. Ett mycket litet antal har genomgått nedfrysning av äggstocksvävnad eller av obefruktade ägg med gammal metodik (s.k. ”slow freezing”).

**2f Faktisk väntetid till utredning/behandling i dagar**

Någon väntetid finns inte idag. Patienten handläggs inom dagar till en vecka. Cancerbehandlingen måste komma igång så fort som möjligt.

### 3a Namn, beteckning för aktuell teknologi som detta HTA-projekt avser

Denna rapport avser frystekniker för förvaring av obefruktade mogna ägg (oocyter) och ovarialvävnad. Själva konceptet att frysa levande celler och vävnad dateras till 30-talet (Luyet, 1937) och resulterade 1949 i lyckad nedfrysning av sädesceller (Polge *et al.*, 1949), vilket sedan har blivit en etablerad standardmetod för att bevara fertilitet hos vuxna män innan cancerbehandling.

Fertilitetsbevarande åtgärder är ett nytt fält inom medicinen med stor utveckling de senaste sju till åtta åren. Sedan överlevnad efter cancerbehandling ökat betydligt de senaste 20 åren, har möjligheten att få egna biologiska barn blivit viktigt för livskvaliteten hos patienter som drabbats av cancer i unga år. Fertilitetsbevarande åtgärder är redan vedertagna vid många universitetssjukhus i världen.

I dagens samhälle ökar antalet kvinnor som föder barn i senare ålder där prevalensen av cancersjukdom ökar. Hos unga kvinnor utan fast partner har den hittills enda tillgängliga fertilitetsbevarande åtgärden, innan cancerbehandling, utgjorts av frysning av ovarialbiopsier. Den första fallrapporten om födsel efter återtransplantation av ovarialvävnad rapporterades 2004 (Donnez *et al.*, 2004).

Nedfrysning av obefruktade ägg med s.k. ”slow freezing” har funnits som metod sedan mer än 20 år. Första barnet som föddes efter nedfrysning av ägg rapporterades 1986 (Chen, 1986). Metoden har dock aldrig kommit till stor användning pga. låg effektivitet. De flesta ägg har inte överlevt nedfrysning, utan dött under proceduren.

En ny nedfrysningssmetod, s.k. vitrifiering (ultrasnabb nedfrysning) som tidigare använts inom veterinärmedicin, har sedan några år använts för frysning av obefruktade ägg, med dramatiskt förbättrade behandlingsresultat. Mer än 90% överlevnad av ägg efter frysning har rapporterats i flera välgjorda studier, även randomiserade (Cobo and Diaz, 2011), och resultaten i form av födda barn har inte skiljt sig från resultat efter färska ägg. Dessa studier har dock utförts på friska eller infertila kvinnor utan tumörsjukdom.

#### Oocytvitrifiering

Metoden innebär att oocyterna, som erhållits efter hormonstimulering och äggtag (ultraljudsledd vaginal punktion av äggblåsor), fryses med en mycket hög nedfrysningshastighet. Denna metod gör att bildningen av iskristaller i princip undviks helt, och därmed minimeras skadorna på äggcellerna. Introduktion av vitrifieringsmetoden har resulterat i en mycket god överlevnad av de frysbevarade äggen, samt i stort sett samma potential för befruktning, utveckling och implantation som för färska oocyter. Oocyterna kan frysförvaras under många år och sedan användas när den unga kvinnan har genomgått cytostatika/strålbehandling och önskar familjebildning. Oocyterna värms då upp och kan befruktas genom IVF (Cobo and Diaz, 2011).

#### Nedfrysning av ovarialvävnad

Ovarialvävnad som tagits som provexcisioner i samband med laparoskopi eller laparotomi, delas i småbitar (”strips”), prepareras och fryses (f.n. via ”slow freezing”). Vävnadsbitarna kan sedan frysförvaras under många år och användas när cytostatika/strålbehandlingen är slutförd och kvinnan önskar familjebildning. Man kan då tina vävnadsbitar och genom ett operativt ingrepp återtransplantera vävnad som sys fast, oftast på den kvarvarande äggstocken (ortotop placering) eller ibland på andra ställen i kroppen, t.ex. i tarmkåset eller i underhudsfett (heterotop placering).

Vävnaden fäster och så småningom, efter ca sex månader, kan en hormonell aktivitet starta och ibland också en utveckling till mogna äggblåsor. Både spontana och IVF graviditeter finns rapporterade. Återtransplantation av vävnad kan dock inte utföras vid alla cancersjukdomar pga. risken för återförande av cancerceller.

Man förväntar att framsteg inom frysteknologin skall förbättra överlevnaden av celler/vävnad efter frysförvaring. Angående transplantation av äggstocksvävnad förväntas det ske en utveckling av kirurgisk teknik som ska öka neovaskularisering (nybildning av blodkärl) och minska bortfall av folliklar (äggblåsor) och därmed oocyter. Det är idag ett stort problem att vävnadsbitarna till stor del går under då de saknar blodförsörjning initialt efter återtransplantationen.

### **3b Verksamhetens egen uppfattning om teknologins potentiella värde**

Möjligheten till fertilitetsbevarande åtgärder är livskvalitetshöjande för denna patientgrupp. Flickor med hög risk för infertilitet skulle kunna ha stor nytta av metoden att bevara äggstocksvävnad. Dock är metoden fortfarande under utveckling och antalet lyckade behandlingar i form av graviditeter och födda barn är begränsade.

Oocytvitriifiering används idag med mycket goda resultat för andra patientgrupper. Data har publicerats från äggdonationsprogram där chansen till graviditet är god. Metodens användbarhet för kvinnor med cancersjukdom är dock i vissa fall begränsad i det akuta skedet pga. tidsaspekten (10-14 dagars hormonbehandling krävs) och är inte alls applicerbar på flickor innan puberteten. Oocytvitriifiering skulle dock kunna vara en bra metod efter avslutad behandling då många flickor får en spontan pubertet, men kan utveckla en tidig menopaus innan familjebildning normalt är aktuell.

### 3c **Fokuserad fråga för aktuellt HTA-projekt**

Ger fertilitetsbevarande åtgärder (oocytvitrifiering eller frysning av ovarialbiopsier) hos flickor och unga kvinnor, där potentiellt gonadotoxisk behandling planeras eller har utförts, en större möjlighet att få barn och förhöjd livskvalitet, jämfört med att avstå från dessa åtgärder och hur stor är effektiviteten?

### 3d **PICO**

P= Patients, I= Intervention, C= Comparison, O=Outcome

P= Flickor och unga kvinnor där potentiellt gonadotoxisk behandling planeras eller har genomförts.

I1= Vitrifiering av mogna obefruktade oocyter och efterföljande fertilitetsbehandling (genom upptining, fertilisering och återförande av embryo).

I2= Frysning av ovarialbiopsier och efterföljande fertilitetsbehandling (genom återtransplantation av frusen och tinad ovarialvävnad, med eller utan IVF/hormonstimulering).

C= Ingen vitrifiering av mogna obefruktade oocyter eller frysning av ovarialbiopsier.

O= Förlossning med levande fött barn.

Graviditet.

Livskvalitet.

Risker/komplikationer.

#### 4 Sammanfattning av litteratursökning - Appendix 3

Två bibliotekarierna (TS, ME) utförde under september 2012 sökningar i databaserna PubMed, EMBASE, Cochrane Library, samt ett antal kompletterande HTA-databaser. Sökningarna kompletterades med genomgång av referenslistor i relevanta artiklar. Sökstrategier, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i Appendix 3, tillsammans med referenslistor. Bibliotekarierna utförde litteratursökningarna, läste och sorterade bort abstracts samt fulltextartiklar i den första omgången, oberoende av varandra. Eventuella meningsskiljaktigheter avseende inklusion diskuterades gemensamt. Kvarvarande fulltextartiklar sändes till projektgruppen, liksom de artiklar där tveksamheter kvarstod kring inklusion. Deltagarna i projektgruppen läste artiklarna oberoende av varandra och beslutade i konsensus vid ett gemensamt möte vilka artiklar som skulle ingå i rapporten.

Litteratursökningarna identifierade totalt 1 450 artiklar efter borttag av dubletter. Bibliotekarierna exkluderade sedan 1 355 artiklar efter att ha läst abstracts. Ytterligare 38 artiklar exkluderades av bibliotekarierna efter att ha läst dem i fulltext. Återstående 57 artiklar skickade till projektgruppen, 27 av dessa har inkluderats i rapporten. En kohortstudie har granskats med mall från SBU avseende kohortstudier och de 26 fallrapporterna har kommenterats och tabellerats i Appendix 1.

#### 5a Kortfattad beskrivning av kunskapsläget för teknologin

En kohortstudie och 26 fallrapporter identifierades i litteratursökningen.

**I<sub>1</sub>: Vitrifiering av mogna obefruktade oocyter och efterföljande fertilitetsbehandling (genom värmning, fertilisering och återförande av embryo)**

##### **Förlossning med levande fött barn eller graviditet (Appendix 1:1)**

Metoden är vedertagen för andra patientgrupper inom assisterad befruktning och fungerar där väl, men avseende denna patientgrupp identifierades endast en fallrapport med födsel. Metoden är så pass ny att patienter som gör oocytvitrifiering inför cellgiftsbehandling sannolikt ännu inte hunnit använda sina infrysade ägg. De måste först genomgå behandlingen, bli friska från grundsjukdomen och i förekommande fall, uppnå ålder och social situation som medger föräldraskap.

Slutsats: Metoden är under utveckling och vetenskapligt underlag saknas avseende effektiviteten för den aktuella patientgruppen.

##### **Livskvalitet (Appendix 1:2. Gäller för I<sub>1</sub> och I<sub>2</sub>).**

Effekten på livskvalitet av rådgivning från onkologiteam eller fertilitetsspecialist, samt eventuella fertilitetsbevarande åtgärder, inför gonadotoxisk behandling utvärderades i en kohortstudie (Letourneau *et al.*, 2012).

Slutsats: Kompletterande rådgivning från onkolog och fertilitetsspecialist, samt eventuella fertilitetsbevarande åtgärder, inför gonadotoxisk behandling, kan höja livskvaliteten jämfört med rådgivning av onkolog. Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○).

##### **Risker/komplikationer:**

Riskerna vid oocytvitrifiering är de samma som vid första delen av en IVF-behandling, dvs. för hormonstimulering och ägguttag. De medicinska riskerna vid IVF-behandling är i allmänhet låga. Den allvarligaste risken är utveckling av ett sk. ovarieellt överstimuleringsyndrom (OHSS). Allvarlig OHSS drabbar ca 0,1-2% av patienterna som genomgår IVF och innebär en cystisk förstoring av äggstockarna med vätskeutträde från blodbanan pga. ökad kärlpermeabilitet.

Det kan resultera i både ascites och pleuravätska. Tillståndet kräver i sin allvarliga form sjukhusvård.

Man kan minska risken för OHSS genom att välja ett hormonstimuleringsprotokoll med en GnRH-antagonist (Lawrenz *et al.*, 2011).

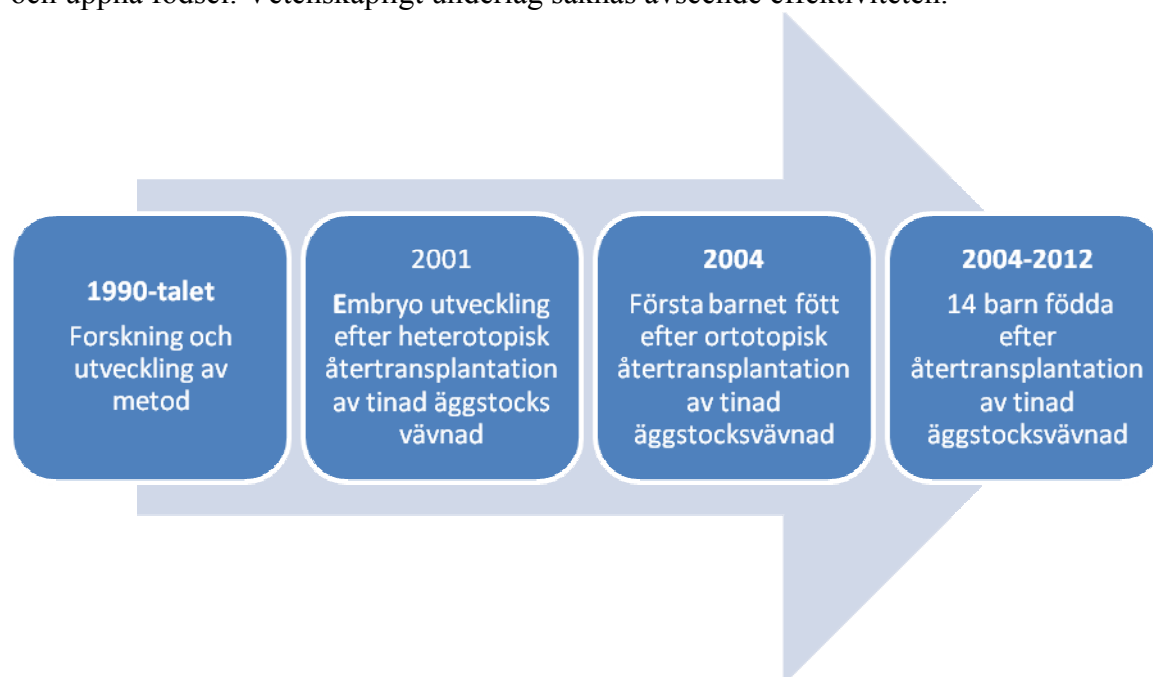
Andra risker är förknippade med äggtagget, där punktionen kan orsaka blödning i buken samt infektion. Detta drabbar mindre än en promille av patienterna.

**I<sub>2</sub>: Nedfrysning av ovarialbiopsier och efterföljande fertilitetsbehandling (genom återtransplantation av frusen och tinad ovarialvävnad, med eller utan IVF/hormonstimulering)**

### **Förlossning med levande fött barn (Appendix 1:3)**

Enligt publicerade fallrapporter har 14 barn fötts efter ortotopisk återtransplantation av ovarialvävnad. Av totalt 17 födda barn, har tre fötts av en och samma kvinna, som genomgått heterotop transplantation och därefter blivit spontant gravid. I det fallet har man inte kunnat avgöra om äggen kom från transplantatet eller kvinnans kvarvarande äggstock.

Slutsats: Nedfrysning av ovarialbiopsier, upptining och återtransplantation med eller utan efterföljande fertilitetsbehandling är en lovande metod under utveckling för att bevara fertiliteten och uppnå födsel. Vetenskapligt underlag saknas avseende effektiviteten.



Figur 1. Tidslinje för utveckling och resultat för nedfrysning, upptining och återtransplantation av ovarialvävnad, med totalt 14 födda barn enligt publicerade fallrapporter.

### **Graviditet (Appendix 1:4)**

Förutom rapporter av födselar har enligt publicerade fallrapporter ett fåtal graviditeter uppnåtts. Här föreligger publikationsbias, dvs. man vet inte i vilken omfattning behandlingar har genomförts, då de med negativa resultat (avsaknad av graviditet och födsel) sannolikt inte har publicerats i samma utsträckning.

Slutsats: Nedfrysning av ovarialbiopsier och efterföljande fertilitetsbehandling är en lovande metod under utveckling för att bevara fertiliteten och uppnå graviditet. Vetenskapligt underlag saknas avseende effektiviteten.

**Livskvalitet:** Se I<sub>1</sub>.

### **Risker/komplikationer:**

Laparoskopisk ovarialbiopsi medför en viss risk som är jämförbar med risken vid laparoskopier inom övrig gynekologi (Lawrenz *et al.*, 2011; Mayerhofer *et al.*, 2010). Laparoskopi på små flickor, medför speciella risker med tanke på mer trånga förhållanden och bör utföras av en van barnkirurg. Vissa av patienterna har pga. cancersjukdomen ett dåligt allmäntillstånd och detta måste noga bedömas inför ev. operation. Det saknas i litteraturen beskrivning av risker specifikt för denna patientgrupp.

Den allvarligaste potentiella risken som beskrivits i djurstudier är risken för återinförande av maligna celler till mottagaren av transplantatet (Dolmans *et al.*, 2010; Greve *et al.*, 2012; Meirow *et al.*, 2008; Seshadri *et al.*, 2006). Hos patienter med bröstcancer och Hodgkinlymfom har man inte kunnat påvisa kontamination med maligna celler i ovarialvävnaden (Rosendahl *et al.*, 2011; Seshadri *et al.*, 2006).

#### **5b Resultattabeller per utfallsmått - Appendix 1:1-1:4**

#### **5c Exkluderade artiklar - Appendix 2**

#### **5d Pågående vetenskapliga studier**

En sökning i clinicaltrials.gov (2012-12-10) med sökorden (cryopreservation OR cryopreserved OR vitrification OR vitrified) AND (oocyte OR oocytes OR ovary OR ovaries OR ovarian) gav 59 träffar. Av dessa bedömdes sju studier vara av relevans för frågeställningen:

I en randomiserad studie inkluderas flickor och kvinnor, 5-35 år, med hög risk för prematur menopaus pga. planerad cellgiftsbehandling. Patienterna genomgår antingen ovarialbiopsi eller aspiration av omogna äggceller, in vitro maturation (utmognad) och nedfrysning. Interventionerna transplantation av ovarialbiopsier och IVF med tinat ägg jämförs. Man vill studera utfallen fertilitet och risker inom en 10-års period.

I en observationsstudie nedfrysas äggceller genom vitrifiering. Efter värmning görs PGD (preimplantatorisk genetisk diagnostik) på samtliga embryon som kommer från vitrifierade ägg för att studera risken för aneuploidi (avvikelse av antalet kromosomer).

Ytterligare en studie jämför, efter nedfrysning av äggstocksvävnad, in vitro utmognad av omogna ägg med återtransplantation av ovarialvävnad. Studien utvärderar vävnadsöverlevnad.

Fyra fallserier utvärderar graviditetsfrekvens efter kryopreserveration, upptining och återtransplantation av äggstocksvävnad.

#### **6 Specialitetsföreningar, sektorsråd, eller andra som rekommenderar teknologin**

- Socialstyrelsen
- Specialistföreningar
- Sektorsråd
- Annat

Sveriges kommuner och landsting (SKL) arbetar för närvarande med rekommendationer för fertilitetsbevarande åtgärder för unga, i samarbete med Vävnadsrådet.

## Etiska aspekter

### 7 **Etiska aspekter (Appendix 4)**

En utvidgad etisk analys presenteras i Appendix 4.

Fertilitetsbevarande åtgärder hos flickor och unga kvinnor för med sig etiska frågeställningar. Den hittills använda metoden, IVF med nedfrysning av embryon tar vanligtvis 10-14 dagar att genomföra, vilket innebär att cancerbehandlingen måste uppskjutas, och det skulle kunna äventyra kvinnans framtida hälsa. Detsamma gäller för oocytvitriifiering som kan tillämpas för unga flickor/kvinnor utan fast partner. Vissa undanträngningseffekter kan uppstå om patientgruppen blir betydligt större. Långtidseffekter av hormonbehandlingen hos denna patientgrupp är okända. T.ex. för patienter med hormon känslig bröstcancer är det okänt om cytostatikaeffekten eller cancersjukdomens prognos påverkas. Det är okänt om det finns specifika risker för barn födda efter oocytvitriifiering eller nedfrysning av ovarialbiopsier, såsom låg födelsevikt, för tidig födsel, missbildningar, etc. Rapporter hittills har dock angivit liknande risker som vid vanlig IVF men antalet undersökta barn är hittills begränsat.

Att bevara äggstocksvävnad hos prepubertala flickor innebär specifika etiska problem, då de inte själva kan ta beslut om fertilitetsbevarande åtgärder.

Det finns också risk för att ett antal oocyter och ovarialbiopsier som sparats inte kommer att användas, om skadan på äggstockarna blir mindre än väntat eller om kvinnan väljer att avstå från barn eller själv avlider.

## Organisationen

### 8a **När kan den nya teknologin börja användas**

Implementeringen kan påbörjas omedelbart, förutsatt att laboratorieutrustning kan införskaffas och att utrymme på laboratoriet kan beredas för nedfrysning. Vidare krävs praktisk utbildning av framförallt laboratoriepersonal, men även av läkare, barnmorskor m.fl. personalgrupper avseende medicinsk handläggning och omhändertagande av denna patientgrupp.

### 8b **Användning av teknologin på andra sjukhus i Västra Götalandsregionen och Sverige**

Inga andra sjukhus i Västra Götalandsregionen utför dessa tekniker. Båda teknikerna finns i viss omfattning på andra universitetssjukhus, t.ex. Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm och Akademiska sjukhuset i Uppsala.

### 8c **Konsekvenser för personalen som den nya teknologin medför enligt projektgruppen**

På Reproduktionsmedicin krävs utbildning av samtliga personalkategorier. Metoderna är arbetsintensiva. Även för inremitterande kliniker krävs särskild informationsinsats kring fertilitetsbevarande åtgärder. Rutiner behöver utarbetas avseende vårdkedjan mellan de inremitterande klinikerna och Reproduktionsmedicin.

### 8d **Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga Västra Götalandsregionen**

Åtgärderna berör ett flertal kliniker inom SU och sjukhusen i regionen i övrigt (barnkirurgi, barnonkologi, onkologi, hematologi, bröstkirurgi, reumatologi, njurmedicin m.fl.). Mycket arbete krävs för att utveckla en välfungerande logistik mellan remitterande och behandlande enheter. Detta är särskilt angeläget, eftersom det i flertalet fall är avgörande att patienten får fertilitetsbevarande behandling skyndsamt.

### 9a Nuvarande kostnader

Flertalet av de patienter som varit aktuella har tidigare inte kunnat erbjudas några fertilitetsbevarande åtgärder och det har därmed inte heller varit några betydande kostnader. Det är få unga kvinnor som har haft möjlighet att genomgå IVF och frysförvara befruktade ägg (embryon), ca 10 patienter per år. Kostnaden för en IVF behandling inklusive nedfrysning av embryon är idag ca 35 000 SEK. För enstaka patienter har frysning av ovarialvävnad utförts, oftast i samband med att de ändå opererats i buken pga. grundsjukdomen eller vid en laparoskopisk operation. Omhändertagandet av vävnaden, nedfrysning och efterföljande frysförvaring kostar ca 20 000 SEK, exklusive operationskostnad.

### 9b Förväntade kostnader med nya teknologin

På sikt kan ombyggnation av laboratoriet krävas, till en kostnad av ca 350 000 SEK. Ett särskilt rum för oocytffrysning behövs pga. att befintliga utrymmen redan är hårt belastade med annan verksamhet. Utbildningen kan genomföras inom ramen för avdelningens vanliga utbildningsprogram, undantaget den extra utbildning (två veckor), som krävs för de biomedicinska analytiker som praktiskt skall utföra frysningen.

### 9c Totala kostnadsförändringar

Avseende oocytffrysning, är kostnaden för en behandlingscykel med nedfrysning och frysförvaring ca 50 000 SEK. För vissa patienter (flickor som redan genomgått cellgiftsbehandling och har sänkt ovarialreserv) kommer flera behandlingar att behövas, för att ett rimligt antal oocyter skall kunna frysas. Inom de närmsta åren kommer behovet sannolikt att ligga mellan 50-100 cykler/år. Den tillkomna årliga kostnaden blir då 2 500 000 SEK, konservativt räknat (50 x 50 000 SEK).

Ovarialbiopsier medför en kostnad för Reproduktionslaboratoriet på ca 20 000 SEK per patient. En skattning av behovet för 10-20 patienter per år, ger med konservativ beräkning (10 x 20 000 SEK) en nytillkommen årlig kostnad på ca 200 000 SEK.

Kostnaden för själva operationen kan variera mycket mellan olika patienter och är beroende av om ovarialbiopsin tas i samband med annat ingrepp, eller om ett speciellt operationstillfälle skapas enbart för biopsin. Kostnaden för en laparoskopi är ungefär 35 000 SEK för en dagkirurgisk patient.

I de ovan beräknade kostnaderna ingår inte kostnaden för senare användning av det frysbevarade materialet.

### 9d Utrymme för merkostnader inom egen budget

Finns inte.

### 9e Publicerade hälsoekonomiska analyser

Finns inte. Metoderna är relativt nya och patientgruppen är liten.

## Kunskapsluckor

### **10a Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor**

Metodernas effektivitet, dvs. i vilken utsträckning patienterna blir gravida och föder barn jämfört med att ingen fertilitetsbevarande behandling ges är oklar. Jämförande studier saknas avseende de olika fertilitetsbevarande metodernas effektivitet.

Prediktionsmodeller för risken att drabbas av framtida infertilitet efter cytostatika/strålbehandling kan utvecklas. Uppföljning av patienterna och deras framtida fertilitet är angeläget. Få data beskriver patientens upplevelse, dels av risken att få en bestående funktionsnedsättning av den reproduktiva förmågan, och dels av de åtgärder som kan behöva utföras för att bevara denna.

Det är inte studerat huruvida cancersjukdom i sig påverkar äggcellernas kvalitet.

Likaså är det okänt om hormonstimulering inför ägguttag påverkar prognos och risk för recidiv.

Kunskap saknas om det föreligger risker, såsom låg födelsevikt, för tidig födsel, missbildningar, etc. för barn födda efter oocytvitriifiering eller nedfrysning av ovarialbiopsier i denna patientgrupp. Dessa barn behöver följas upp systematiskt.

### **10b Intresse för att initiera studier inom området inom den egna verksamheten**

Vår avsikt är att prospektivt följa de aktuella patienterna som antingen genomgår oocytffrysning, alternativt vill avstå från detta, eller inte kan erbjudas sådan åtgärd. För frysning av ovarialvävnad skall ett forskningsprojekt genomföras, eventuellt som ett nationellt projekt.

## Utlåtande och sammanfattande bedömning från Kvalitetssäkringsgruppen

### Fertilitetsbevarande åtgärder hos flickor och unga kvinnor där potentiellt gonadotoxisk behandling planeras eller har utförts

#### Frågeställning

Ger fertilitetsbevarande åtgärder (oocytvitriifiering eller nedfrysning av ovarialbiopsier) hos flickor och unga kvinnor där potentiellt gonadotoxisk behandling planeras eller har utförts, en större möjlighet att få barn och förhöjd livskvalitet, jämfört med att avstå från dessa åtgärder och hur stor är effektiviteten?

#### PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

P = Flickor och unga kvinnor där potentiellt gonadotoxisk behandling planeras eller har genomförts.

I<sub>1</sub> = Vitriifiering av mogna obefruktade oocyter och efterföljande fertilitetsbehandling (genom upptining, fertilisering och återförande av embryo).

I<sub>2</sub> = Frysning av ovarialbiopsier och efterföljande fertilitetsbehandling (genom återtransplantation av frusen och tinad ovarialvävnad, med eller utan in vitro fertilisering (IVF)/hormonstimulering).

C = Ingen vitriifiering av mogna obefruktade oocyter eller frysning av ovarialbiopsier.

O = Förlossning med levande fött barn.

Graviditet.

Livskvalitet.

Risker/komplikaioner.

### Resultatet av HTA-processen

#### Metod och målgrupp

Flickor och unga kvinnor som behandlas med cytostatika eller strålning pga. cancer eller annan sjukdom, riskerar framtida infertilitet. Med behandlingen följer en risk att funktionen i äggstockarna upphävs (gonadotoxisk). Risken varierar stort beroende på diagnos och därmed typ av behandling. Oocytvitriifiering eller nedfrysning av ovarialbiopsier är tekniker som syftar till att bevara fertiliteten för framtiden. De frusna äggcellerna eller äggstocksvävnaden kan sedan användas om kvinnan tillfrisknat från cancersjukdomen, familjebildning är aktuell och funktionen i äggstockarna är upphävd.

#### Vetenskaplig dokumentation för patientnytta och risker

Endast publicerade fallbeskrivningar finns tillgängliga avseende effekten av oocytvitriifiering eller nedfrysning av ovarialbiopsier hos flickor och unga kvinnor, inför potentiellt gonadotoxisk behandling. Metoderna är under utveckling och effektiviteten avseende graviditet och födsel är oklar. En kohortstudie har mätt effekten av rådgivning och fertilitetsbevarande åtgärder på livskvalitet.

#### *I<sub>1</sub>: Oocytvitriifiering och efterföljande fertilitetsbehandling*

Metoden har visat god effektivitet hos friska kvinnor och är förknippad med en mycket låg risk för komplikationer. Vid gonadotoxisk behandling finns det endast en fallbeskrivning av födsel.

Vetenskapligt underlag saknas avseende effektiviteten för denna patientgrupp.

#### *I<sub>2</sub>: Nedfrysning av ovarialbiopsier och efterföljande fertilitetsbehandling*

Fallbeskrivningarna visar att barn kan födas efter återtransplantation av frusen och tinad ovarialvävnad, även om det ännu rör sig om ett fåtal barn (14 st). Vetenskapligt underlag saknas avseende effektiviteten.

Laparoskopisk ovarialbiopsi medför en viss risk, jämförbar med risken vid laparoskopier inom övrig gynekologi. Risken ökar om patienten pga. cancersjukdomen har ett dåligt allmäntillstånd. Återtransplantation av ovarialvävnad kan inte utföras vid alla tillstånd pga. okänd risk för överföring av maligna celler.

### *Livskvalitet (I<sub>1</sub>–I<sub>2</sub>)*

En kohortstudie visade att livskvaliteten skattades något högre om rådgivning från onkolog inför gonadotoxisk behandling, kompletterades med rådgivning från fertilitetsspecialist och/eller fertilitetsbevarande åtgärder. Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○).

### Etiska aspekter

Både oocytvitriifiering och nedfrysning av embryon tar vanligtvis minst 10-14 dagar att genomföra, vilket innebär att cancerbehandlingen måste uppskjutas, och skulle kunna äventyra kvinnans framtida hälsa. Vissa undanträngningseffekter kan uppstå om patientgruppen blir betydligt större. Att bevara äggstocksvävnad, hos flickor, innebär vissa etiska problem när barnet inte själv kan bestämma om ingreppet. Ett betydande antal oocyter och ovarialbiopsier kommer att frysas ned och sparas i onödan, eftersom vissa kvinnor undgår omfattande skador på äggstockarna och behöver ingen efterföljande fertilitetsbehandling.

Kunskapsluckor innefattar bl.a. långtidseffekter av hormonbehandlingen samt ev. risker för barnen, som bör följas upp i kvalitetsregister.

### Ekonomiska aspekter

För oocytffrysning, är kostnaden för en behandlingscykel med nedfrysning och frysförvaring ca 50 000 SEK. Med ett förväntat ökat behov uppskattas den tillkomna årliga kostnaden till 2 500 000 SEK.

Ovarialbiopsier medför en kostnad för reproduktionslaboratoriet på ca 20 000 SEK per patient. Den tillkomna årliga kostnaden beräknas till 200 000 SEK. Operationskostnaden på minst 35 000 SEK tillkommer.

Kostnader för senare användande av det frysbevarade materialet och efterföljande fertilitetsbehandling tillkommer.

### Slutsatser

Oocytvitriifiering och nedfrysning av ovarialvävnad är fertilitetsbevarande åtgärder som är under utveckling för den aktuella patientgruppen. Åtgärderna kan resultera i födda barn efter efterföljande fertilitetsbehandling, men vetenskapligt underlag saknas avseende metodernas effektivitet. Livskvaliteten skattades något högre om rådgivning från onkolog inför gonadotoxisk behandling, kompletterades med rådgivning från fertilitetsspecialist eller fertilitetsbevarande åtgärder (Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○)). Medicinska risker i samband med fertilitetsbevarande åtgärder bedöms som låga. Risken för upphävd ovarialfunktion och infertilitet varierar stort och beror framför allt på diagnos och typ av behandling. Bra prediktionsmodeller för framtida ovarialfunktion på individnivå saknas.

HTA-kvalitetssäkringsgruppen har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i Västra Götalandsregionen. Yttrandet skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlad evidensläge, patientnytta, risker samt ekonomiska och etiska aspekter för den studerande teknologin. Projektet har pågått under perioden 2012-03-09—2013-04-24  
Sista uppdatering av artikelsökning: September 2012

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen 2013-04-24

Christina Bergh  
Ordförande

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Christina Bergh  
Professor, överläkare  
Thomas Franzén  
Bibliotekschef  
Magnus Hakeberg  
Professor, övertandläkare  
Lennart Jivegård  
Universitetslektor, överläkare  
Peter Johansson  
Med dr, överläkare

Anders Larsson  
Med dr, överläkare  
Christian Rylander  
Med dr, överläkare  
Ola Samuelson  
Docent, överläkare  
Petteri Sjögren  
Med dr, tandläkare  
Henrik Sjövall  
Professor, överläkare

Maria Skogby  
Med dr, vårdenhetschef  
Annika Strandell  
Docent, överläkare  
Therese Svanberg  
HTA-bibliotekarie  
Kjell-Arne Ung  
Docent, överläkare  
Margareta Warrén Stomberg  
Universitetslektor, docent

## Statement from HTA-centrum of Region Västra Götaland, Sweden

### **Fertility preservation in girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed**

#### Question at issue

Does fertility preservation (oocyte vitrification, or transplantation of cryopreserved ovarian tissue) for girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed, improve their chances to give birth and improve their quality of life, compared to no fertility preservation, and how effective are the methods?

#### PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

- P = Girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed.
- I<sub>1</sub> = Vitrification of mature non-fertilized oocytes and subsequent fertility treatment (thawing, fertilization and embryo transfer).
- I<sub>2</sub> = Freezing of ovarian tissue and subsequent fertility treatment (by retransplantation of thawed ovarian tissue, with or without in vitro fertilization (IVF)/ovarian stimulation).
- C = No vitrification of mature non-fertilized oocytes or freezing of ovarian tissue.
- O = Live birth.  
Pregnancy.  
Quality of life.  
Risks/Complications.

### **Summary of the health technology assessment**

#### Method and patient category

Many girls and young women with cancer or other diseases, that require treatment with irradiation or gonadotoxic drugs, lose their ovarian function and become infertile. The risk of premature ovarian failure is very variable, depending on the diagnosis and the associated treatment. Oocyte vitrification and cryopreservation of ovarian tissue are emerging technologies for fertility preservation. The preserved oocytes, or the ovarian tissue may be used later in life, if the woman is free from cancer, has a wish for children, and her ovarian function is not restored.

#### Scientific documentation

Only case reports are available, describing oocyte vitrification or cryopreservation of ovarian tissue, prior to a potentially gonadotoxic treatment in girls and young women. Pregnancies and live births after subsequent fertility treatment have been reported. These technologies are under development for this patient group and the efficacy of the subsequent fertility treatment is yet unknown.

#### *I<sub>1</sub>: Vitrification of mature non-fertilized oocytes and subsequent fertility treatment*

Oocyte vitrification has a proven efficacy in healthy women, and is associated with a very low risk of complications. There is only one case report of a live birth following oocyte vitrification and subsequent fertility treatment in this particular patient group receiving gonadotoxic treatment.

*I<sub>2</sub>: Freezing of ovarian tissue and subsequent retransplantation with or without IVF*

Case reports of live births (14 children) have been published after retransplantation of frozen-thawed ovarian tissue. Both spontaneous and IVF-pregnancies have been reported. The surgical risk of performing ovarian biopsy or oophorectomy is comparable to the risk of other gynecologic laparoscopic surgeries. Retransplantation of ovarian tissue is not suitable in all cases because of an unknown risk of transmission of malignant cells.

*Quality of life (I<sub>1</sub>–I<sub>2</sub>)*

One cohort study reported improved quality of life scores, if counseling by oncologist prior to gonadotoxic treatment, was supported by fertility specialist or fertility preservation. Very low quality of evidence (GRADE ⊕○○○).

Ethical aspects

Both oocyte vitrification and cryopreservation of embryos takes at least 10-14 days to complete, implying postponed cancer treatment, which may endanger the woman's future health. Long term effects of hormonal treatment in this patient group are unknown. Some displacement effects may occur if the numbers increase.

Cryopreservation of ovarian tissue in young pre-pubertal children poses specific ethical questions, since the child's autonomy regarding the decision may be compromised. Several women will not utilize their stored oocytes or ovarian tissue for three reasons; ovarian function was not impaired, there is no wish for children, or the cancer has progressed. The risk of adverse neonatal outcomes after fertility preservation in patients with ovarian failure due to gonadotoxic treatment and subsequent fertility treatment is unknown. The children born after these techniques should be followed-up in a quality register.

Economical aspects

Oocyte vitrification, including freezing and storage, costs 50,000 SEK per patient. Expected annual cost is 2,500,000 SEK for this procedure. The laboratory cost for ovarian tissue freezing is about 20,000 SEK per patient. Expected annual cost is 200,000 SEK. The cost for laparoscopy is at least 35,000 SEK per patient. The subsequent use of the stored tissue/oocytes has not been accounted for.

Concluding remarks

Fertility preservation techniques by oocyte vitrification or freezing of ovarian tissue are under development. Live births are reported but the efficacy of the subsequent fertility treatment is yet unknown.

In addition to the oncologist's counseling prior to gonadotoxic treatment, counseling by a fertility specialist, or fertility preservation may improve the quality of life. Very low quality of evidence (GRADE ⊕○○○).

The risks associated with the procedures are generally low. The risk of premature ovarian failure varies widely, and reliable predictive models are lacking.

The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum) of Region Västra Götaland, Sweden (VGR) has the task to make statements on HTA reports carried out in VGR. The statement should summarise the question at issue, scientific documentation, efficacy, risks, and economical and ethical aspects of the particular health technology that has been assessed in the report.

HTA was accomplished during the period of 2012-03-09–2013-04-24. Last search updated in September 2012

On behalf of the HTA quality assurance group, in Region Västra Götaland, Sweden  
Göteborg, Sweden, 2013-04-24

Christina Bergh, Professor, MD  
Head of HTA-centrum of Region Västra Götaland, Sweden

## Appendix 1:1

Fertility preservation in girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed.

Intervention: Vitrification of mature non-fertilized oocytes and subsequent fertility treatment (thawing, fertilization and embryo transfer).

**Outcome: Live birth**

Country/publication	Disease	Age at harvesting	Treatment	Number of oocytes harvested	Time in storage	IVF	Gestation in weeks/sex/weight
South Korea Kim <i>et al.</i> , 2011	Chronic myeloid leukemia	22	Cyclophosphamide and TBI, BMT	7	109 months	ICSI	35/M/2410

BMT = Bone marrow transplantation.

ICSI = Intracytoplasmic sperm injection.

IVF = In vitro fertilization.

TBI = Total body irradiation.

## Appendix 1:2

Fertility preservation in girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed.

### Outcome: Quality of life after pre-treatment counselling and fertility preservation

\* + No problems  
? Some problems  
- Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With-drawals and dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Letourneau <i>et al.</i> , 2012	USA	Cohort	1,041	See comments	<p><u>Counselled by: Scale Score±SD</u> Oncology team and fertility specialist: DRS 8.4±4.4 (n=40).</p> <p>Oncology team and fertility preservation pursued: DRS 6.6±3.2 (n=30).</p> <p>Oncology team and fertility specialist: WHOp 17.7±2.2 (n=40).</p> <p>Oncology team and fertility preservation pursued: WHOp 17.6±2.5 (n=30).</p> <p>Oncology team and fertility specialist: SWLS 23.0±8.9 (n=40).</p> <p>Oncology team and fertility preservation pursued: SWLS 24.0±9.2 (n=30).</p>	<p><u>Counselled by: Scale Score±SD</u> Oncology team alone: DRS 11.0±5.0, p&lt;0.0001 between groups (n=505).</p> <p>Oncology team alone: DRS 11.0±5.0, p&lt;0.0001 between groups (n=505).</p> <p>Oncology team alone: 16.2±3.0, p=0.01 between groups (n=505).</p> <p>Oncology team alone: WHOp 16.2±3.0, p=0.08 between groups (n=505).</p> <p>Oncology team alone: SWLS 19.8±9.0, p=0.09 between groups (n=505).</p> <p>Oncology team alone: SWLS 19.8±9.0, p=0.05 between groups (n=505).</p>	<p>2,532 contacted, 1,378 replied, 337 refused to participate in the survey. Of the 560 who were counselled by oncology team, 40 went on to a fertility specialist, and 30 went on to fertility preservation.</p> <p>No significant differences between groups in the WHOQOL-BREF domains: psychological health, social relation-ships, environmental health.</p>	-	-	?

DRS = Decision Regret Scores range from 5-25, where higher scores reflect greater regret.

SWLS = Satisfaction With Life Scale scores range from 5-35, where higher scores reflect greater satisfaction.

WHOp = WHOQOL-BREF 'physical domain' scores range from 4-20, where higher scores reflect greater quality of life.

### Appendix 1:3

Fertility preservation in girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed

Intervention: Freezing of ovarian tissue and subsequent fertility treatment (retransplantation of thawed ovarian tissue, with or without IVF/ovarian stimulation)

Outcome: Live birth

Country/publication	Disease	Age at cryo	Chemotherapy before cryo	Chemotherapy-radiotherapy after cryo	Time to reimplantation	IVF or natural conception after intercourse	Orthotopic or heterotopic transplantation	Gestation in weeks/sex/weight (kg)/time of birth
Belgium Donnez <i>et al.</i> , 2004	Hodgkin's lymphoma	25	No	MOPP/ABV/38 Gy	5 years	Natural conception	Orthotopic	39/F/3,720
Belgium Demeestere <i>et al.</i> , 2010	Hodgkin's lymphoma	24	ABVDx1	Autologous BMT	4 years	Natural conceptions	Both	39/F/3130 June 2007 <sup>1</sup>  39/F/2870 November 2009 <sup>1</sup>
Belgium Donnez <i>et al.</i> , 2011a	Neuroectodermic tumor with metastases	19	No	Etoposide, ifosfamide, vincristine, doxorubicine, autologous BMT	5 years	Natural conception	Orthotopic	38/M/2,830 April 2010
Denmark Andersen <i>et al.</i> , 2008	Hodgkin's Lymphoma	26	ABVDx6, MIMEx2, local radiotherapy above the diaphragm	DHAPx3, autologous BMT	18 months	IVF	Orthotopic	37/M/2,600 January 2008
Denmark Andersen <i>et al.</i> , 2012a	Ewing's Sarcoma	27	No	VIDEx6, surgery followed by VAIx3	32 months	IVF  Natural conceptions	Orthotopic	39/F/3,204 February 2007  42/F/3,828 September 2008  41/M/4015 September 2011
France Roux <i>et al.</i> , 2010	Sickle cell anemia	20	No	Allogenic SCT	2,5 years	Natural conception	Orthotopic	38/F/3,700 June 2009

### Appendix 1:3

Fertility preservation in girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed

Intervention: Freezing of ovarian tissue and subsequent fertility treatment (retransplantation of thawed ovarian tissue, with or without IVF/ovarian stimulation)

**Outcome: Live birth**

Country/publication	Disease	Age at cryo	Chemotherapy before cryo	Chemotherapy-radiotherapy after cryo	Time to reimplantation	IVF or natural conception after intercourse	Orthotopic or heterotopic transplantation	Gestation in weeks/sex/weight (kg)/time of birth
Germany Dittrich <i>et al.</i> , 2012	Hodgkin's lymphoma	27	ABDVx6	Autologous BMT	5 years	Mild stimulation, timed intercourse	Orthotopic	38/M/3,360
Israel Meirow <i>et al.</i> , 2005	Non-Hodgkin's lymphoma	28	VACOP-B, MINE/ESHAP	Autologous BMT	2 years	IVF	Orthotopic	38/F/3,000
Israel Revel <i>et al.</i> , 2011	Thalassemia	19	No	Allogenic SCT	4 years	IVF	Orthotopic	39/M/3,026 September 2010
Spain Sánchez-Serrano <i>et al.</i> , 2010	Breast cancer	36	No	FECx3, docetaxel x3	2 years	IVF	Orthotopic	33/M/1,650 33/M/1,830 August 2009
USA Oktay <i>et al.</i> , 2011	Hodgkin's Lymphoma	29	ABVDx6, radiotherapy to chest and spleen	Autologous BMT	2 years	Natural conceptions	Heterotopic	40/F/Ns  Ns/M/4,173  35/F/3,263

<sup>1</sup> Details about the children were obtained from Donnez *et al.*, 2011.

ABDV = Doxorubicin, bleomycin, dacarbazine, vinblastine.

BMT = Bone marrow transplantation.

DHAP = Dexometasone, cytarabine, cisplatin.

FEC = Fluoracil, epirubicin, cyclophosphamide.

IVF = In vitro fertilization.

MIME = Mitoguazone, ifosfamide, methotrexate, etoposide.

MINE/ESHAP = Mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide, cytarabine, cisplatin and corticosteroids.

Ns = Not stated.

SCT = Stem cell transplantation.

VACOP-B = Doxorubicin, cyklophosphamide, vincristine, bleomycin, etoposide, prednisone.

VAI = Vincristine, actinomycin D, ifosfamide.

VIDE = Vincristine, ifosfamide, doxorubicin, etoposide.

## Appendix 1:4

Fertility preservation in girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed

Intervention: Freezing of ovarian tissue and subsequent fertility treatment (retransplantation of thawed ovarian tissue, with or without IVF/ovarian stimulation)

### Outcome: Pregnancy

Country/ publication	Disease	Age at cryo	Chemotherapy before cryo	Chemotherapy- radiotherapy after cryo	Time to reimplantation	IVF or natural conception after intercourse	Orthotopic or heterotopic transplantation	Outcome
Australia Stern <i>et al.</i> , 2011	Non-Hodgkin's lymphoma	17	CHOPx6, MADECx1	Allogenic BMT	10 years	IVF	Both. Eggs received from heterotopic transplant	Biochemical pregnancy
Belgium Demeestere <i>et al.</i> , 2006	Hodgkin lymphoma	24	ABVDx1	Autologous BMT	4 years	Natural conception	Both	Pregnancy, Miscarriage week 7
Belgium Dolmans <i>et al.</i> , 2009	Drepanocytosis	21	No	BMT	Not stated	IVF/ Natural conception	Orthotopic	No pregnancy (follicle development)
Belgium Janse <i>et al.</i> , 2011	Sickle cell anaemia	27	No	BMT	1 year	Natural conceptions	Orthotopic	No pregnancy
	Hodgkin's lymphoma	23	ABVD	ABVD, autologous BMT	8 years		Orthotopic	No pregnancy
	Non-Hodgkin's Lymphoma	28	Yes	Not stated	6 years		Orthotopic	No pregnancy
	Wegener's granulomatosis	22	No	Cyclophosphamide	5 years		Orthotopic	No pregnancy
Denmark Tryde Schmidt <i>et al.</i> , 2004	B-cell lymphoma	32	No	CHOEPx8, local radiotherapy above the diaphragm	2 years	IVF	Orthotopic	No pregnancy (oocyte aspiration)

## Appendix 1:4

Fertility preservation in girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed  
Intervention: Freezing of ovarian tissue and subsequent fertility treatment (retransplantation of thawed ovarian tissue, with or without IVF/ovarian stimulation)

### Outcome: Pregnancy

Country/ publication	Disease	Age at cryo	Chemotherapy before cryo	Chemotherapy- radiotherapy after cryo	Time to reimplantation	IVF or natural conception after intercourse	Orthotopic or heterotopic transplantation	Outcome
Denmark Schmidt <i>et al.</i> , 2005	Non- Hodgkin's Lymphoma	32	Not stated	CHOEPx7	2-3 years	IVF	Orthotopic	No pregnancy (embryo transfer)
	Hodgkin's Lymphoma	28	Not stated	BMT	2 years	IVF	Both	No pregnancy (follicle development)
	Hodgkin's Lymphoma	25	Not stated	ABDVx8	2 years	IVF	Both	No pregnancy (embryo transfer)
Denmark Rosendahl <i>et al.</i> , 2006	Hodgkin's Lymphoma	28	No	ABVDx6, BEACOPPx4, Autologous BMT, local radiotherapy above the diaphragm	29 months	IVF	Both. Eggs recived from heterotopic transplant	Biochemical pregnancy (n=2)
Denmark Andersen <i>et al.</i> , 2008	Hodgkin's Lymphoma	25	ABVDx4	BEACOPPx3, Autologous BMT	28 months	IVF	Both. Eggs received from orthotopic transplant	Clinical pregnancy, miscarriage week 7
	Non-Hodgkin's Lymphoma	32	No	CHOEPx8, local radiotherapy above the diaphragm	26 months	IVF	Orthotopic	No pregnancy (embryo-transfer)
	Breast cancer	36	No	CEFx7, local radiotherapy above the diaphragm	17 months	IVF	Orthotopic	No pregnancy (oocyte-development)
Denmark Greve <i>et al.</i> , 2010	Autoimmune vasculitis	23	No	Cyclophosphamide	5 years	Natural conception	Orthotopic	Pregnancy, legally terminated after week 8

## Appendix 1:4

Fertility preservation in girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed

Intervention: Freezing of ovarian tissue and subsequent fertility treatment (retransplantation of thawed ovarian tissue, with or without IVF/ovarian stimulation)

### Outcome: Pregnancy

Country/ publication	Disease	Age at cryo	Chemotherapy before cryo	Chemotherapy- radiotherapy after cryo	Time to reimplantation	IVF or natural conception after intercourse	Orthotopic or heterotopic transplantation	Outcome
Denmark <i>Greve et al., 2012</i>	Hodgkin's Lymphoma	31	Not stated	Not stated	3 years	IVF	Orthotopic	No pregnancy (embryo transfer)
	PNH	19	Not stated	Not stated	2 years	IVF	Orthotopic	No pregnancy (embryo transfer)
	Non-Hodgkin's Lymphoma	35	Not stated	Not stated	2 years	IVF	Orthotopic	No pregnancy (oocyte aspiration)
	Aplastic anemia	25	Not stated	Not stated	3 years	IVF	Orthotopic	No pregnancy (embryo transfer)
	Breast cancer	38	Not stated	Not stated	2 years	IVF	Orthotopic	No pregnancy (embryo transfer)
	Breast cancer	31	Not stated	Not stated	3 years	IVF	Orthotopic	No pregnancy
Sweden <i>Wølner-Hanssen et al., 2005</i>	Sjögren's syndrome, and pure red cell aplasia	30	Yes	Autologous BMT	5 years	Ovarian stimulation and timed intercourse	Heterotopic	No pregnancy (follicular development)
UK <i>Radford et al., 2001</i>	Hodgkin's lymphoma	36	VAPEC-B	High dose CBV chemotherapy, autologous BMT	2 years	Natural conception	Orthotopic	No pregnancy
USA <i>Oktay et al., 2004</i>	Breast cancer	30	No	Cyclophosphamide, BMT	6 years	IVF	Heterotopic	No pregnancy (embryo development)

ABDV = doxorubicin, bleomycin, dacarbazine, vinblastine. BEACOPP = bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone.

BMT = bone marrow transplantation. CBV = cyclophosphamide, carmustine, etoposide. CEF= cyclophosphamide, epirubicin, 5-fluorouracil. CHOEP= cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, etoposide. CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, oncovin, prednisone. MADEC=oral dexamethasone. Ns = Not stated. PNH = Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. VAPEC-B = vincristine, doxorubicin, prednisolone, etoposide, cyclophosphamide, bleomycin.

**Appendix 2: Excluded articles****Fertility preservation in girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed**

Study (author, publication year)	Reason for exclusion
Andersen <i>et al.</i> , 2012b	Non-systematic review.
Anderson <i>et al.</i> , 2008	Wrong outcome.
Barton <i>et al.</i> , 2012	Wrong intervention.
Bath <i>et al.</i> , 2004	Duplicate publication with Anderson <i>et al.</i> , 2008.
Bedaiwy <i>et al.</i> , 2008	Wrong patient group.
Demeestere <i>et al.</i> , 2007	Duplicate publication with Demeestere <i>et al.</i> , 2010.
Donnez <i>et al.</i> , 2012	Wrong patient group.
Donnez <i>et al.</i> , 2011b	Non-systematic review.
Donnez <i>et al.</i> , 2008	Duplicate publication with Donnez <i>et al.</i> , 2004.
Ernst <i>et al.</i> , 2010	Duplicate publication with Andersen <i>et al.</i> , 2012.
Forges <i>et al.</i> , 2011	Wrong patient group.
Garcia Rada, 2012	Wrong patient group.
Kim <i>et al.</i> , 2009	Wrong outcome.
Meirow <i>et al.</i> , 2007a	Duplicate publication with Meirow <i>et al.</i> , 2005.
Meirow <i>et al.</i> , 2007b	Duplicate publication with Meirow <i>et al.</i> , 2005.
Muller <i>et al.</i> , 2012	Duplicate publication with Dittrich <i>et al.</i> , 2012.
Oktay <i>et al.</i> , 2006	Duplicate publication with Oktay <i>et al.</i> , 2011.
Oktay and Oktem, 2010	Wrong outcome.
Ott <i>et al.</i> , 2010	Wrong outcome.
Ploman <i>et al.</i> , 2009	Wrong outcome.
Poirot <i>et al.</i> , 2007	Wrong outcome.
Porcu <i>et al.</i> , 2004	Wrong intervention.
Porcu <i>et al.</i> , 2008	Wrong intervention .

## Appendix 2: Excluded articles

### Fertility preservation in girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed

Study (author, publication year)	Reason for exclusion
Revel <i>et al.</i> , 2009	Wrong outcome.
Rosendahl <i>et al.</i> , 2008	Duplicate publication with Rosendahl <i>et al.</i> , 2011.
Rosendahl <i>et al.</i> , 2011	Wrong outcome.
Schmidt <i>et al.</i> , 2011	Duplicate publication with Rosendahl <i>et al.</i> , 2011.
Von Wolff <i>et al.</i> , 2009	Wrong outcome.
Yang <i>et al.</i> , 2007	Wrong intervention.
Yap <i>et al.</i> , 2007	Wrong outcome.

### **Appendix 3, Search strategy, study selection and references**

#### **Question(s) at issue:**

Does fertility preservation (oocyte vitrification, or transplantation of cryopreserved ovarian tissue) for girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed, improve their chances to give birth and improve their quality of life, compared to no fertility preservation, and how effective are the methods?

**PICO:** (P= Patients, I= Intervention, C= Comparison, O=Outcome)

**P=** Girls and young women in whom potentially gonadotoxic treatment is planned or has been performed.

**I<sub>1</sub>=** Vitrification of mature non-fertilized oocytes and subsequent fertility treatment (thawing, fertilization and embryo transfer).

**I<sub>2</sub>=** Freezing of ovarian tissue and subsequent fertility treatment (by retransplantation of thawed ovarian tissue, with or without IVF/ovarian stimulation).

**C=** No vitrification of mature non-fertilized oocytes or freezing of ovarian tissue.

**O=** Live birth.  
Pregnancy.  
Quality of life.  
Risks/Complications.

#### **Eligibility criteria**

##### **Study design:**

Everything except non-systematic reviews.

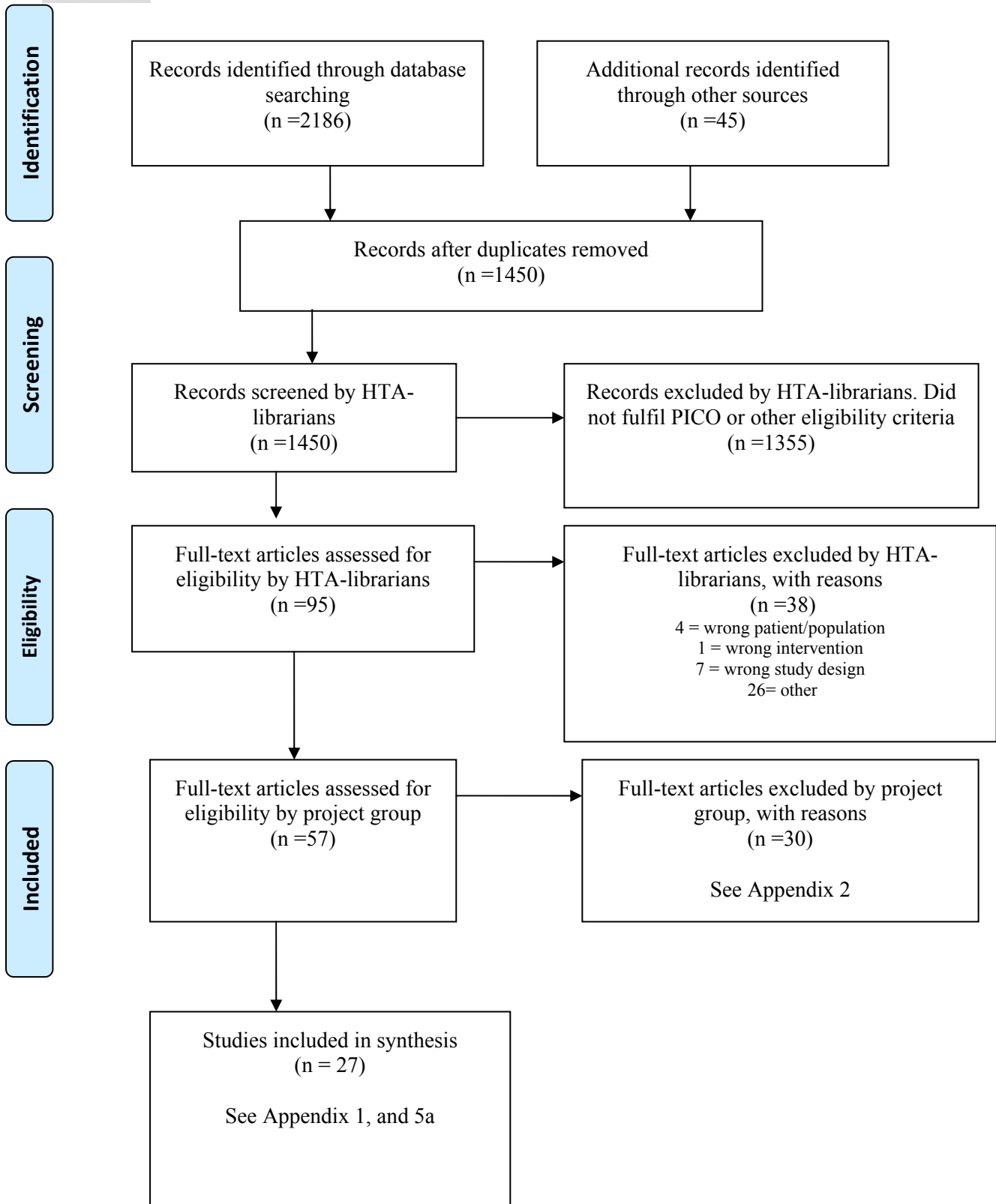
##### **Language:**

English, German, French, Swedish, Norwegian, Danish.

##### **Publication date:**

1997-

## Selection process – flow diagram



## Search strategies

**Database:** PubMed

**Date:** 2012-09-06

**No of results:** 1005

Search	Query	Items found
<b>#41</b>	<b>Search #35 NOT #34 Filters: Publication date from 1997/01/01; Danish; English; Norwegian; Swedish</b>	<b>1005</b>
#37	Search #35 NOT #34 Filters: Publication date from 1997/01/01	1105
#36	Search #35 NOT #34	1366
#35	Search #32 NOT #33	1665
#34	Search ((animals[mh]) NOT (animals[mh] AND humans[mh]))	3706039
#33	Search Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Comment[ptyp]	1186451
#32	Search #6 AND #18 AND #31	1710
#31	Search #25 OR #26 OR #30	1422813
#30	Search "Quality of Life"[Mesh] OR quality of life[tiab]	159302
#26	Search Live birth[tiab] OR Livebirth[tiab] OR Pregnancy[tiab] OR Pregnancies[tiab] OR Pregnant[tiab] OR Deliveries[tiab] OR Delivery[tiab] OR Babies[tiab] OR Baby[tiab] OR Newborn[tiab]	645623
#25	Search (((("Pregnancy"[Mesh:NoExp]) OR "Pregnancy Rate"[Mesh]) OR "Pregnancy Outcome"[Mesh]) OR "Infant, Newborn"[Mesh])	991050
#18	Search #10 OR #13 OR #16 OR #17	225540
#17	Search ovary[tiab] OR ovaries[tiab] OR ovarian[tiab]	163321
#16	Search "Ovary"[Mesh:NoExp]	50240
#13	Search oocyte[tiab] OR oocytes[tiab]	51096
#10	Search "Oocytes"[Mesh:NoExp]	36101
#6	Search #5 OR #4	22672
#5	Search cryopreservation[tiab] OR cryopreserved[tiab] OR vitrification[tiab] OR vitrified[tiab]	15713
#4	Search ("Vitrification"[Mesh]) OR "Cryopreservation"[Mesh:NoExp]	15845

---

**Database:** EMBASE (OVID SP)

**Date:** 2012-09-06

**No of results:** 1048 ref

#	Searches	Results
1	exp vitrification/	1886
2	cryopreservation/	23346
3	(cryopreservation or cryopreserved or vitrification or vitrified).ti,ab.	19129
4	1 or 2 or 3	29332
5	oocyte/	51609
6	(oocyte or oocytes).ti,ab.	58489
7	ovary/	39926
8	(ovary or ovaries or ovarian).ti,ab.	184198

9	5 or 6 or 7 or 8	257230
10	pregnancy/	503484
11	pregnancy rate/	15922
12	pregnancy outcome/	23137
13	newborn/	452544
14	(Live birth or Livebirth or Pregnancy or Pregnancies or Pregnant or Deliveries or Delivery or Babies or Baby or Newborn).ti,ab.	737023
15	"quality of life"/	202321
16	"quality of life".ti,ab.	171275
17	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	1504033
18	4 and 9 and 17	2475
<b>19</b>	<b>limit 18 to (human and embase and (danish or english or norwegian or swedish) and yr="1997 -Current" and (article or conference paper or note or "review"))</b>	<b>1048</b>

---

**Database:** PsycINFO (Wiley)

**Date:** 2012-09-06

**No of results:** 7

ID	Search	Hits
S1	all(cryopreservation or cryopreserved or vitrification or vitrified ) AND all(oocyte or oocytes or ovary or ovaries or ovarian)	7

---

**Database:** The Cochrane Library

**Date:** 2012-09-06

**No of results:** 109

*Cochrane reviews* 9

*Other reviews* 17

*Clinical trials* 97

*Technology assessments* 2

*Economic evaluations* 6

ID	Search	Hits
#1	(cryopreservation or cryopreserved or vitrification or vitrified):ti,ab,kw	536
#2	(oocyte or oocytes):ti,ab,kw or (ovary or ovaries or ovarian):ti,ab,kw	7016
<b>#3</b>	<b>(#1 AND #2), from 1997 to 2012</b>	<b>109</b>

---

**Database:** CRD  
**Date:** 2012-09-06  
**No of results:** 17

<b>ID</b>	<b>Search</b>	<b>Hits</b>
#1	cryopreservation or cryopreserved or vitrification or vitrified	
#2	oocyte or oocytes or ovary or ovaries or ovarian	
#3	<b>#1 AND #2</b>	<b>17</b>

---

The web-sites of **SBU, Kunnskapssenteret** and **Sundhedsstyrelsen** were visited  
2012-09-06  
Nothing relevant to the question at issue was found

---

**Reference lists**  
45 results

---

## **Reference lists**

### **Included articles**

Andersen CY, Silber SJ, Berghold SH, Jorgensen JS, Ernst E. Long-term duration of function of ovarian tissue transplants: case reports. *Reprod Biomed Online*. 2012a;25(2):128-32.

Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod*. 2008;23(10):2266-72.

Demeestere I, Simon P, Moffa F, Delbaere A, Englert Y. Birth of a second healthy girl more than 3 years after cryopreserved ovarian graft. *Hum Reprod*. 2010;25(6):1590-1.

Demeestere I, Simon P, Buxant F, Robin V, Fernandez SA, Centner J, et al. Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated with bone marrow transplantation: case report. *Hum Reprod*. 2006;21(8):2010-4.

Dittrich R, Lotz L, Keck G, Hoffmann I, Mueller A, Beckmann MW, et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. *Fertil Steril*. 2012;97(2):387-90.

Dolmans MM, Donnez J, Camboni A, Demylle D, Amorim C, Van Langendonck A, et al. IVF outcome in patients with orthotopically transplanted ovarian tissue. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2778-87.

Donnez J, Squifflet J, Jadoul P, Demylle D, Cheron AC, Van Langendonck A, et al. Pregnancy and live birth after autotransplantation of frozen-thawed ovarian tissue in a patient with metastatic disease undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Fertil Steril*. 2011a;95(5):1787 e1-4.

Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;364(9443):1405-10.

Greve T, Schmidt KT, Kristensen SG, Ernst E, Andersen CY. Evaluation of the ovarian reserve in women transplanted with frozen and thawed ovarian cortical tissue. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1394-8.

Greve T, Ernst E, Markholt S, Schmidt KT, Andersen CY. Legal termination of a pregnancy resulting from transplanted cryopreserved ovarian tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(12):1589-91.

Janse F, Donnez J, Anckaert E, de Jong FH, Fauser BC, Dolmans MM. Limited value of ovarian function markers following orthotopic transplantation of ovarian tissue after gonadotoxic treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1136-44.

Kim MK, Lee DR, Han JE, Kim YS, Lee WS, Won HJ, et al. Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogenic bone marrow transplantation. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28(12):1167-70.

Lawrenz B, Jauckus J, Kupka MS, Strowitzki T, von Wolff M. Fertility preservation in >1,000 patients: patient's characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):651-6.

Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 2012;118(6):1710-7.

- Mayerhofer K, Ott J, Nouri K, Stoegbauer L, Fischer EM, Lipovac M, et al. Laparoscopic ovarian tissue harvesting for cryopreservation: an effective and safe procedure for fertility preservation. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2010;152(1):68-72.
- Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2005;353(3):318-21.
- Oktay K, Turkcuoglu I, Rodriguez-Wallberg KA. Four spontaneous pregnancies and three live births following subcutaneous transplantation of frozen banked ovarian tissue: what is the explanation? *Fertil Steril*. 2011;95(2):804 e7-10.
- Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N, Xu K, Takeuchi T, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;363(9412):837-40.
- Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, Smith AR, Critchlow JD, Russell SA, et al. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet*. 2001 Apr 14;357(9263):1172-5.
- Revel A, Laufer N, Ben Meir A, Lebovich M, Mitrani E. Micro-organ ovarian transplantation enables pregnancy: a case report. *Hum Reprod*. 2011;26(5):1097-103.
- Rosendahl M, Loft A, Byskov AG, Ziebe S, Schmidt KT, Andersen AN, et al. Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated from a heterotopic autotransplant of cryopreserved ovarian tissue: case report. *Hum Reprod*. 2006;21(8):2006-9.
- Roux C, Amiot C, Agnani G, Aubard Y, Rohrlich PS, Piver P. Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2413 e15-9.
- Sanchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V, Cobo AC, Escriba MJ, Simon C, et al. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. *Fertil Steril*. 2010;93(1):268 e11-3.
- Schmidt KL, Andersen CY, Loft A, Byskov AG, Ernst E, Andersen AN. Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Hum Reprod*. 2005 Dec;20(12):3539-46.
- Stern CJ, Toledo MG, Hale LG, Gook DA, Edgar DH. The first Australian experience of heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue: evidence of establishment of normal ovarian function. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2011;51(3):268-75.
- Tryde Schmidt KL, Yding Andersen C, Starup J, Loft A, Byskov AG, Nyboe Andersen A. Orthotopic autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue to a woman cured of cancer - follicular growth, steroid production and oocyte retrieval. *Reprod Biomed Online*. 2004 Apr;8(4):448-53.
- Wølner-Hanssen P, Hägglund L, Ploman F, Ramirez A, Manthorpe R, Thuring A. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue to the right forearm 4(1/2) years after autologous stem cell transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Jul;84(7):695-8.

### **Excluded articles**

Andersen CY, Kristensen SG, Greve T, Schmidt KT. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in young female oncological patients. *Future Oncology*. 2012b;8(5):595-608.

Anderson RA, Wallace WH, Baird DT. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes. *Reproduction*. 2008;136(6):681-9.

Barton SE, Missmer SA, Berry KF, Ginsburg ES. Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2012;97(2):381-6.

Bath LE, Tydeman G, Critchley HO, Anderson RA, Baird DT, Wallace WH. Spontaneous conception in a young woman who had ovarian cortical tissue cryopreserved before chemotherapy and radiotherapy for a Ewing's sarcoma of the pelvis: case report. *Hum Reprod*. 2004;19(11):2569-72.

Bedaiwy MA, El-Nashar SA, El Saman AM, Evers JL, Sandadi S, Desai N, et al. Reproductive outcome after transplantation of ovarian tissue: a systematic review. *Hum Reprod*. 2008;23(12):2709-17.

Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist*. 2007;12(12):1437-42.

Donnez J, Jadoul P, Pirard C, Hutchings G, Demylle D, Squifflet J, et al. Live birth after transplantation of frozen-thawed ovarian tissue after bilateral oophorectomy for benign disease. *Fertil Steril*. 2012;98(3):720-5.

Donnez J, Silber S, Andersen CY, Demeestere I, Piver P, Meirow D, et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. a review of 13 live births. *Ann Med*. 2011b;43(6):437-50.

Donnez J, Squifflet J, Van Eyck AS, Demylle D, Jadoul P, Van Langendonck A, et al. Restoration of ovarian function in orthotopically transplanted cryopreserved ovarian tissue: a pilot experience. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(5):694-704.

Ernst E, Bergholdt S, Jorgensen JS, Andersen CY. The first woman to give birth to two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod*. 2010;25(5):1280-1.

Forges T, Monnier P, Leheup B, Cheillan D, Brivet M, Barbarino A, et al. Ovarian tissue cryopreservation and subsequent spontaneous pregnancies in a patient with classic galactosemia. *Fertil Steril*. 2011;95(1):290 e1-3.

Garcia Rada A. Spanish woman becomes pregnant through ovarian tissue transplantation. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:d8350.

Kim SS, Lee WS, Chung MK, Lee HC, Lee HH, Hill D. Long-term ovarian function and fertility after heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue: 8-year experience in cancer patients. *Fertil Steril*. 2009;91(6):2349-54.

Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Yemini Z, et al. Monitoring the ovaries after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: endocrine studies, in vitro fertilization cycles, and live birth. *Fertil Steril*. 2007a;87(2):418 e7- e15.

Meirow D, Baum M, Yaron R, Levron J, Hardan I, Schiff E, et al. Ovarian tissue cryopreservation in hematologic malignancy: ten years' experience. *Leukemia & lymphoma*. 2007b;48(8):1569-76.

- Muller A, Keller K, Wacker J, Dittrich R, Keck G, Montag M, et al. Retransplantation of cryopreserved ovarian tissue: the first live birth in Germany. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(1-2):8-13.
- Oktaç K. Spontaneous conceptions and live birth after heterotopic ovarian transplantation: is there a germline stem cell connection? *Hum Reprod*. 2006;21(6):1345-8.
- Oktaç K, Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertil Steril*. 2010;93(3):762-8.
- Ott J, Nouri K, Stogbauer L, Fischer EM, Lipovac M, Promberger R, et al. Ovarian tissue cryopreservation for non-malignant indications. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(4):735-9.
- Ploman F, Hagglund L, Sjöblom P. [Malignant disease does not have to be an obstacle to biological parenthood. Three cases describe methods which make pregnancy following treatment possible]. *Lakartidningen*. 2009;106(13):922-4.
- Poirot CJ, Martelli H, Genestie C, Golmard JL, Valteau-Couanet D, Helardot P, et al. Feasibility of ovarian tissue cryopreservation for prepubertal females with cancer. *Pediatric blood & cancer*. 2007;49(1):74-8.
- Porcu E, Venturoli S, Damiano G, Ciotti PM, Notarangelo L, Paradisi R, et al. Healthy twins delivered after oocyte cryopreservation and bilateral ovariectomy for ovarian cancer. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(2):265-7.
- Porcu E, Fabbri R, Damiano G, Fratto R, Giunchi S, Venturoli S. Oocyte cryopreservation in oncological patients. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2004;113 Suppl 1:S14-6.
- Revel A, Revel-Vilk S, Aizenman E, Porat-Katz A, Safran A, Ben-Meir A, et al. At what age can human oocytes be obtained? *Fertil Steril*. 2009;92(2):458-63.
- Rosendahl M, Schmidt KT, Ernst E, Rasmussen PE, Loft A, Byskov AG, et al. Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique. *Reprod Biomed Online*. 2011;22(2):162-71.
- Rosendahl M, Andersen CY, Ernst E, Westergaard LG, Rasmussen PE, Loft A, et al. Ovarian function after removal of an entire ovary for cryopreservation of pieces of cortex prior to gonadotoxic treatment: a follow-up study. *Hum Reprod*. 2008;23(11):2475-83.
- Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, Loft A, Andersen AN, Dueholm M, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. *Fertil Steril*. 2011;95(2):695-701.
- von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril*. 2009;92(4):1360-5.
- Yang D, Brown SE, Nguyen K, Reddy V, Brubaker C, Winslow KL. Live birth after the transfer of human embryos developed from cryopreserved oocytes harvested before cancer treatment. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1469 e1-4.
- Yap JK, Davies M. Fertility preservation in female cancer survivors. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2007;27(4):390-400.

### **Other references:**

[Checklist from SBU regarding cohort studies. Version 2010:1]. [Internet]. [cited 2012 Mar 8]  
Available from:

[http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/Hj%c3%a4lpmedel%20under%20projektet/B03\\_Granskningsmall%20f%c3%b6r%20kohortstudier%20med%20kontrollgrupper.doc](http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/Hj%c3%a4lpmedel%20under%20projektet/B03_Granskningsmall%20f%c3%b6r%20kohortstudier%20med%20kontrollgrupper.doc)

Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet*. 1986 Apr 19;1(8486):884-6.

Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):277-85.

Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonck A, Amorim C, Donnez J. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood*. 2010 Oct 21;116(16):2908-14.

Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004 Oct 16-22;364(9443):1405-10.

GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490-4.

GRADE Working Group. List of GRADE working group publications and grants [Internet]. [Place unknown]: GRADE Working Group, c2005-2009 [cited 2012 Mar 8]. Available from:  
<http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>

Greve T, Clasen-Linde E, Andersen MT, Andersen MK, Sørensen SD, Rosendahl M, et al. Cryopreserved ovarian cortex from patients with leukemia in complete remission contains no apparent viable malignant cells. *Blood*. 2012 Nov 22;120(22):4311-6

Hjorth L, Arvidson J, Behrendtz M, Garwicz S, Jarfelt M, Lannering B, Martinsson U, Melin B, Petersen C, Sandström PE, Söderhäll S. [High survival after childhood cancer, sometimes at a high price]. *Lakartidningen*. 2010 Oct 20-26;107(42):2572-5.

Luyet BJ. Differential staining for living and dead cells. *Science*. 1937 Jan 22;85(2195):106.

Meirow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod*. 2008 May;23(5):1007-13.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.

Polge C, Smith AU, Parkes AS. Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperatures. *Nature*. 1949 Oct 15;164(4172):666.

Rosendahl M, Timmermans Wielenga V, Nedergaard L, Kristensen SG, Ernst E, Rasmussen PE, Anderson M, et al. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):2158-61.

Schmidt KT, Nyboe Andersen A, Greve T, Ernst E, Loft A, Yding Andersen C. Fertility in cancer patients after cryopreservation of one ovary. *Reprod Biomed Online*. 2013 Mar;26(3):272-9.

Seshadri T, Gook D, Lade S, Spencer A, Grigg A, Tiedemann K, et al Lack of evidence of disease contamination in ovarian tissue harvested for cryopreservation from patients with Hodgkin lymphoma and analysis of factors predictive of oocyte yield. *Br J Cancer*. 2006 Apr10;94(7):1007-10.

Sverige. Socialstyrelsen. Cancer incidence in Sweden 2011 = Cancerförekomst i Sverige 2011. Stockholm: Socialstyrelsen; 2012.

Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature*. 1983 Oct 20-26;305(5936):707-9.

Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K, Hazekamp J, Nygren KG, et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod*. 2009 Sep;24(9):2158-72.

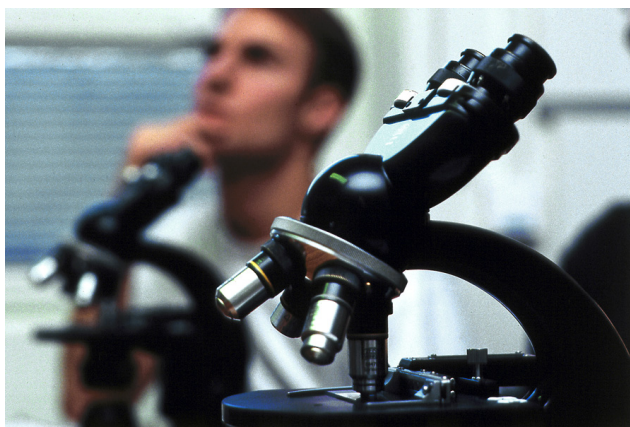
## Bilaga 4. Etisk analys

ETISK ANALYS AV FERTILITETSBEVARANDE ÅTGÄRDER HOS FLICKOR OCH UNGA KVINNOR DÅR POTENTIELLT GONADOTOXISK BEHANDLING PLANERAS ELLER HAR UTFÖRTS

Frågeställning	Svar/ kommentar
1. Hur påverkar fertilitetsbevarande behandling patienters hälsa, livskvalitet och livslängd utifrån ett patientperspektiv?	Enligt våra samlade erfarenheter är intrycket att denna fråga är mycket viktig för unga cancersjuka flickor och kvinnor. Oron över att inte kunna bevara fertiliteten, kan ibland t o m överskugga oron över den allvarliga cancerdiagnosen. Att frågan tas upp kan å andra sidan betyda att patienten verkligen förstår att hon kan bli frisk, att sjukvården verkligen tror att hon ska bli så frisk att det är meningsfullt att utföra fertilitetsbevarande åtgärder. Den fertilitetsbevarande åtgärden kan då utgöra en salutogen faktor. Föräldrar till sjuka barn är ofta väldigt måna om att fertilitetsbevarande åtgärder skall göras, om möjligt. Fertilitetsbevarande åtgärder hos mycket unga flickor utgör ett speciellt etiskt problem, då barnet själv inte kan bedöma vilket problem en egen framtida infertilitet kan utgöra. För många barn är frågan inte viktig i barndomen, men däremot har vi sett, hur de som unga vuxna är mycket besvikna om fertiliteten inte har kunnat bevaras. Det är därför viktigt att bevaka barnets rätt till att de åtgärder som finns tillgängliga utförs för att bevara fertiliteten. De ovarialbiopsier som idag skulle tas på unga flickor, kommer inte att användas förrän om 10-20 år, då det med dagens utveckling är stor möjlighet att chansen till graviditet är betydligt större. Risken är att dessa individer i vuxen ålder har svårt att acceptera att inget gjordes för att hjälpa dem. Vår bedömning är att möjligheten till fertilitetsbevarande åtgärder har en livskvalitetshöjande betydelse för denna patientgrupp. Möjligheten att kunna få barn är för flertalet människor en fråga av stor existentiell betydelse.
2. Hur stort är behovet hos patienten som fertilitetsbevarande behandling ska möta?	Studier om ofrivillig barnlöshet och dess betydelse avseende livskvalitet finns och visar att ofrivillig barnlöshet innebär en livslång sorg, och vissa studier visar att krisen kan liknas vid cancerbesked. Den aktuella patientgruppen blir på så sätt dubbelt drabbad.
3. Kan fertilitetsbevarande behandlingar ha någon påverkan på människosyn och människovärde?	Kvinnor som kan bevara sin fertilitet blir "lika andra kvinnor i samhället". Hon har en ökad självkänsla och kanske också, utifrån hur andra betraktar patienten, ett ökat människovärde, jämfört med kvinnor där cancerbehandling gett irreversibel infertilitet.
4. Kan fertilitetsbevarande behandling påverka patientens förmåga och möjlighet att utöva sin autonomi?	Fertilitetsbevarande åtgärder ger patienten ökad möjlighet till val i framtiden vilket ger henne ökad autonomi. Valet att genomgå åtgärderna kan, i den akuta situationen, vara väldigt svårt för patienten. Samtidigt som ofta mycket tunga behandlingar för grundsjukdomen planeras skall hon också ta ställning till komplicerade fertilitetsbevarande behandlingar, med antingen hormonstimulering eller operation. Åtgärderna kan också innebära svåra valsituationer för föräldrar som måste fatta beslut åt minderåriga barn. Det kan också innebära känsliga val inom ett förhållande, där kvinnan skall avgöra om man skall frysa obefruktade ägg (som senare kan användas för befruktning med en annan mans spermier) eller frysa befruktade ägg (embryon) där aktuell partner befruktat äggen.
5. Är fertilitetsbevarande behandling sådant så att det ställer speciella krav för att kunna respektera patientens autonomi när metoden ska användas?	Patienten skall erbjudas få information av erfaren läkare verksam inom reproduktionsmedicin och inte enbart av de läkare som handlägger hennes behandling av grundsjukdomen.

6. Hur inverkar fertilitetsbevarande behandling på patientens fysiska, moraliska och personliga integritet?	Metoderna är i de flesta fall idag inte kontroversiella. De flesta större religioner accepterar frysbevaring av egen vävnad samt IVF. Undantag katolicismen, men i praktiken är metoden relativt utbredd även i katolska länder. När det gäller egen vävnad, som frysförvaras för framtiden i biobank, måste noggranna regler finnas, som tar hänsyn till den personliga integriteten. Man måste redan från början, i samråd med patienten, ha fastställt huruvida forskning kommer att kunna utföras på del av vävnadsproverna.
7. Är fertilitetsbevarande behandlingar kostnadseffektiva?	Det är svårt att exakt ange kostnaden för/värdet av ett barn som kan komma att födas i framtiden, efter att man utfört fertilitetsbevarande åtgärder, och vilken vinst det skulle kunna ge samhället. Utan åtgärderna får sannolikt färre av dessa kvinnor barn med egna ägg och kan behöva donerade ägg för att kunna bli gravida, vilket också är kopplat till avsevärda kostnader. I många fall blir kanske alternativet barnlöshet och kostnaden för fertilitetsbevarande åtgärder måste då också vägas mot det lidande, som en framtida barnlöshet skulle kunna medföra. Ofrivillig barnlöshet, som ofta leder till depression och ångest, innebär stora kostnader för samhället och sänkt livskvalitet för individen. Det är även svårt att ekonomiskt värdera vad upplevelsen ”jag har fått en chans att bli mamma” innebär. Detta gäller särskilt denna redan hårt drabbade patientpopulation.
8. Vilka resursmässiga effekter har fertilitetsbevarande behandlingar?	Någon persons framtida eventuella intresse (oocytfrysning) vägs mot någon annan persons nuvarande intresse (IVF-behandling) då dessa behandlingar skall erbjudas inom samma verksamhet och resurs. Eftersom de fertilitetsbevarande åtgärderna är av akut karaktär, kan undanträngningseffekter uppstå, om många patienter börjar efterfråga fertilitetsbevarande åtgärder.
9. Står fertilitetsbevarande behandlingar i strid med professionella värderingar?	Det kan finnas sådana konflikter. Andra yrkesgrupper kan anse att denna verksamhet tar för mycket resurser, som skulle kunna användas till något annat. Detta kan delvis bero på att metodernas effektivitet i denna patientgrupp är okänd. Man vet i dagsläget inte fullt ut hur man kommer att kunna använda det omhändertagna materialet i framtiden. Samtidigt är många metoder, som för inte så länge sedan ansågs experimentella, idag rutinmetoder inom detta fält. Patienterna kommer i flertalet fall inte att vilja ha barn inom en 10-25 års period, så det finns tid för utvecklingsarbete av metoderna. De fertilitetsbevarande åtgärderna gäller en patientgrupp (barn med cancer) som de flesta anser är, och även bör vara, prioriterad i vården, vilket minskar risken för konflikt med andra professionella värden.
10. Innebär fertilitetsbevarande behandling en förändring av professionella roller i relation till patienten?	Troligen inte.
11. Innebär fertilitetsbevarande behandlingar påverkan på eller ställer krav på engagemang från tredje part?	Ja, föräldrar framför allt till små barn kan ställas inför svåra valsituationer. Sjukvården måste ge klara besked och rekommendationer t.ex. att metoderna enbart används om mycket hög risk för infertilitet efter den gonadotoxiska behandlingen föreligger. Det är också svårt att få en tonåring som i samband med sjukdomen inte vill utföra någon fertilitetsbevarande åtgärd att förstå, att hon kanske kommer att vilja få barn senare i livet. Se även punkt 4.

<p>12. Finns det lagstiftning som har relevans för fertilitetsbevarande behandlingar?</p>	<p>Assisterad befruktning regleras i Sverige av ett flertal lagar. För att använda frysförvarade celler eller vävnader kommer assisterad befruktning att behöva utföras. När det gäller obefruktade ägg (oocyter) finns inte i dagsläget någon specifik lagreglering avseende förvaringstid eller användning och biobankslagen alt. vävnadslagen gäller sannolikt. Här föreligger juridiskt en otydlighet. Detsamma gäller vävnad från äggstockar (ovarialbiopsier) som frysförvaras. Befruktade ägg (embryon) får enligt lag frysförvaras i maximalt fem år. Därefter kan, om synnerliga skäl föreligger, dispens medges för längre frysförvaringstid, av rättsliga rådet på Socialstyrelsen. Avlider kvinnan eller mannen som befruktat äggen skall dessa destrueras. Vårdnadshavare har rätt att ta beslut för sina barn. Ungdomar har dock rätt att ta beslut om de är mogna även innan 18 års ålder.</p>
<p>13. Finns det risk för att samhälleliga värderingar eller gruppvärderingar kan komma i konflikt med fertilitetsbevarande behandlingar?</p>	<p>Troligen inte. Snarast positivt</p>
<p>14. Finns det risk att införandet av fertilitetsbevarande behandlingar kan komma i konflikt med särintressen?</p>	<p>Möjligen undanträngningseffekt, jämför punkt 8.</p>
<p>15. Kan införandet av fertilitetsbevarande behandlingar påverka tilliten till hälso- och sjukvården?</p>	<p>Snarast i positiv riktning, det inger förtroende att hänsyn tas till den framtida infertilitet som cancerbehandlingen kan orsaka.</p>
<p>SLUTSATSER</p>	<p>Möjligheten att kunna få barn är för flertalet människor en fråga av stor existentiell betydelse. Fertilitetsbevarande åtgärder ger patienten ökad möjlighet till val i framtiden vilket ger henne ökad autonomi. Det kan vara svårt för unga individer att fatta beslut om åtgärder som rör en avlägsen framtid, liksom för föräldrarna till barn som insjuknat i en cancersjukdom. Det finns kunskapsluckor avseende effektivitet och risker. Undanträngningseffekter kan uppstå. De etiska aspekterna vid fertilitetsbevarande åtgärder är mångfacetterade men motsäger inte dess införande.</p>



HTA står för  
Health Technology Assessment

**En systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende:**

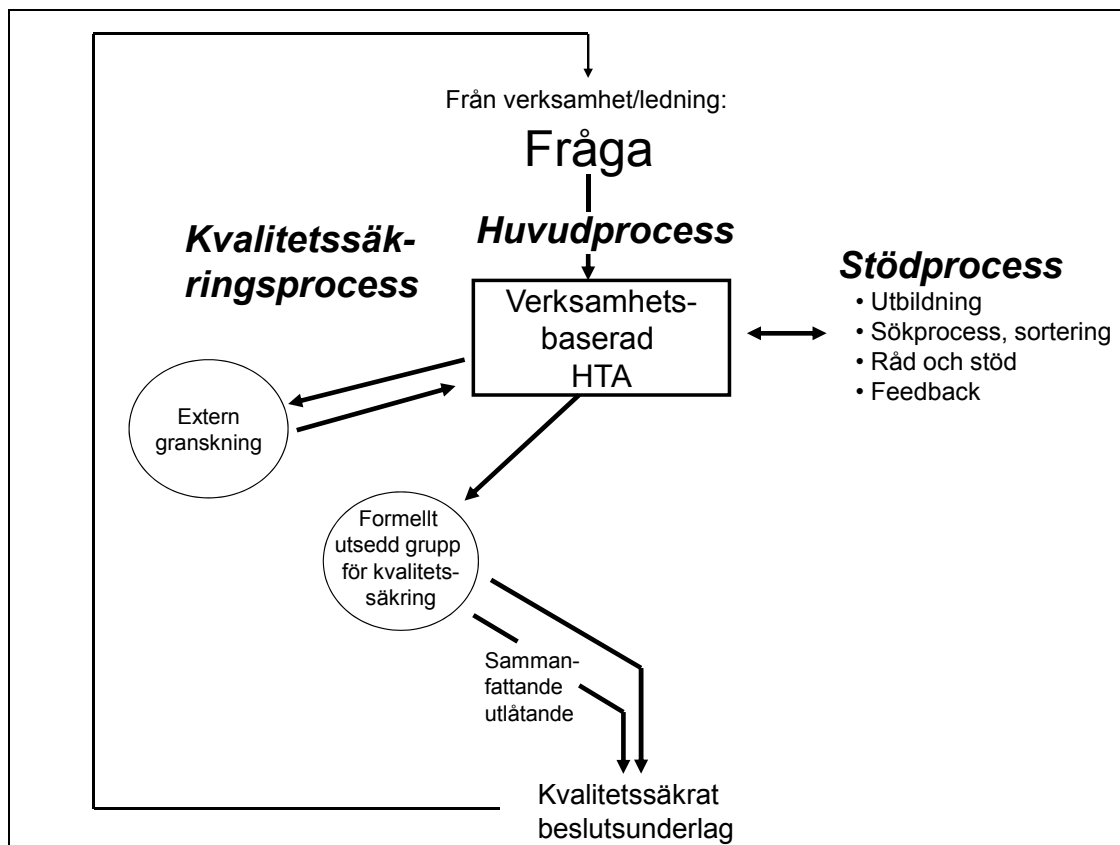
- Effekten i form av patientnytta och risker
- Etiska aspekter
- Organisatoriska aspekter
- Kostnader

HTA-centrum använder sig av det internationellt utarbetade GRADE-systemet för att gradera evidensstyrkan i det sammanlagda vetenskapliga underlaget för slutsatsen avseende en viss fråga. Evidensstyrkan graderas i fyra olika nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag** ⊕⊕⊕⊕  
Det är osannolikt att framtida forskning kommer att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag** ⊕⊕⊕  
Framtida forskning kommer sannolikt att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Skattningen kan eventuellt komma att ändras.
- **Begränsat vetenskapligt underlag** ⊕⊕  
Det är högst sannolikt att framtida forskning har betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Det är mycket möjligt att skattningen kommer att ändras.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag** ⊕  
Varje skattning av effekten är mycket osäker (inget uttalande om effekt)

I GRADE-systemet finns också en rekommendationsdel som inte används av HTA-centrum. Utvärderingen ger ändå vägledning för hälso- och sjukvården. Vid hög och måttlig evidensstyrka för slutsatsen att det finns en positiv effekt är underlaget gott och motiverar sannolikt att metoden tillämpas i hälso- och sjukvårdens kliniska vardag. Begränsad evidensstyrka för samma slutsats visar på att det finns ett visst vetenskapligt underlag som kan motivera att metoden används under förutsättning att andra krav på en acceptabel balans mellan nytta och risk, kostnadseffektivitet och etiska aspekter är uppfyllda. Om evidensstyrkan är otillräcklig indikerar det behov av mer forskning innan metoden börjar tillämpas i klinisk vardag. (GRADE 2004, GRADE List of publications)

Christina Bergh, professor, HTA-chef  
HTA-centrum



Figuren visar schematisk HTA-centrums organisation uppdelat på huvudprocess, stödprocess och kvalitetssäkringsprocess.

