

Graviditet efter ægdonation

Forfattere:

Ida Kirkegaard, overlæge, PhD, Aarhus Universitetshospital (tovholder)
Elisabeth Clare Larsen, læge (udpeget af Dansk Fertilitetsselskab)
Ninna Lund Larsen, afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital
Caroline Borregaard Miltoft, læge, PhD, Rigshospitalet
Lise Hald Nielsen, afdelingslæge, PhD, Sygehusenhed Vest
Maria Cathrine C. V. Schmidt, afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital (tovholder)
Camilla Gry Temmesen, jordemoder (udpeget af jdm.foreningen)
Laura Vase, overlæge, Regionshospitalet Randers
Marianne Vestgaard, læge, PhD, Slagelse Sygehus
Anne Rahbek Zizzo, læge, PhD, Aarhus Universitetshospital

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 2

Korrespondance:

Maria Cathrine C. V. Schmidt (marish@rm.dk)
Ida Kirkegaard (idakirke@rm.dk)

Status

Første udkast: 15.december 2021
Diskuteret af Sandbjerg dato: 23.maj 2022
Diskuteret af Føto-Sandbjerg dato: 20.september 2023
Korrigeret udkast dato: 24.oktober 2023
Endelig guideline dato: 24.oktober 2023
Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer:	side	2
Resume af evidens:	side	3
Indledning:	side	5
Litteratursøgningsmetode:	side	5
Risici ved OD:		
- føtalmedicinske risici:		
1. trimesters risikovurdering for kromosomafvigelser	side	6
- Kromosomafvigelser	side	6
- Dobbelttesten	side	7
- Nakkefoldens tykkelse	side	8
2. trimesters risikovurdering for misdannelser	side	9
Flow i a.uterina	side	10
Føtal væksthæmning (Lav fødselsvægt og SGA)	side	11
Foetus magnus (LGA)	side	12
- øvrige obstetriske risici:		
Gestationel hypertension og præeklampsi	side	13
Præterm fødsel	side	14
Graviditas prolongatas	side	16
GDM	side	16

Sectio	side	17
Intrauterin fosterdød og perinatal mortalitet	side	18
Neonatal morbiditet	side	19
Postpartum blødning	side	20
Amning	side	21
Postpartum depression og efterfødselsreaktion	side	21
Referencer:	side	23
Appendiks 1: Baggrund for immunologisk respons	side	27
Appendiks 2: COI for forfattere og reviewere	side	28

Resume af kliniske rekommandationer:

Rekommandation	Styrken af rekommandation (A-D)
Ægdonerede anbefales opstart af acetylsalicylsyre 150mg x 1 fra uge 10+0 til GA 37+0	B
Ægdonors alder anvendes til den kombinerede 1. trimester risikovurdering	√
Gravide efter ægdonation anbefales at følge det generelle prænatale screeningsprogram inkl. 1. og 2. trimester skanninger samt 1. trimester risikovurdering	√
PAPP-A og β -hCG justeres for konceptions måde (blandt andre faktorer) i Astraia under konvertering til MoM-værdier	B
Der foreligger ingen evidens for yderligere justering af PAPP-A og β -hCG ved ægdonation	D
Der findes ikke indikation for at kvinder, der opnår graviditet efter ægdonation og som ikke har andre risikofaktorer for FGR, skal følges med ekstra tilvækstscanninger	C
Ægdonerede anbefales som udgangspunkt at følge det vanlige svangreprogram for kontrol inkl. BT og urinstix ved samtlige rutinebesøg	√
Ægdonation må betragtes som selvstændig risikofaktor for udvikling af gestationel hypertension og præeklampsi og bør således vurderes på skærpet indikation	√
Der er ikke indikation for at tilbyde gravide efter ægdonation rutinemæssig screening for cervix-insufficiens med cervixskanning	C
Ægdonation alene er ikke indikation for OGTT	D
Ægdonerede uden andre risikofaktorer skal tilbydes igangsættelse efter vanlige retningslinjer	√
Ægdonerede anbefales at føde hvor der er obstetrisk ekspertise til stede samt adgang til blodtransfusion	B
Man bør overveje skærpet blødningsprofylakse ved forløsning af ægdonerede (IV-adgang, uterotonika etc.)	√

Resume af evidens:

	Styrken af evidens (I-IV)
Der er en mulig øget risiko for kromosomafvigelser, herunder patogene CNV, ved ægdonation sammenlignet med spontant gravide.	4
Gravide efter ægdonation har muligvis øget risiko for forhøjet β -hCG med deraf følgende øget risiko for forhøjet 1. trimester risiko og tilbud om invasiv prænatal diagnostik. Dette er muligvis en markør for øget risiko for senere obstetriske komplikationer. Der ses ikke samme forskel i PAPP-A.	4
Der er ikke evidens for en ændring af nakkefoldens tykkelse ved ægdonation sammenlignet med enten IVF/ICSI eller spontant gravide.	4
Der er ikke evidens for en øget risiko for strukturelle misdannelser ved ægdonation sammenlignet med IVF/ICSI, men muligt en let øget risiko sammenlignet med spontant gravide.	3
Der er svag evidens for at der i graviditeter med ægdonation, er en signifikant lavere PI i a. uterina (øget flow) sammenlignet med spontant gravide.	4
Der findes evidens for en let øget risiko for lav fødselsvægt (LBW) ved ægdonation sammenlignet med enten IVF/ICSI eller spontant gravide.	3
Der findes ikke sikker evidens for øget risiko for SGA, defineret ved fødselsvægt < 10 percentilen, hos gravide med ægdonation uden andre risikofaktorer for SGA, sammenlignet med enten IVF/ICSI eller spontant gravide.	3
Der synes ikke at være en øget risiko for LGA ved graviditet efter ægdonation sammenlignet med autolog IVF.	2a
Der findes evidens for op til 2-3 gange øget risiko for gestationel hypertension og præeklamsi hos ægdonerede kvinder.	2a
Forekomsten af præterm fødsel (<37 uger) og meget præterm fødsel (<32/34 uger) er højere i graviditeter efter ægdonation sammenlignet med både graviditeter efter IVF/ICSI og spontant opnåede graviditeter. En del eller hele den øgede risiko ser ud til at kunne skyldes en øget forekomst af præeklamsi i graviditeter efter ægdonation med heraf følgende iatrogen præterm forløsning.	2a
Risikoen for GDM kan være højere hos kvinder, som opnår graviditet efter ægdonation, men evidensen herfor er lav.	4
Risikoen for forløsning ved sectio synes mindst to gange større i graviditeter opnået efter ægdonation sammenlignet med både spontant opnåede graviditeter og graviditeter efter IVF/ICSI. Sammenhængen kan være delvist forklaret af den øgede risiko for præeklamsi.	2a
Der synes ikke at være en øget risiko for intrauterin og/eller perinatal død ved ægdonation sammenlignet med enten autolog IVF/ICSI eller spontant gravide.	2b
Evidensen peger på at der ikke er en øget risiko dårligt neonatalt outcome inkl. indlæggelse på neonatalafdeling, lav Apgar eller asfyksi.	2b
Ægdonation er en selvstændig risikofaktor for postpartum blødning med en forøget risiko på 2-3 gange sammenlignet med autolog IVF/ICSI gravide.	2a
Der foreligger pt. ikke evidens omkring ægdonerede og amning.	4
Der foreligger god evidens for, at der ikke er øget risiko for efterfødselsreaktion ved graviditet efter ægdonation.	2b

English summary:

As a consequence of a favorable change in Danish law we are now seeing an increase in the number of pregnancies achieved by oocyte donation. A double-donation pregnancy has long been recognized as related to several increased obstetric risks. This is suspected to be a consequence of a double-donation pregnancy being fully allogeneic to the mother, causing an inappropriate immunologic response with potential risk for both mother and child. To further investigate this risk and in response to the increased clinical demand we have gone through the available literature and summarized it in the following recommendations.

Women with pregnancies achieved by oocyte donation are advised to follow the normal screening programme for pregnant women. There is no evidence supporting an increased risk for either chromosomal defects, congenital malformations, growth retardation or macrosomia compared to other pregnancies conceived by IVF.

Evidence points to a two-three fold increased risk of gestational hypertension and preeclampsia.

We find an increased risk of both preterm birth and delivery by cesarian section. This is most likely correlated to the increased risk of preeclampsia.

Evidence points to at least a two-three fold increased risk of postpartum hemorrhage over 1000ml. in pregnancies after oocyte donation.

There is no current evidence suggesting an increased risk of adverse neonatal outcome including mortality, asphyxia, low APGAR-score or neonatal hospitalisation.

Forkortelser:

OD: Oocyt donation, ægdonation

AO: Autolog Oocyt

SC: Spontan Conception

FGR: Fetal Growth Restriction

GDM: Gestationel Diabetes Mellitus

PE: Præeklampsi

GA: Gestationsalder

BMI: Body Mass Index

SGA: Small for Gestational Age

LGA: Large for Gestational Age

LBW: Low Birth Weight

FGR: Fetal Growth Restreiction

β -hCG: Beta human Chorionic Gonadotrophin

PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein A

MoM: Multiple of the Median

PI: Pulsatility Index

ART: Assisteret Reproduktions Teknologi

IVF: In Vitro Fertilisation

ICSI: Intra Cytoplasmatisk SædcelleInjektion

IUI: Intra Uterine Insemination

PPH: Post Partum Hemorrhage

FPR: Fals Positiv Rate

OR: Odds Ratio

aOR: Adjusted Odds Ratio

RR: Relativ Risiko

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test

Indledning:

Baggrund:

Efter en årrække med få ægdonationsbehandlinger i Danmark medførte ændringer i lovgivning, bekendtgørelser og i vejledninger fra Styrelsen for Patientsikkerhed en stigning fra 35 donationer årligt i 2006 til 195 i 2015. Det var dog en politisk aftale i sommeren 2016, som sikrede ægdonorerne et øget honorar, der for alvor gav denne behandlingsmulighed et løft, og i 2019 blev der således på landsplan gennemført 1298 behandlinger med donerede oocytter på landets fertilitetsklinikker med et forventet antal fødsler på 444¹. Et tal som formodes at stige i de kommende år, både pga. øget udbud og efterspørgsel og pga. lov om dobbeltdonation, som trådte i kraft 1. januar 2018.

Ved ægdonation (OD) er hele det føtale genom alloget til moderens, hvilket kan betyde forskelle i det immunologiske respons på graviditeten (se appendix 1). Der er teorier om, at den øgede risiko ved OD kan skyldes en form for graft versus host reaktion, som ved transplantation af organer. Blandt gravide efter ægdonation er der en øget forekomst af nullipara, aetas, essentiel hypertension og andre kroniske sygdomme, og graviditet efter ægdonation betragtes ofte som en højrisikograviditet. Gravide, der har fået udført ægdonation i Danmark bør informeres om risikofaktorer og opstartes i relevant profylaktisk magnylbehandling ved fertilitetslæge². Dette efterlader dog fortsat en mindre patientgruppe, der har modtaget behandling i udlandet og dermed ikke nødvendigvis kan formodes at have modtaget relevant rådgivning og behandling før 1. trimester.

Det bliver således i stigende grad relevant at forholde sig til, hvorvidt der er baggrund for særskilte obstetriske anbefalinger vedrørende denne patientgruppe.

Definitioner:

Ægdonation er såkaldt *Third Party Reproduction*, da der i fertilitetsbehandlingen er anvendt arvemateriale doneret fra en tredjepart med henblik på at muliggøre, at en kvinde eller et par kan blive forældre.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline beskriver de mulige føtalmedicinske og obstetriske komplikationer i graviditeter efter ægdonation. Guideline forholder sig som udgangspunkt til ægdonation som isoleret risikofaktor (raske ægdonerede gravide), og det er således vigtigt, at man orienterer sig i relevante guidelines for evt. komplicerende lidelser hos den enkelte patient (aetas, hypertension, kroniske sygdomme etc.). Derudover er mange graviditeter efter ægdonation præget af sårbarhed på baggrund af langvarige eller svære fertilitetsforløb, der kan medføre behov for opfølgning ad denne årsag. Dette er ikke berørt yderligere i guideline og må bero på en individuel vurdering. Vi har i vores anbefalinger taget udgangspunkt i den danske svangreomsorg, i hvilken screening for eksempelvis FGR og præeklampsi er central og fyldestgørende. Denne guideline adresserer således behov, der ligger udover den almindelige svangreomsorgs screeningsprogram. Guideline kommer ikke ind på de fertilitetsmæssige aspekter ved ægdonation og ej heller de lovmæssige, her henvises til Dansk Fertilitetselskabs guideline om ægdonation².

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 01.10.2021

Databaser der er søgt i: PubMed, Embase, UptoDate

Søgetermer etc. er nærmere beskrevet under de enkelte afsnit

Evidensgradering:

Det er i arbejdsgruppen skønnet uhensigtsmæssigt at lave litteraturgennemgang ud fra GRADE principper, og der foreligger således ikke deciderede PICO spørgsmål for de enkelte afsnit.

Kodning:

DZ358K (Graviditet efter ægdonation)

Føtalmedicinske risici

1. trimester risikovurdering for kromosomafvigelser

Søgeord:

Egg donation AND first trimester screening / AND first trimester risk

Oocyte donation AND first trimester screening / AND first trimester risk

pregnancy-associated plasma protein a meta-analysis

beta human chorionic gonadotrophin meta-analysis

Oocyte donation AND Chromosomal abnormalities / Aneuploidy / First trimester risk assessment

Egg donation AND Chromosomal abnormalities / Aneuploidy / First trimester risk assessment

Oocyte donation AND Nuchal translucency

Egg donation AND Nuchal translucency

Overordnet baggrund

Siden 2004 er alle kvinder i Danmark blevet tilbudt en risikovurdering for kromosomafvigelser (trisomi 13, 18 og 21) i 1. trimester. Risikovurderingen er baseret på en kombination af den gravides alder, nakkefoldens tykkelse og to biomarkører; frit β -hCG (beta human chorionic gonadotrophin) og PAPP-A (pregnancy-association plasma protein A)^{3 4}. Mere end 95% af danske gravide får foretaget en risikovurdering, og risikovurderingen har en detektionsrate for trisomi 21 på >90% og en 5% falsk-positiv rate blandt singleton gravide⁵.

Risikoen for visse kromosomafvigelser stiger med stigende maternel alder. Denne risiko er knyttet til oocytens alder, da aldersrelaterede kromosomafvigelser sker som følge af maternel meiotisk nondisjunction i oocytten. Ved ægdonation anvendes derfor ægdonors alder, dvs. alder på donor ved tidspunkt for donationen, og ikke den gravides alder ved den kombinerede første trimester risikovurdering. I Danmark er ægdonor højst 35 år, og såfremt donors alder ikke er kendt, anvendes 35 år. Anvendelse af donors alder i stedet for den gravides alder resulterer i en væsentlig nedsat falsk positiv rate og en øget screening performance.

- Ægdonation og risiko for kromosomafvigelser

Baggrund

Risikoen for kromosomafvigelser ved IVF/ICSI graviditeter er undersøgt i flere studier. Der findes ingen (eller kun let) øget risiko for kromosomafvigelser ved IVF graviditeter og en let øget risiko for kromosomafvigelser, særligt kønskromosomanomalier og de novo opståede strukturelle kromosomafvigelser efter ICSI graviditeter^{6 7}.

Problemstilling

Er der evidens for øget risiko for kromosomafvigelser hos ægdonerede gravide?

Evidens

Et nyligt spansk studie har undersøgt associationen mellem IVF/ICSI graviditet, herunder ægdonation og patogen CNV (Copy Number Variants) ved array-cgh, foretaget på indikationen multiple misdannelser, udviklingsforsinkelse eller autisme spektrum diagnose. I en kohorte på 486 graviditeter, herunder 21 ægdonerede, fandt de en signifikant øget risiko for patogene CNV hos ægdonerede vs spontant gravide ($9/21 = 43\%$ vs $38/388 = 10\%$, $p = 0.0001$)⁸

Udover dette studie har vi ikke identificeret studier, der omhandler risikoen for kromosomafvigelser ved graviditeter opnået efter ægdonation og med kun et enkelt studie, mener vi ikke at der er evidens for at tilbyde rutinemæssig prænatal diagnostik i form af array-cgh til gravide efter ægdonation.

Ved sæddonorer laves rutinemæssigt karyotype på donor, men dette er ikke indført for ægdonerede, og et enkelt studie har vist en øget incidens af kromosomafvigelser (balancerede translokationer) blandt ægdonorer⁹. Dette vil potentielt kunne medføre en øget risiko for kromosomafvigelser ved graviditeter efter ægdonation. Der er også i enkelte små og ældre studier påvist en øget andel af aneuploidi ved embryoner deriveret fra ægdonorer (undersøgt ved præimplantations diagnostik)¹⁰, ligesom selve processen ved ægdonation (hormonstimulation og efterfølgende manipulation med oocytten) også er beskrevet at kunne resultere i en øget andel af aneuploide embryoner¹¹. De aneuploide embryoner vil dog sjældent resultere i en levedygtig graviditet, og det er derfor meget usikkert, om det medfører en øget risiko for kromosomafvigelser ved OD graviditeter.

Ved OD gravide med højere maternel alder, vil der også ofte være en højere paternel alder, og her følger spørgsmålet, om paternel alder er associeret til en øget risiko for kromosomafvigelser ved OD graviditeter. Et canadisk review og meta-analyse fra 2020, der inkluderede 6 studier med samlet 2637 OD cycli, fandt ingen sammenhæng mellem paternel alder og aneuploidi (OR 0.97, 95% CI 0.91 – 1.03) ved undersøgelse af 10.830 embryoner på blastocyst-stadie dag 5/6¹².

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er en mulig øget risiko for kromosomafvigelser, herunder patogene CNV, ved ægdonation sammenlignet med spontant gravide.	4
--	---

Kliniske rekommandationer

Styrke

Ægdonors alder ved tidspunktet for donation anvendes til den kombinerede 1. trimester risikovurdering.	√
Der findes ikke indikation for at kvinder, der opnår graviditet efter ægdonation skal tilbydes andet end det generelle prænatale screeningprogram inkluderende 1. trimester risikovurdering	√

- Ægdonation og dobbeltesten

Baggrund

Biomarkørerne (frit β -hCG og PAPP-A) anvendes til 1. trimester risikovurdering, idet koncentrationen af PAPP-A og β -hCG er anderledes hos gravide med fostre med de hyppigste kromosomafvigelser (trisomi 13, 18 og 21) ift. gravide med euploide fostre¹³. Det er dog vist i flere undersøgelser, at koncentrationen af biomarkørerne influeres af bestemte materielle og føtale karakteristika^{14 15}, herunder konceptions måde^{16 17}. I Danmark anvendes software-programmet Astraia (ww.fmf.org) til at beregne risikovurderingen, og i dette program justeres den reelle serumkoncentration af β -hCG og PAPP-A for disse karakteristika, under konceptions måde justeres ikke yderligere for ægdonation end ved IVF/ICSI (selvom ægdonation vælges som konceptions måde).

Problemstilling

Er der evidens for yderligere korrektion af alder, PAPP-A og β -hCG hos ægdonerede gravide?

Evidens

De fleste undersøgelser af biomarkører og konceptions måde sammenligner koncentrationerne blandt spontant vs. IVF-gravide eller spontant vs. ovulations inducerede gravide^{16 17}. Tre studier har undersøgt koncentrationen af biomarkørerne specifikt for ægdonerede vs. spontant gravide og rapporterer følgende; Gupta et al¹⁸ finder ingen forskel i biomarkørerne, hvorimod Bonnin et al¹⁹ og Savasi et al²⁰ finder en øget MoM koncentration af β -hCG hos de æg-donerede gravide ift. spontant gravide. Der var ingen signifikant forskel i koncentrationen af PAPP-A¹⁸⁻²⁰. Alle studier anfører, at en høj β -hCG vil medføre en højere falsk-positiv rate, dvs. flere æg-donerede gravide vil få en høj 1. trimester risiko, men den reelle stigning rapporteres ikke i studierne. I alle tre studier er risikovurderingen baseret på ægdonorens alder og ikke på den gravides alder. Bonnin et al har inkluderet 614 ægdonerede gravide med median 40,7 år og Savasi et al 171 ægdonerede gravide med gennemsnitsalder 41,9 +/- 4,2 år. Høj β -hCG er associeret med flere obstetriske komplikationer, herunder præeklampsi, hvilket både høj alder hhv. ægdonation øger risikoen for. Savasi et al finder både en signifikant forhøjet β -hCG hos ægdonerede gravide vs. spontant gravide og ægdonerede gravide vs. en aldersmatchet kontrolgruppe af spontant gravide. Bonnin et al foreslår at serummarkørerne ikke korrigeres for den gravides alder, men at β -hCG MoM i stedet overvejes som markør for abnorm placentation mhp. henvisning til relevante kontroller (se evt. afsnit i guideline om risiko for obstetriske komplikationer). Savasi et al anbefaler større studier for at afgøre, om serummarkørerne bør justeres for den ægdonerede gravides alder for at undgå en højere falsk-positiv rate af 1. trimester risikovurderingen for kromosomafvigelse blandt ægdonerede gravide.

Resume af evidens

Evidensgrad

Gravide efter ægdonation har øget risiko for forhøjet β -hCG med deraf følgende øget risiko for invasiv prænatal diagnostik. Dette er muligvis markør for øget risiko for senere obstetriske komplikationer. Der ses ikke samme forskel i PAPP-A.	3
---	---

Kliniske rekommandationer

Styrke

Ægdonors alder anvendes til den kombinerede 1. trimester risikovurdering.	√
PAPP-A og β -hCG justeres for konceptions måde (blandt andre faktorer) i Astraia under konvertering til MoM-værdier. Der foreligger ingen evidens for yderligere justering af PAPP-A og β -hCG ved ægdonation.	C

- Ægdonation og nakkefoldens tykkelse

Søgeord:

Oocyte donation AND Nuchal translucency

Egg donation AND Nuchal translucency

Baggrund

Modsat biokemiske markører i 1. trimester screeningen, der er ændrede ved assisteret reproduktion, er nakkefoldens tykkelse ikke påvirket af konceptions metode. Således har en del studier undersøgt nakkefoldens tykkelse ved IVF/ICSI vs. spontant gravide og fundet, at der ikke er nogen signifikant forskel¹⁶.

Problemstilling

Er der evidens for øget risiko for forstørret nakkefold hos ægdonerede gravide?

Evidens

Enkelte studier har også specifikt undersøgt nakkefoldens tykkelse ved OD gravide sammenlignet med spontant gravide og ikke fundet nogen forskel^{21 22}. Studierne er dog få og små, men da der heller ikke blandt autolog IVF/ICSI er fundet en ændring i nakkefoldens tykkelse, har vi ikke grund til at tro, at der skulle være en ændring ved OD gravide.

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er ikke evidens for en ændring af nakkefoldens tykkelse ved ægdonation sammenlignet med enten IVF/ICSI eller spontant gravide.	3
--	---

Kliniske rekommandationer

Styrke

Der findes ikke indikation for at kvinder, der opnår graviditet efter ægdonation skal tilbydes andet end det generelle prænatale screeningprogram inkluderende 1.trimester scanning og risikovurdering	√
--	---

2. trimesters risikovurdering for misdannelser

Søgeord:

Oocyte donation AND Anomalies / Congenital anomalies / Birth defects

Egg donation AND Anomalies / Congenital anomalies / Birth defects

Baggrund

Der er evidens for at børn født efter assisteret reproduktion (IVF/ICSI og formentlig også IUI) overordnet set har en lille øget risiko for strukturelle misdannelser på 15-40 % i forhold til spontant gravide. Få studier har undersøgt om samme risiko er gældende for OD gravide.

Problemstilling

Er der evidens for øget risiko for misdannelser hos ægdonerede graviditeter?

Evidens

Et dansk nationalt kohorte studie fra 2013 inkluderede 375 OD graviditeter og sammenlignede dem med forskellige typer autologt opnåede (AO) graviditeter: IVF, ICSI og spontan konception (SC)²³. De finder en signifikant øget risiko for misdannelser sammenlignet med spontant gravide (10,3% vs. 6,1%, $p = 0.012$), men ingen signifikant øget risiko, når der blev sammenlignet med IVF/ICSI gravide. Resultaterne er dog kun publiceret som supplementary, og der er fx ikke justeret for potentielle confoundere.

Et større indisk kohorte-studie med 810 OD gravide fandt ikke nogen øget risiko for misdannelser sammenlignet med autolog IVF (frisk/frosset)²⁴, og det gjorde et mindre kohortestudie med 84 OD gravide heller ikke²⁵.

I et mindre svensk kohortestudie sammenlignedes 76 OD, 149 aldersmatchede SC og 63 IVF gravide. Man fandt ingen sammenhæng, men en ikke signifikant tendens til øget risiko ((5.6% vs 3.6%; OR 1,58 (95% CI 0.41 – 6.06))²⁶.

I en af de store metaanalyser fra 2016 er risikoen for misdannelser også inkluderet. Adams finder her ingen signifikant øget risiko for misdannelser blandt samlet 9734 OD graviditeter sammenlignet

med autolog IVF (RR 0.89; 95% CI 0.75 – 1.05)²⁷. Data, der indgår i metaanalysen angående misdannelser, er alle fra Society for Assisted Reproductive Technology, American Society for Reproductive Medicine, fra 1990 til 2000. Studiet kan dog kritiseres for mangelfulde statistiske analyser af ældre data med stor risiko for under-rapportering af incidens.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der er ikke evidens for en øget risiko for strukturelle misdannelser ved ægdonation sammenlignet med enten IVF/ICSI, men muligt en let øget risiko sammenlignet med spontant gravide.	3

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Der findes ikke indikation for, at kvinder, der opnår graviditet efter ægdonation, skal tilbydes andet end det generelle prænatale screeningprogram inkluderende 2.trimester skanning	√

Ægdonation og flow i a.uterina i 1. trimester

Søgeord:

Oocyte donation AND uterine artery

Egg donation AND uterine artery

Baggrund:

Det har vist sig særdeles effektivt at screene for præeklamsi i 1.trimester ved en kombination af materielle karakteristika, maternelt BT, flow i a.uterina, PAPP-A og PIGF med en sensitivitet på 90% for en FPR på 10%²⁸. Screeningen er dog på nuværende tidspunkt ikke indført i Danmark.

Problemstilling:

Er der skærpet indikation for at screene med flow i a.uterina hos ægdonerede?

Evidens:

Vi har identificeret 4 nyere artikler, der har undersøgt sammenhængen mellem ægdonation og flow i a. uterina i 1.trimester sammenlignet med enten autolog IVF eller spontan konception. Et studie af Cavoretto fra 2020 undersøger 122 OD gravide og sammenligner med 174 spontant gravide og fandt signifikant lavere middel PI i a. uterina ved OD gravide sammenlignet med spontant gravide (mean PI 1.04 vs 1.22, $p < 0.001$). Forskellen fandtes gennem hele graviditeten (GA 11 – 34), men var mest udtalt i 1.trimester (mean PI 1.45 vs. 1.81, $p < 0.001$)²⁹. Samme gruppe har fundet lignende resultater i to andre, mindre studier med hhv. 53 OD og 56 OD gravide, hvor de fandt signifikant lavere PI i a.uterina i 1.trimester ved OD gravide sammenlignet med spontant gravide og autolog IVF gravide^{30 31}. De foreslår, at patogenesen bag udvikling af præeklamsi hos OD gravide er anderledes sammenlignet med spontant gravide, og at det snarere er en svækket maternel kardiovaskulær funktion end en svækket placentar funktion. De foreslår desuden, at det øgede flow i a. uterina udgør en kompensatorisk mekanisme af multifaktoriel karakter (kardiovaskulær, immunologisk, hormonel).

Modstridende resultater er fundet i et studie af Rizzo et al fra 2016, inkluderende 109 OD gravide, hvor de ikke finder signifikant ændret flow i a.uterina i 1.trimester sammenlignet med hverken autolog IVF eller spontant gravide³². Inden sammenligningen har de dog omregnet PI i a. uterina til MoM værdier ved brug af et referencemateriale for spontant gravide, hvilket ikke er korrekt, hvis a.uterina er afhængig af konceptionsmetode.

Da flow i a. uterina er en af de vigtigste elementer i 1.trimester screening for præeklampsi, kan det være nødvendigt at udarbejde reference-kurver specifikke for OD gravide og justere målingerne for konceptionsmetode inklusiv ægdonation for at opnå bedre screening performance, såfremt det viser sig, at der er signifikant lavere PI i a. uterina hos OD gravide sammenlignet med spontant gravide. Dette må revurderes, såfremt det bliver et relevant tilbud i det danske screeningsprogram.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der er evidens for, at der i graviditeter med ægdonation er en signifikant lavere PI i a. uterina (øget flow) sammenlignet med spontant gravide.	3

Føtal væksthæmning (LBW/SGA)

Søgeord:

Oocyt donation OR oocyt donations OR egg donation

AND

Intrauterine growth retardation OR fetal growth retardation OR Small for gestational age OR low birth weight OR very low birth weight OR extremely low birth weight

Baggrund

Flere studier har fundet en øget risiko for lav fødselsvægt < 2500 g (LBW) i OD graviditeter sammenlignet med autolog IVF/ICSI graviditeter og spontant opståede graviditeter. Derimod er en eventuel øget risiko for small for gestational age (SGA) defineret som fødselsvægt < 10 percentilen mere tvivlsom.

Problemstilling

Har graviditeter efter ægdonation øget risiko for FGR/SGA?

Evidens

Flere mindre kohorte studier viser samstemmende øget forekomst af LBW, men kan ikke sikkert påvise øget forekomst af SGA^{23 33-35}

Tre meta-analyser fra 2016^{27 36 37} og et fra 2019³⁸ undersøger sammenhængen mellem OD graviditet og lav fødselsvægt. De finder en signifikant sammenhæng mellem OD graviditeter og lav fødselsvægt < 2500 g, når OD graviditeter sammenlignes med AO (IVF/ICSI) graviditeter (Storgaard AOR: 1.53 (1.39-2.20); Adams et al. RR:1.18 (1.14–1.22) Moreno-Sepulveda et al. OR 1.25 (1.20-1.30)) og SC graviditeter (Storgaard et al. AOR: 1.91 (1.10-3.40)). Derimod er resultaterne for en eventuel sammenhæng mellem OD graviditet og SGA divergerende. Storgaard et al. og Jevé et al. undersøger risikoen for SGA, de er begge meta-analyser baseret på PRISMA guidelines, men der er forskel på inklusionskriterier, samt justering for mulige confoundere. Jevé et al. finder en signifikant forskel i SGA, når OD sammenlignes med AO i singleton graviditeter (OR 1.81 (1.26-2.60)). De inkluderer 6 studier i denne analyse, men laver også en subanalyse med 3 studier, da definitionen af SGA er usikker i de resterende. I subanalysen er sammenhængen ikke længere signifikant (OR 1.44 (0.93-2.23)). Desuden indgår 2 studier, som begge beskriver, at sammenhængen til dels kan forklares med maternelle faktorer, særligt maternel alder^{23 39}, mens det sidste studie er fra 1998⁴⁰. I subanalysen tages der ikke højde for maternelle faktorer, hvilket kan have betydning for deres fund.

Storgaard et al. konkluderer derimod, at der ikke findes evidens for en sammenhæng mellem OD graviditeter og SGA, når de sammenlignes med IVF/ICSI (AOR 1.14 (0.83-1.56)) og SC (AOR

1.29 (0.91-1.83)) I metaanalyserne vejer studierne af Malchau et al.²³ og Nejd et al.³³ tungest, begge er nordiske studier. En justeret OR er angivet, hvilket er en fordel ved dette studie, sammenlignet med Jevé et al.³⁷

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der findes evidens for en øget risiko (OR 1.5-2.0) for lav fødselsvægt (LBW) ved ægdonation sammenlignet med enten IVF/ICSI eller spontant gravide.	2b
Der findes ikke sikker evidens for en øget risiko for SGA, defineret ved fødselsvægt < 10 percentilen, hos gravide med ægdonation uden andre risikofaktorer for SGA, sammenlignet med enten IVF/ICSI eller spontant gravide.	2b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Der findes ikke indikation for at kvinder, der opnår graviditet efter ægdonation, og som ikke har andre risikofaktorer for FGR, skal følges med ekstra tilvækstscanninger.	C

Foetus magnus (LGA)

Søgestrategi

Egg donation AND large for gestational age

Oocyt donation AND large for gestational age

Baggrund

Der er i flere studier fundet en øget risiko for LGA ved anvendelse af frosne æg sammenlignet med friske æg ved autolog IVF/ICSI. Da der ofte anvendes frosne æg ved ægdonation, har man overvejet om der er en øget risiko for LGA ved ægdonation.

Problemstilling

Er ægdonation en selvstændig risikofaktor for LGA?

Evidens

Få studier har undersøgt sammenhængen mellem ægdonation og LGA og resultaterne er samlet i metaanalysen af Moreno-Sepulveda. De finder ingen øget risiko for LGA ved OD gravide sammenlignet med autolog IVF (OR 0.89, 95% CI 0.57 – 1.40), hverken ved frosne eller friske æg³⁸.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der synes ikke at være en øget risiko for LGA ved graviditet efter ægdonation sammenlignet med autolog IVF.	2a

Obstetriske risici

Gestationel hypertension og præeklamsi

Søgeord:

Eggdonation AND preeclampsia

Oocyt donation AND preeclampsia

Oocytdonation AND adverse pregnancy outcome

Baggrund

I den danske baggrundsbefolkning er prævalensen for præeklamsi ca. 4%⁴¹. Den første menneskelige graviditet opnået ved ægdonation blev rapporteret af en australsk gruppe tilbage i 1983⁴². Allerede i slutningen af 1980'erne begyndte man at overveje en mulig association mellem ægdonation og øget risiko for gestationel hypertension og præeklamsi (PE), da et mindre studie viste, at 38 % af de inkluderede, ægdonerede gravide udviklede moderat til svær præeklamsi (inkluderet var også gemelli, størstedelen var >42 år, og der var ikke korrigeret for alder)⁴³. Hypotesen var, at det kunne hænge sammen med et øget immunologisk respons (se appendix 1). Senere studier synes at understøtte fundene fra 1980'erne, og noget tyder på, at kvinder, der er blevet gravide ved ægdonation, ikke kun er i højere risiko for at udvikle præeklamsi, men i endnu højere grad også gestationel hypertension. I Danmark inkluderes ægdonerede gravide allerede i risikogruppen for udvikling af præeklamsi, og man anbefaler derfor 150 acetylsalicylsyre dagligt fra tidlig graviditet til graviditetsuge 37 med evidensgrad B⁴⁴.

Problemstilling

Er gravide efter ægdonation i øget risiko for hypertensiv lidelse, herunder præeklamsi, under graviditeten?

Evidens

Der foreligger to ældre, mindre, retrospektive kohorte studier, som ikke finder en signifikant forøget risiko for præeklamsi hos OD IVF gravide sammenlignet med kvinder, som er blevet IVF gravide med egne æg^{45 46}. Dette er dog sidenhen blevet efterprøvet i flere større studier, der samstemmende viser en øget risiko på 2-3 gange for både gestationel hypertension og præeklamsi^{23 33 42}. De senere år er der lavet en del systematiske reviews og metaanalyser, som samler op på de mindre studier. De ovennævnte studier er også inkluderet i flere af de nedenfor nævnte metaanalyser.

Masoudian et al.⁴⁷ publicerede et systematisk review og en metaanalyse, hvor de sammenlignede risikoen for gestationel hypertension og PE hos OD gravide vs. kvinder, som opnåede graviditet ved anden assisteret reproduktiv teknologi (ART) (IVF, ICSI og IUI) vs. spontant opnåede graviditeter. De 19 inkluderede studier var fra 1989-2015. Man havde også medtaget studier, hvori der indgik gemelli-graviditeter. Man fandt øget risiko for PE hos oocytdonerede sammenlignet med de andre ART metoder (OR 2.54; 95% CI, 1.98- 3.24) og sammenlignet med spontan opnået graviditet endnu højere risiko (OR 4.34; 95% CI, 3.10 - 6.06; $p < .0001$). Man lavede en subgruppe med flerfoldsgraviditeterne og fandt, at der kun var en lille yderligere forøget risiko ved gemelli graviditeterne sammenlignet med singletongraviditeterne. Man fandt også, at oocyt donerede gravide havde højere risiko for gestationel hypertension sammenlignet med IVF/ICSI og SC med hhv. OR 3.00; 95% CI, 2.44 - 3.70; $p < .0001$ og OR, 7.94; 95% CI, 1.73 -36.36; $p = 0.008$.

Storgaard et al.³⁶ Publicerede i 2016 et systematisk review inkluderende 35 studier, hvor man sammenlignede graviditeter opnået ved OD vs. AO IVF/ICSI og SC. De inkluderede studier var både kohorte studier, register studier og årlige rapporter fra USA. Man ekskluderede studier som havde poollet singleton- og gemelli graviditeter. I metaanalysen fandt man hos singleton gravide signifikant øget risiko for udvikling af PE i OD gruppen vs. IVF/ICSI gruppen (OR 2,11) og ved

OD vs. spontant gravide (OR 2,94). Risikoen for gestationel hypertension hos singleton gravide var øget med OR 2,3 hos OD vs. IVF/ICSI.

For gemelli var risikoen for præeklamsi øget med OR 3,31 hos OD vs. IVF/ICSI gravide, mens risikoen for gestationel hypertension var øget med OR 2,45.

Endnu et systematisk review med en metaanalyse fra 2018, hvor kun kohorte studier med singleton graviditeter blev inkluderet, understøtter ovenstående⁴⁸. De inkluderede studier i metaanalysen var korrigerede for maternel alder og paritet. Her sammenlignede man ligeledes risikoen for udvikling af PE i OD graviditeter sammenlignet med risikoen i graviditeter opnået ved autolog IVF behandling. I alt 11,5 % fik PE i OD gruppen vs. 3,9 % i autolog IVF gruppen. Det svarede til en signifikant øget relativ risiko på 2,62 for PE i OD gruppen.

Flere andre meta-analyser, hvor der er korrigeret for flerfoldsgraviditeter har fundet lignende resultater selvom ikke alle studier korrigerede for alder^{38 49}.

Et generelt problem er, at man ikke i nogen af studierne er i stand til at skelne mellem årsagerne, som ligger til grund for infertiliteten og derved ægdonationen (mindsket ovarie reserve, præmatur ovarian failure, genetiske årsager, kirurgisk menopause osv.) fraset enkelte studier, som har patienter med Turner som subgruppe, hvor det ser ud til, at risiko for PE er endnu højere⁴². Derfor kan der være nogle subgrupper, som trækker risiko-profilen op.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der findes evidens for en op til 2-3 gange øget risiko for gestationel hypertension og præeklamsi hos ægdonerede kvinder	2a

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ægdonerede anbefales opstart af acetylsalicylsyre 150mg x 1 fra uge 10+0 til GA 37+0	B
Ægdonerede anbefales at følge det vanlige program for svangrekontrol, inkl. BT og urinstix	A
Ægdonation må betragtes som selvstændig risikofaktor for udvikling af gestationel hypertension og præeklamsi og således vurderes på skærpet indikation	√

Præterm fødsel

Søgeord:

Egg donation AND preterm delivery

Oocyt donation AND preterm delivery

Baggrund

Sammenhængen mellem ægdonation og præterm fødsel (<37 uger) er velundersøgt i både større kohortestudier^{23 33 35 50} og i metanalyser og reviews^{7 27 36-38}. Samlet set ser det ud til, at der er en øget forekomst af præterm fødsel i graviditet opnået efter ægdonation sammenlignet med både autolog IVF/ICSI og spontan graviditet.

Problemstilling

Er ægdonation en selvstændig risikofaktor for præterm fødsel

Evidens

Alle fire nylige metanalyser^{27 36-38} finder en signifikant højere forekomst af præterm fødsel

(< 37 uger) i singleton graviditeter efter ægdonation sammenlignet med både graviditeter efter autolog IVF/ICSI (OR 1.57, 95%CI 1.33 - 1.86 (Storgaard), aOR 1.75, 95%CI 1.39 - 2.20 (Moreno-Sepulveda), OR 1.26, 95% CI 1.23 – 1.30 (Adams) og OR 1.34, 95% CI 1.08 – 1.66 (Jeve) og spontant opnåede graviditeter (aOR 2.30, 95%CI 1.09 – 4.87) (Moreno-Sepulveda).

De fleste studier har udelukkende undersøgt risikoen for præterm fødsel < 37 uger, men enkelte studier har ligeledes undersøgt risikoen for meget og ekstrem præterm fødsel. Et større studie fra USA har således undersøgt sammenhængen mellem risikoen for både præterm (< 37 uger), meget præterm (<34 uger) og ekstrem præterm (< 28 uger) fødsel blandt singleton OD gravide (8.852 cykli) sammenholdt med autolog IVF/ICSI gravide (55.126 cykli). De finder en signifikant øget risiko for både præterm fødsel < 37 uger (aOR 1.28, 95% CI 1,12 – 1,46) og præterm fødsel < 34 uger (aOR 1.30, 95% CI 1,03 – 1.64), men ikke ekstrem præterm fødsel < 28 uger (aOR 0.60, 95% CI 0.30 – 1.20)³⁵.

Et nyere svensk kohortestudie med 388 singleton OD finder til gengæld både en signifikant øget risiko for fødsel < 37 uger (aOR 1.79, 95% CI 1.30–2.46), fødsel < 34 uger (aOR 2.79, 95% CI 1.57–4.95) og fødsel < 28 uger (aOR 2.95, 95% CI 1.18–7.38) ved sammenligning med autolog IVF og en signifikant øget risiko for fødsel < 37 uger (aOR 1.58, 95% CI 1,15 – 2,16), fødsel < 34 uger (aOR 2.12, 95% CI 1,21 – 3,73) og fødsel < 28 uger (aOR 2.22, 95% CI 0.91 – 5.44 – ikke signifikant) ved sammenligning med spontant gravide³³. I metaanalysen af Moreno-Sepulveda indgår meget præterm fødsel (< 32 uger) også, og de finder her ligeledes en øget risiko (OR 1.80, 95% CI 1.51 – 2.15)³⁸.

Vi har ikke fundet nogle studier, der har skelnet mellem iatrogene og spontane præterme fødsler, og den øgede forekomst af præterm fødsel blandt OD kan til dels skyldes den øgede forekomst af præeklampsi i graviditeter efter ægdonation, da svær præeklampsi er associeret med en øget risiko for iatrogen præterm fødsel. To studier har justeret for præeklampsi i deres analyser. Det danske studie af Malchau et al med 375 singleton OD gravide finder efter justering for præeklampsi en reduktion i OR fra 1.8 (95% CI 1.2 – 2.6) til 1.4 (95% CI 1.0 – 2.1) ved sammenligning af OD gravide med IVF gravide og en reduktion i OR fra 3.4 (95% CI 2.3 – 4.9) til 2.7 (95% CI 1.8 – 4.0) ved sammenligning af OD gravide med spontant gravide²³. Lignende resultater finder Rodriguez-Wallberg i deres kohortestudie med 259 OD gravide og i metaanalysen af Moreno-Sepulveda finder de samlet for de to studier efter justering for præeklampsi en OR på 1.21 (95% CI 0.84 – 1.75) for OD gravide sammenlignet med IVF. De har ikke sammenligning med ICSI og spontant gravide (hvor Malchau et al finder betydeligt større OR) med i deres metaanalyse^{34 38}.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Forekomsten af præterm fødsel (<37 uger) er højere i graviditeter efter ægdonation sammenlignet med både graviditeter efter IVF/ICSI og spontant opnåede graviditeter. Sammenhængen kan til dels være drevet af en øget forekomst af præeklampsi i graviditeter efter ægdonation.	2a
<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ægdonation som selvstændig risikofaktor giver ikke anledning til screening for cervixinsufficiens	B

Graviditas prolongatas

Søgeord:

Egg donation AND late term pregnancy

Oocyt donation AND late term pregnancy

Egg donation AND prolonged pregnancy

Oocyt donation AND prolonged pregnancy

Baggrund

Der har traditionelt været forskellig praksis vedrørende anbefaling af igangsættelse omkring termin på baggrund af forskellige former for ART. Dette har man bevæget sig mere og mere fra, da der ikke findes evidens for, at det er indiceret.

Problemstilling

Er der indikation for igangsættelse på baggrund af ægdonation?

Evidens

Der findes ingen litteratur på området.

Resume af evidens

Evidensgrad

Der findes ingen litteratur omkring sammenhængen mellem graviditeter opnået efter ægdonation og graviditas prolongata.	-
--	---

Kliniske rekommandationer

Styrke

Ægdonerede uden andre risikofaktorer skal tilbydes igangsættelse efter vanlige retningslinjer	√
---	---

Gestationel Diabetes Mellitus (GDM)

Baggrund

Risikoen for udvikling af gestationel diabetes mellitus (GDM) i graviditeter opnået ved ægdonation er ringe belyst i litteraturen.

Problemstilling

Er der evidens for øget risiko for GDM ved graviditet efter ægdonation?

Evidens

Størstedelen af de studier, som undersøger risikoen for udvikling af GDM hos kvinder der har opnået graviditet efter IVF/ICSI med donor æg finder ingen signifikant forskel sammenlignet med kvinder der har opnået graviditet efter autolog IVF/ICSI behandling^{25 26 33 34 51 52}.

Nogle studier finder, at der ser ud til at være en øget risiko for GDM ved graviditet med ægdonation, ved statistisk analyse findes denne forskel ikke signifikant^{46 53}.

Et dansk systematisk review fra 2017 fandt ved gennemgang af 7 studier ingen signifikant forskel i risikoen for GDM hos ægdonerede singletongravide sammenlignet med singletongravide efter konventionel IVF/ICSI eller spontant opnået graviditet. Ved en metaanalyse på baggrund af 2

studier fik man et pooled estimate aOR på 1.33 (95% CI, 0.71-2.50). Ved gennemgang af 4 studier, som undersøgte risikoen for udvikling af GDM hos flerfoldsgravide, fandt man 2 studier, som viste en signifikant øget risiko ved ægdonation sammenlignet med konventionel IVF/ICSI og spontant opnået graviditet³⁶.

Et spansk review fra 2019 viser ligeledes en øget risiko for GDM hos ægdonerede IVF patienter sammenlignet med konventionel IVF (OR 1.27; 95% CI 1.03-1.56)³⁸.

I et italiensk case-control studie fra 2013 fandt, at kvinder, som opnåede graviditet ved hjælp af ægdonation ved ICSI metoden, havde signifikant mindre risiko for udvikling af GDM sammenlignet med kvinder, som opnåede graviditet ved konventionel ICSI metode (3,8% vs 19,2%, $P = 0.025$)⁵⁴.

Definitionen af GDM er ikke anvendt stringent i størstedelen af studierne, hvilket udfordrer troværdigheden af resultaterne.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Risikoen for GDM kan være højere hos kvinder, som opnår graviditet efter ægdonation, men evidensen herfor er lav	4
<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ægdonation alene er ikke indikation for OGTT	D

Sectio

Søgeord:

Egg donation AND cesarean section

Oocyt donation AND cesarean section

Baggrund

Der synes at være en højere forekomst af forløsning ved sectio efter graviditet efter ægdonation sammenholdt med graviditet efter konventionel IVF/ICSI^{33 50}.

Problemstilling

Har patienter højere risiko for forløsning ved sectio efter ægdonation?

Evidens

Flere af de større kohortestudier har undersøgt risikoen for forløsning ved sectio ved ægdonation sammenlignet med autolog IVF/ICSI og SC^{23 33 34 39 50}. Sammenhængen er også inkluderet i flere af de store metaanalyser og reviews³⁶⁻³⁸.

Der synes at være en enighed om, at der er en signifikant højere forekomst af forløsning ved sectio i singleton graviditeter efter ægdonation sammenholdt med graviditet efter konventionel IVF/ICSI og spontan graviditet. I metaanalysen af Storgaard et al. findes ved OD vs. AO IVF/ICSI en aOR på 2.20 (95% CI 1.85 – 2.60) og for OD vs. SC en aOR på 2.38 (95% CI 2.01 – 2.81)³⁶. De øvrige meta-analyser og reviews finder lignende OR^{37 38}.

Kun det danske kohorte-studie af Malchau et al inkluderende 375 OD gravide, skelner mellem akutte og elektive sectioer. De finder stort set identiske OR's for akutte ((OD vs IVF: aOR 1.8 (95%

CI 1.3 – 2.5), (OD vs. SC: aOR 2.4 (95% CI 1.8 – 3.2)) og elektive sectioer ((OD vs IVF: aOR 1.8 (95% CI 1.3 – 2.6), (OD vs SC: aOR 2.6 (95% CI 1.8 – 3.7))²³. Herudover har ingen af studierne berørt indikationen for sectio.

Flere af studierne har ikke korrigeret for risikofaktorer for forløsning ved sectio, hvorfor det kan være svært endeligt at fastslå, om ægdonation i sig selv øger sandsynligheden for forløsning ved sectio, eller om det er den øgede forekomst af andre risikofaktorer hos gravide efter ægdonation (fx alder, hypertension og præeklamsi, andre kroniske sygdomme mv.), der øger sandsynligheden for sectio.

Et enkelt nyere studie fra Sverige med 259 OD gravide har dog i logistisk regressionsanalyse, justeret for både præeklamsi, alder, BMI, nulliparitet og rygning og fundet en aOR på 1.69 (95% CI 1.22 – 2.35) sammenlignet med IVF/ICSI gravide, hvilket kunne indikere, at det ikke udelukkende er en øget risiko for præeklamsi, der forklarer den øgede risiko³⁴. Det er foreslået, at øvrige forklaringer kan være forstyrrelser i mekanismerne ved den naturlige vaginale fødsel eller/og øget bekymring hos den fødende⁵⁰.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Risikoen for forløsning ved sectio synes mindst to gange større i graviditeter opnået efter ægdonation sammenlignet med både spontant opnåede graviditeter og graviditeter efter IVF/ICSI. Sammenhængen kan være delvist forklaret af den øgede risiko for præeklamsi.	2a

Foetus mortuus og perinatal mortalitet

Baggrund

Intrauterin og/eller perinatal død er et sjældent outcome, og de fleste studier om risici ved ægdonation, har ikke en størrelse, der gør det muligt at undersøge dette outcome.

Problemstilling

Er ægdonation forbundet med øget risiko for intrauterin og/eller neonatal mortalitet?

Evidens

Ingen meta-analyser omhandlende risiko for perinatale outcomes ved ægdonation har inkluderet intrauterin og perinatal død. Et enkelt review har ikke fundet en signifikant øget risiko for intrauterin død (2 studier inkluderet) blandt OD gravide sammenlignet med autolog IVF³⁷. Flere mindre kohorte-studier har undersøgt risikoen for intrauterin og/eller perinatal død ved ægdonation. Et svensk nationalt retrospektivt kohortestudie sammenlignede 388 OD graviditeter med 26.696 IVF/ICSI gravide og 999.804 spontant gravide mellem 2003 og 2012 i Sverige. De fandt ingen signifikant forskel i perinatal mortalitet, men i OD gruppen var der også kun 2 tilfælde af perinatal mortalitet³³. Et større amerikansk kohorte studie, inkluderende data fra 90-97% af alle fertilitetsklinikker i USA fra 2008 til 2010 sammenlignede 8.852 OD cycli med 55.126 IVF/ICSI cycli. De fandt lidt overraskende en tendens til nedsat risiko for perinatal død, som dog ikke var signifikant efter justering for gestationsalder og BMI (aOR 0.40, 95% CI 0.11 – 1.40)³⁵. Et større indisk kohorte-studie med 810 OD gravide fandt ikke nogen øget risiko for perinatal død sammenlignet med autolog IVF (frisk/frosset)²⁴. Andre kohortestudier har heller ikke kunnet påvise en øget risiko for intrauterin eller perinatal død, uanset om der blev sammenlignet med IVF gravide med autologe æg eller spontant gravide^{25 34 50}. Fælles for disse studier er dog, at ingen af dem havde

power til at finde en forskel, og oftest er der ingen eller ganske få tilfælde af intrauterin eller perinatal død i en forholdsvis lille kohorte af OD gravide (n= 84 til 276).

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der synes ikke at være en øget risiko for intrauterin og/eller perinatal død ved ægdonation sammenlignet med enten autolog IVF/ICSI eller spontant gravide.	2b

Ægdonation og neonatale outcomes

Baggrund

Ingen metaanalyser eller reviews har beskrevet sammenhængen mellem ægdonation og neonatale outcomes udover præterm fødsel og lav fødselsvægt/SGA og FGR. Få mindre kohorte studier har undersøgt sammenhængen.

Problemstilling

Er ægdonation relateret til dårligt neonatalt outcome?

Evidens

Et svensk retrospektivt nationalt kohortestudie, der sammenlignede 388 OD graviditeter med 26.696 IVF/ICSI gravide og 999.804 spontant gravide mellem 2003 og 2012 fandt en tendens til øget risiko for Apgar score < 7 efter 5 min ved sammenligning af OD med IVF/ICSI og OD med spontant gravide, men efter justering for maternel alder, paritet, rygning, BMI, antal år med barnløshed samt frisk/frosset æg var risikoen ikke signifikant (OD vs IVF/ICSI: OR 1.52, 95% CI 0.90–2.88 og OD vs spontan graviditet: OR 1.11, 95% CI 0.59 – 2.10)³³.

Et andet svensk kohorte-studie inkluderede fra 2005 til 2008 76 OD gravide og alders-matchede dem med 149 spontant gravide og 63 IVF gravide og finder ligeledes en tendens til øget risiko for Apgar score < 7 efter 5 min hos OD gravide sammenlignet med både autolog IVF/ICSI samt spontan graviditet, som dog efter justering for maternel alder, BMI, GA ved fødsel og sectio (ja/nej) ikke er signifikant og der ses endvidere meget brede konfidensintervaller som følge af mange justeringer på små data. Der var derudover ingen øget risiko for gulsot, hypoglycæmi, asfyksi (ikke defineret nærmere) eller antallet af dage indlagt på neonatal afdeling, men studiet har heller ikke power til at vise en sammenhæng²⁶. Endnu et svensk kohorte studie inkluderede fra 2007 til 2014 259 OD gravide og matchede dem 1:2 med autolog IVF gravide. De fandt heller ingen signifikant øget risiko for asfyksi (defineret som Apgar < 7 efter 5 min *eller* arteriel navlesnors-pH ≤ 7,0) eller antal dage indlagt på neonatal afdeling³⁴. Der er formentlig et vist overlap i inkluderede gravide i de 3 svenske kohortestudier fra samlet 2003 til 2012. Andre kohortestudier har heller ikke kunnet påvise en øget risiko for lav Apgar (< 7 efter 5 min) eller indlæggelse på neonatal afdeling, uanset om der blev sammenlignet med IVF gravide med autologe æg eller spontant gravide^{25 50}.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Evidensen peger på at der ikke er en øget risiko dårligt neonatalt outcome inkl. indlæggelse på neonatalafdeling, lav Apgar eller asfyksi.	2b

Postpartum blødning

Søgeord:

Oocyte donation, egg donation, 'postpartum hemorrhage', 'obstetric complications'

Baggrund

Post partum blødning (PPH) - defineret som en blødning ≥ 500 ml - er en alvorlig og potentiel livstruende komplikation. Særlige risikogrupper er flerfoldsgravide, kvinder med grav. prolong, tidligere PHH og multipara^{55 56}. Ægdonerede har a priori andre velkendte risikofaktorer som øget risiko for sectio og høj maternel alder.

Problemstilling

Har gravide efter ægdonation øget risiko for PPH?

Evidens

ART øger risikoen for PPH sammenlignet med spontan konception. Dette er vist i forbindelse med både IVF, ICSI og ved ægdonation. I et nyligt review fra 2019 beskriver A. Shah et al., at ægdonation er en selvstændig risikofaktor for PPH, og at risikoen er 3½ gange højere end ved autolog IVF og ICSI. Som en konsekvens af PPH beskrives også øget risiko for blodtransfusion og post partum hysterektomi hos ægdonerede⁵⁷.

En af referencerne fra ovenfor nævnte review er en metaanalyse fra 2017. I metaanalysen er inkluderet 3 arbejder for så vidt angår PPH. Estimeret odds ratio er oplyst til: AOR 2.40 (95% CI, 1.49–3.88) når ægdonerede sammenlignes med autolog IVF/ICSI-patienter. I analysen er der korrigeret for maternel alder, flerfold, overvægt og fødselsmåde. Incidensen af PPH hos de ægdonerede er 4.2–17.3%. Et tal, der skal holdes op imod incidensen hos IVF/ICSI patienter, som er 0 – 9.4%³⁶.

I et netop publiceret retrospektivt italiensk arbejde sammenlignes obstetrisk outcome ud fra konceptionsmetode⁵⁰. I alt 25.851 graviditeter og nyfødte indgik i analyserne. Heraf var 276 børn født efter ægdonation, 925 efter autolog IVF/ICSI og 24.650 efter spontan konception. PPH optrådte hos 27.4% af de ægdonerede (73/276), hos 8.9% af IVF/ICSI-patienterne (82/925) og hos 2.2% af de spontant gravide (539/24.650). Risikoen for PPH var 11 gange højere hos de ægdonerede sammenlignet med spontan konception (aOR 11.1, 95% CI 7.94–15.53) og knapt 4 gange højere sammenlignet med autolog IVF/ICSI (aOR 3.7, 95% CI 2.64–5.33). I analyserne er der korrigeret for maternel alder, BMI, paritet, rygning, antikoagulans-behandling, hypertenion og præeklampsi.

I et skandinavisk prospektivt kohorte studie er udelukkende unge (< 40 år), raske og normalvægtige ægdonerede kvinder inkluderet³⁴. Alle blev transfereret med 1 befrugtet æg (single embryo transfer). I alt 259 kvinder behandlet med ægdonation indgik i analysen og 515 med autolog IVF/ICSI. Prævalencen af svær PPH > 1000 ml var 27.6% hos de ægdonerede og 19.8% i autolog IVF/ICSI gruppen. En regressionsanalyse viste en signifikant øget risiko hos de ægdonerede sammenlignet med autolog IVF/ICSI gruppen både i den ujusterede og justerede analyse (OR 1.54; 95% CI 1.09-2.19 og aOR 1.59; 95% CI 1.11-2.27).

Resume af evidens

Evidensgrad

Ægdonation er en selvstændig risikofaktor for postpartum blødning med en forøget risiko på 2-3 gange sammenlignet med autolog IVF/ICSI gravide.	2a
---	----

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ægdonerede anbefales at føde, hvor der er obstetrisk ekspertise til stede samt adgang til blodtransfusion	B
Man bør overveje skærpet blødningsprofylakse ved forløsning af ægdonerede (IV-adgang, uterotonika etc.)	√

Amning

Søgeord

Egg donation, oocyte donation

AND breastfeeding, breast feeding, breast-feeding, nursing, lactating

Baggrund

Der er ikke fundet tilstrækkeligt evidens til at belyse amning hos ægdonerede.

Problemstilling

Har ægdonation indflydelse på amning?

Evidens

Et australsk kohortestudie af Fisher et al. (2013) viser, at kvinder, der har opnået graviditet efter IVF er tilbøjelige til at introducere mælkeerstatning inden de udskrives fra barselsafdelingen og 40 % var ophørt med amning 4 måneder efter fødslen på trods af klare intentioner om at amme før fødslen. Fødselsmåde, herunder den højere risiko for sectio hos kvinder, der har opnået graviditet efter assisteret reproduktion, kan antages at have betydning for amme forløbet⁵⁸. Lignende forhold kan formodes at have betydning hos ægdonerede.

Resume af evidens

Evidensgrad

Der foreligger ikke evidens omkring ægdonerede og amning	4
--	---

Postpartum depression og efterfødselsreaktion

Søgeord

Oocyte donation, egg donation, post partum depression, post partum reaction, mental health, parent-child relationship, parenthood, psychological adjustment

Baggrund

Der foreligger flere undersøgelser, der ser nærmere på både den psykologiske reaktion og relations dannelsen i forlængelse af graviditet og fødsel efter ægdonation hos både mødre, fædre og børn. Der er tale om et meget varieret billede af hhv. psykologiske/antropologiske kvalitative studier såvel som mere kvantitative, komparative studier, der beskriver og sammenligner forskellige variabler, alle som udtryk for det psykiske velbefindende hos både forældre og børn.

Problemstilling

Er der evidens for øget risiko for efterfødselsreaktion ved graviditet efter ægdonation?

Evidens

Der kan ikke findes holdepunkter i den foreliggende litteratur, der kan underbygge, at par, der har gennemført en levedygtig graviditet efter ægdonation, er i særlig risiko for at udvikle psykisk, fysisk eller social dysfunktion. Tværtimod foreligger der flere studier, der finder en reduceret forekomst af dette hos par efter ægdonation sammenlignet med hhv. IVF/ICSI eller spontan konception^{59 60}.

Ligeledes er der i et større longitudinelt kohorte studie etableret en konsekutiv, tidstro undersøgelse af psykologiske og relationelle effekter af børn født efter ægdonation, sæddonation eller surrogacy i forhold til børn født efter spontan konception. Børnene er undersøgt i alderen 1, 2, 3, 7 og 14 år, og på intet tidspunkt findes holdepunkt for negativ effekt på outcome, men derimod en ikke signifikant mulig positiv effekt på både mor-barn forhold, familiære relationer, og diverse trivselsparametre relevante for de enkelte aldersgrupper⁶¹⁻⁶⁶.

Resume af evidens

Evidensgrad

Der foreligger god evidens for, at der ikke er øget risiko for efterfødselsreaktion ved graviditet efter ægdonation	2b
---	----

Referenceliste:

1. Dansk Fertilitetsselskab. Årsrapport, 2019.

2. Fertilitetsselskab D. Oocytdonation. In: Guideline, ed., 2019.
3. Alldred S, et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017(3)
4. Sundhedsstyrelsen. Retningslinjer for fosterdiagnostik
Prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik, 2017.
5. Selskab DF. Dansk føtalmedicinsk Database Årsrapport. 2018
6. Gjerris A ea. First trimester prenatal screening among women pregnant after IVF/ICSI. *Human Reproduction Update* 2012;18(4) doi: 10.1093/humupd/dms010
7. Berntsen S, et al. Pregnancy outcomes following oocyte donation. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynecology* 2021;70 doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.008
8. Monfort S, Orellana C, Oltra S, et al. Prevalence of pathogenic copy number variants among children conceived by donor oocyte. *Scientific Reports* 2021;11(1):6752. doi: 10.1038/s41598-021-86242-x
9. Ravel Cea. High Incidence of chromosomal abnormalities in oocyte donors. *Fertility and sterility* 2007;87(2) doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.053
10. Soares Sea. High frequency of chromosomal abnormalities in embryos obtained from oocyte donation cycles. *Fertility and sterility* 2003;80(3) doi: 10.1016/S0015-0282(03)00787-8
11. Haddad Gea. Assessment of aneuploidy formation in human blastocysts resulting from donated eggs and the necessity of the embryos for aneuploidy screening. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2015;32(6) doi: 10.1007/s10815-015-0492-4
12. Dviri Mea. Is there a correlation between paternal age and aneuploidy rate? An analysis of 3.118 embryos derived from young egg donors. *Fertility and sterility* 2020;114(2) doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.03.034
13. Ekelund Cea. Screening performance for trisomy 21 comparing first trimester combined screening and a first trimester contingent screening protocol including ductus venosus and tricuspid flow. *Prenatal Diagnosis* 2012;32(8) doi: 10.1002/pd.3902
14. Wright Dea. Serum free B-human chorionic gonadotropin in the three trimesters of pregnancy: Effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2015;46(1) doi: 10.1002/uog.14869
15. Kagan Kea. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2008;31(6) doi: 10.1002/uog.5331
16. Cavoretto P, et al. Nuchal translucency measurement, free beta-hCG and PAPP-A concentrations in IVF/ICSI pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Prenatal Diagnosis* 2017;37(6) doi: 10.1002/pd.5052
17. Lanes Aea. Maternal serum screening markers and nuchal translucency measurements in in vitro fertilization pregnancies: a systematic review. *Fertility and sterility* 2016;106(6) doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1120
18. Gupta Sea. Biochemical screening for aneuploidy in patients with donor oocyte pregnancies compared with autologous pregnancies. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2014;27(14) doi: 10.3109/1467058.2013.866644
19. Bonnin A, et al. Down syndrome maternal serum markers in oocyte donation and other assisted reproductive technologies. *Prenatal Diagnosis* 2017;37(11) doi: 10.1002/pd.5157
20. Savasi Vea. First trimester placental markers in oocyte donation pregnancies. *Placenta* 2015;36(8) doi: 10.1016/j.placenta.2015.06.009
21. Bellver J, et al. Additive effect of factors related to assisted conception on the reduction of maternal serum pregnancy-associated plasma protein A concentrations and the increased false-

- positive rates in first-trimester Down syndrome screening. *Fertility and sterility* 2013;100(5) doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.045
22. Lambert-Messerlian Gea. First- and second-trimester down syndrome screening markers in pregnancies achieved through assisted reproductive technologies (ART): A FASTER trial study. *Prenatal Diagnosis* 2006;26(8) doi: 10.1002/pd.1469
23. Malchau Sea. Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: A Danish national cohort study. *Fertility and sterility* 2013;99(6) doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.128
24. Banker M, et al. Prevalence of structural birth defects in IVF-ICSI pregnancies resulting from autologous and donor oocytes in Indian sub-continent: Results from 2444 births. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2019;98(6) doi: 10.1111/aogs.13541
25. Van Dorp Wea. Pregnancy outcome of non-anonymous oocyte donation: A case-control study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2014;182 doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.019
26. Elenis Eea. Adverse obstetric outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation: A retrospective cohort case study in Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15(1)
27. Adams D, et al. A meta-analysis of neonatal health outcomes from oocyte donation. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 2016;7(3) doi: 10.1017/S2040174415007898
28. Wright Dea. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 2019;220(2) doi: 10.1016/J.ajog.2018.11.2087
29. Cavoretto Pea. Longitudinal cohort study of uterine arteries Doppler in singleton pregnancies obtained by IVF/ICSI with oocyte donation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2020;56(S1) doi: 10.1002/uog.22909
30. Inversetti Aea. Uterine artery Doppler pulsatility index at 11-38 weeks in ICSI pregnancies with egg donation. *Journal of Perinatal Medicine* 2018;46(1) doi: 10.1515./jpm-2016-0180
31. Mandia Lea. Evaluation of uterine artery doppler and estrogen milieu in oocyte donation pregnancies - a pilot study. *Diagnostics* 2020;10(5) doi: 10.3390/diagnostics10050254
32. Rizzo Gea. Placental volume and uterine artery Doppler evaluation at 11+0 to 13+6 weeks' gestation in pregnancies conceived with in-vitro fertilization: Comparison between autologous and donor oocyte recipients. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2016;47(6) doi: 10.1002/uog.14918
33. Nejdet Sea. High risks of maternal and perinatal complications in singletons born after oocyte donation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2016;95(8) doi: 10.1111/aogs.12904
34. Rodriguez-Wallberg Kea. Increased incidence of obstetric and perinatal complications in pregnancies achieved using donor oocytes and single embryo transfer in young and healthy women. A prospective hospital-based matched cohort study. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2019;35(4) doi: 10.1080/09513590.2018.1528577
35. Dude A. Donor oocytes are associated with preterm birth when compared to fresh autologous in vitro fertilization cycles in singleton pregnancies. *Fertility and sterility* 2016 doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.029
36. Storgaard Mea. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *British journal of obstetrics and gynaecology* 2017;124(4) doi: 10.1111/1471-0529.14257
37. Jeve Yea. Donor oocyte conception and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *British journal of obstetrics and gynaecology* 2016;123(9) doi: 10.1111/1471-0528.13910

38. Moreno-Sepulveda Jea. Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2019;36(10) doi: 10.1007/s10815-019-01552-4
39. Levron Yea. The "immunologic theory" of preeclampsia revisited: A lesson from donor oocyte gestations. *American journal of obstetrics and gynecology* 2014;211(4) doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.044
40. Söderström-Antilla Ve. Health and development of children born after oocyte donation compared with that of those born after in-vitro fertilization, and parents' attitudes regarding secrecy. *Hum Reprod* 1998;13(7) doi: 10.1093/humrep/13.7.2009
41. Steegers Eea. Preeclampsia. *Lancet* 2010;376(9741):631-44.
42. Tarlatzi Tea. Does oocyte donation compared with autologous oocyte IVF pregnancies have a higher risk of preeclampsia? *Reproductive biomedicine online* 2017;34(1) doi: 10.1016/j.rbmo.2016.10.002
43. Serhal Pea. Oocyte donation in 61 patients. *The Lancet* 1989;333(8648) doi: 10.1016/S0140-6736(89)92762-1
44. Gynækologi DSfOo. Præeklampsi og gestationel hypertension, 2018.
45. Krieg Sea. Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies. *Fertility and sterility* 2008;90(1) doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.014
46. Stoop Dea. Obstetric outcome in donor oocyte pregnancies: A matched-pair analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2012;10 doi: 10.1186/1477-7827-10-42
47. Masoudian Pea. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: A systematic review and metanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2016;214(3) doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.020
48. Schwarze Jea. Is the risk of preeclampsia higher in donor oocyte pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *Journal Brasileiro de Reproducao Assistida* 2018;22(1)
49. Blázquez A, et al. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2016;33(7) doi: 10.1007/s10815-016-0701-9
50. Rizello Fea. Comorbidities, risk factors and maternal/perinatal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Reproductive biomedicine online* 2020;41(2) doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.020
51. Cozzolino Mea. Analysis of the main risk factors for gestational diabetes diagnosed with International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria in multiple pregnancies. *Journal of Endocrinological Investigation* 2017;40(9) doi: 10.1007/s40618-017-0646-6
52. Friedman Fea. Perinatal outcome after embryo transfer in ovum recipients: A comparison with standard in vitro fertilization. *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist* 1996;41(9)
53. Yadav Ve. Comparison of obstetric outcomes of pregnancies after donor-oocyte in vitro fertilization and self-oocyte in vitro fertilization. A retrospective cohort study. *Journal of Human Reproductive Sciences* 2018;11(4) doi: 10.4103/jhrs.JHRS_115_17
54. Tranquilli Aea. Perinatal outcomes in oocyte donor pregnancies. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2013;26(13) doi: 10.3109/14767058.2013.777422
55. Atallah F, et al. Does oocyte donation compared with autologous oocyte IVF pregnancies have a higher risk of preeclampsia? *Reproductive biomedicine online* 2017;34(1) doi: 10.1016/j.rbmo.2016.10.002
56. Rani Pea. Recent Advances in the Management of Major Postpartum Haemorrhage - A review. *Journal of clinical and diagnostic research* 2017 doi: 10.7860/jcdr/2017/22659.9463
57. Shah Aea. Obstetric Complications of Donor Egg Conception Pregnancies. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2019;69(5) doi: 10.1007/s13224-019-01211-9

58. Fisher Jea. Assisted conception, maternal age and breastfeeding: An Australian cohort study. *Acta Paediatr* 2013;102(10) doi: 10.1111/apa.12336
59. Raguz Nea. Mental health outcomes of mothers who conceived using fertility treatment. *Reproductive Health* 2014;11(1) doi: 10.1186/1742-4755-11-19
60. Sälevaara Mea. The mental health of mothers and fathers during pregnancy and early parenthood after successful oocyte donation treatment: A nested case-control study. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2018;97(12) doi: 10.1111/aogs.13421
61. Golombok Sea. Parenting infants conceived by gamete donation. *Journal of Family Psychology* 2004;18(3) doi: 10.1037/0893-3200.18.3.443
62. Golombok Sea. Families created by gamete donation: Follow-up at age 2. *Human Reproduction* 2005;20(1) doi: 10.1093/humrep/deh585
63. Golombok Sea. Non-genetic and non-gestational parenthood: Consequences for parent-child relationships and the psychological well-being of mothers, fathers and children at age 3. *Human Reproduction* 2006;21(7)
64. Golombok Sea. Children Conceived by Gamete Donation: Psychological Adjustment and Mother-Child Relationships at Age 7. *Journal of Family Psychology* 2011;25(2) doi: 10.1037/a0022769
65. Golombok Sea. Children born through reproductive donation: A longitudinal study of psychological adjustment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 2013;54(6) doi: 10.1111/jcpp.12015
66. Golombok Sea. A longitudinal study of families formed through reproductive donation: Parent-adolescent relationships and adolescent adjustment at age 14. *Developmental Psychology* 2017;53(10) doi: 10.1037/dev0000372
67. Van der Hoorn ea. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2010;16(6):704-12.
68. Manon Bea. Loss of placental thrombomodulin in oocyte donation pregnancies. *Fertility and sterility* 2017;107(1)
69. Lashley Lea. Preeclampsia in autologous and oocyte donation pregnancy: is there a different pathophysiology? *Journal of Reproductive Immunology* 2015;109:17-33.

Appendikser:

Appendiks 1: Baggrund for immunologisk respons

Ved ægdonation er hele det føtale genom alloget til moderens, hvilket kan betyde forskelle i det immunologiske respons på graviditeten. Der er teorier om, at den øgede risiko ved OD kan skyldes en form for graft versus host reaktion, som ved transplantation af organer.

Man finder i graviditeter med ægdonation en højere incidens af villitis af ukendt ætiologi, kronisk deciduitis, maternal floor infarction og iskæmiske forandringer. Ligeledes finder man øget infiltration af CD4 T-hjælperceller og CD 56 natural killerceller i basalpladen⁶⁷.

Der er, pga. den større forskel i moders og fosters genom, risiko for flere mismatches i HLA antigener, hvilket giver øget ekspresion af Th1 lymfocytter, der er involveret i spiralarterie formation, og Th2 positive CD4+ T-lymfocytter. Dette vil dermed kunne påvirke dannelsen af spiralarterierne i placenta og dermed øge risikoen for præeklamsi⁶⁸.

Komplementaktivering har en sammenhæng med præeklamsi, men man kender endnu ikke baggrunden herfor. Man finder højere serum niveauer af komplementfaktorerne C3 og C4 i ukomplicerede graviditeter end i graviditeter med præeklamsi, måske pga. at der ved præeklamsi er et højere forbrug af faktorerne. Ved præeklamsi finder man en højere incidens af C4d ved farvning af placenta. C4d er et nedbrydningsprodukt af C4, og en højere ekspresion af dette i placenta kan evt. tolkes som tegn på høj komplementaktivering. I autologe graviditeter med præeklamsi finder man en opregulering af mRNA ekspresion for visse komplementregulerende faktorer. Denne mRNA ekspresion er signifikant lavere i OD graviditeter både med og uden præeklamsi⁶⁹.

Et case-kontrol studie fra 2017⁶⁸ har vist lavere niveau af placental trombomodulin ved OD graviditeter, og var særligt lavt, hvis der også var præeklamsi. Tab af trombomodulin er korreleret til inflammation og koagulation og nedsætter endothelial beskyttelse. I samme studie fandt man et lavere antal D-vitamin receptorer i OD graviditeter, hvilket derfor nævnes som et område med mulighed for evt. behandling.

Appendiks 2: COI for forfattere og reviewere

Interessekonflikt

Denne guideline er udarbejdet af uafhængige forfattere, der benægter interessekonflikter indenfor emnet graviditet efter ægdonation.

Ansvarsfraskrivelse

Guidelines er udarbejdet efter internationalt gældende regler. De er resultatet af analysearbejde foretaget i arbejdsgrupper og efterfulgt af en diskussion ved en konference med tilstedeværelse af et større antal danske speciallæger inden for gynækologi & obstetrik, genetiker og jordemødre. Udarbejdelsen af guidelines er en officiel funktion under Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) og herunder dansk føtalmedicinsk selskab (DFMS). Alle undersøgelser og behandlinger (operative eller medicinske), der indgår i guidelines må opfattes som forslag blandt flere mulige og således ikke som de eneste, der kan eller skal benyttes. Informationerne indeholdt i guidelines, tilhører DSOG og må kun anvendes og mangfoldiggøres til personligt brug. Arbejdsgrupperne, konferencen og DSOG kan ikke garantere, at indholdet er korrekt, relevant eller komplet og kan således ikke drages til ansvar for fejl, mangler eller konsekvenser af enhver art, som kunne opstå som følge af anvendelsen af disse guidelines kan på dansk oversættes til ”vejledende retningslinjer”. Der ligger heri, at de kun er vejledende, dvs. at den enkelte speciallæge ikke er forpligtet til at følge disse i alle detaljer af flere grunde. Hver enkelt klinisk situation, herunder patientens tilstand og andre relevante aktuelle kliniske oplysninger, må individuelt vurderes af lægen, som derefter må handle efter sin erfaring, viden og skøn. Der foregår en stadig udvikling i lægevidenskaben. Der kan derfor fremkomme nye muligheder til undersøgelser og behandlinger, hvoraf nogle måske er internationalt anerkendt men endnu ikke vurderet i forhold til de eksisterende guidelines.

Ophavsret

Alt materiale på DSOG's hjemmeside tilhører ophavsretligt DSOG. Materialet må ikke kopieres, distribueres eller på anden måde gengives uden forudgående skriftlig tilladelse fra DSOG. Henvendelse rettes til DSOG's sekretær. Vores brugere kan dog frit printe materiale ud til eget privat ikke-kommercielt brug (herunder undervisning eller udarbejdelse af lokale guidelines) hvis ikke andet er anført. Det skal ske i uredigeret form, og under forudsætning af, at DSOG og evt. guideline forfattere angives som kilde. Det er ikke tilladt at etablere links til DSOG's hjemmeside således at den fremtræder i den fremmede hjemmesides frame. DSOG er ikke ansvarlig for indholdet på hjemmesider, som DSOG linker til. Det er ikke tilladt at etablere 'dybe' links til artikler, billeder m.v. på siderne, der må kun må linkes til startside på <http://www.DSOG.dk>, medmindre det drejer sig om kliniske retningslinjer.