



# Infertilitet - fra diagnose til behandling

Torsdag 8. oktober 2020

Nasjonalt senter for kvinnehelseforskning

# Program

08.30 Velkommen v/Ritsa Storeng

08.35 Kvinnelig infertilitet – årsaker og utredning  
v/Nan B. Oldereid

09.25 Kvinnelig infertilitet – hvilke pasienter henvises og hvilken behandling  
v/Nan B. Oldereid

10.15 Mannlig infertilitet – årsaker, utredning og behandling  
v/Trine B. Haugen

10.55 Pause

11.15 Hormonstimulering, preparater, regimer  
v/Hannah Lena N. B. Russell

12.00 Spørsmål

12.15 Lunsj

13.00 Assistert befruktning (ART) i laboratoriet & ART fortid-nåtid-fremtid  
v/Mette Haug Stensen

13.50 Assistert befruktning – komplikasjoner og kreftrisiko hos kvinner og barn  
v/Marte Myhre Reigstad

14.35 Pause

14.50 Er det trygt å bruke nedfrosne embryo i IVF?  
v/Marte Myhre Reigstad

15.35 IVF- historie-bioteknologiloven-etiske spørsmål opp gjennom årene  
v/Eira Bjørvik

16.15 Spørsmål

16.30 Slutt

## Infertilitet – fra diagnose til behandling Kurs 33926



### Program: Infertilitet - fra diagnose til behandling

08.30	Velkommen - Ritsa Storeng
08.35-09.20	Kvinnelig infertilitet – årsaker og utredning <b>Nan Oldereid</b>
09.20-09.25	PAUSE
09.25-10.10	Kvinnelig infertilitet – hvilke pasienter henvises og hvilken behandling <b>Nan Oldereid</b>
10.10-10.15	PAUSE
10.15-11.00	Mannlig infertilitet – årsaker, utredning og behandling <b>Trine Berit Haugen</b>
10.55-11.15	PAUSE
11.15-12.00	Hormonstimulering, preparater, regimer <b>Hannah L.N. Russell</b>
12.00-12.15	Spørsmål
12.15-13.00	LUNSPAUSE

13.00-13.45	Assistert befruktning (ART) i laboratoriet & ART fortid-nåtid-fremtid <b>Mette H. Stensen</b>
13.45-13.50	PAUSE
13.50-14.35	Assistert befruktning – komplikasjoner og kreftrisiko hos kvinner og barn <b>Marte M. Reigstad</b>
14.35-14.50	PAUSE
14.50-15.35	Er det trygt å bruke nedfrosne embryo i IVF? <b>Marte M. Reigstad</b>
15.35-16.15	IVF- historie-bioteknologiloven-etiske spørsmål opp gjennom årene <b>Eira Bjørvik</b>
16.15-16:30	Spørsmål & slutt

## Nasjonalt senter for kvinnehelseforskning Etablert i 2006

### Finansiering

Øremerkede midler over statsbudsjettet  
Ca. 13-14 mill. Nok / år  
Evalueres hver 5. år

### Faglig mandat

Forskning  
Kompetanseoppbygging  
Informasjon og rådgivning

Målet er å være en nasjonal aktør som fremmer kunnskap om kvinners helse i et livsløpsperspektiv til myndigheter, helsepersonell og publikum

## Nasjonalt senter for kvinnehelseforskning

Kvinneklivnikken  
Oslo universitetssykehus

<https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/nasjonalt-senter-for-kvinnehelseforskning>

Kvinnehelsebloggen



<http://forskning.no/profil/kvinnehelsebloggen>



Kvinnehelsenytt

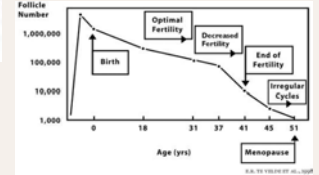
# Kvinnelig infertilitet - diagnostikk og utredning

Nan B. Oldereid

Klinikkjef – gynekolog – dr. med.  
Livio IVF-klinikken Oslo



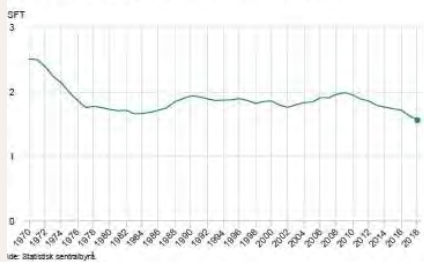
## Fruktbarhet og alder



2

## Antall barn/kvinne

Figur 1. Samlet fruktbarhetstall (SFT) for kvinner, 1970-2018



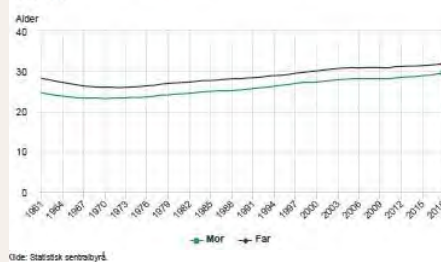
2008: 1,96 barn/kvinne  
2018: 1,56 barn/kvinne

<https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/fruktbarheten-fortsetter-a-synke>

3

## Maternell alder ved 1.fødsel

Figur 2. Foreldrenes gjennomsnittsalder ved første barns fødsel, 1961-2018



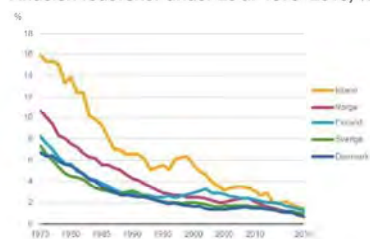
1984: 25 år  
2018: 29,5 år  
Oslo: 31,5 år

Ude: Statistisk sentralbyrå.

4

## Maternell alder og fertilitet

Andelen føderskor under 20 år 1975–2018, %



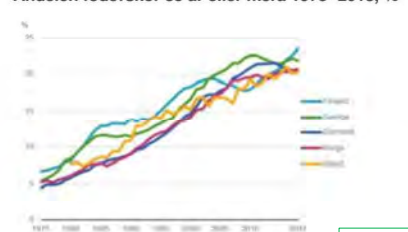
thi

<https://thi.fi/sv/web/thifi-sv/statistik/statistik-efter-amne/sexuell-och-reproduktiv-halsa/foderskor-forlossningar-och-nyfodda/nordisk-perinatalstatistik>

Nordisk perinatal statistik 2018

## Maternell alder og fertilitet

Andelen føderskor 35 år eller mera 1975–2018, %



thi

<https://thi.fi/sv/web/thifi-sv/statistik/statistik-efter-amne/sexuell-och-reproduktiv-halsa/foderskor-forlossningar-och-nyfodda/nordisk-perinatalstatistik>

Nordisk perinatal statistik 2018

→ Starter senere – får færre barn

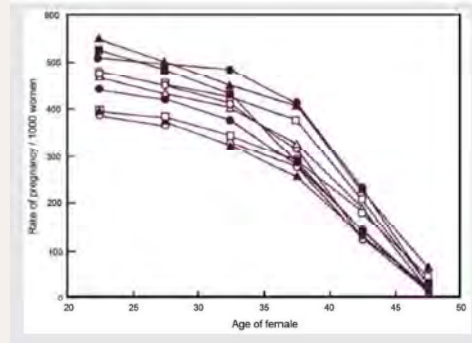


## Fra ACOG: How likely is pregnancy as a woman ages?

- For healthy couples in their 20s and early 30s, around 1 in 4 women will get pregnant in any single menstrual cycle.
- By age 40 years, around 1 in 10 women will get pregnant per menstrual cycle.
- (A man's fertility also declines with age, but not as predictably as a woman's fertility)

<https://www.acog.org/patient-resources/faqs/pregnancy/having-a-baby-after-age-35-how-aging-affects-fertility-and-pregnancy>

LIVIO



<1600  
1600-49  
1674-1742  
1700-30  
1760-90  
1840-59  
1874-76  
<1921  
1921-30  
1940-50

Pregnancy rate (per 1,000 women) in various populations at different times in history. Modified from Mazer et al. (4). The 10 populations (in descending order at age 20 to 24): see text; marriages 1921-30 (solid triangles); Geneva bourgeoisie, husbands born 1650-69 (solid squares); Canada, marriages 1700-30 (solid circles); Norway, marriages 1760-90 (open circles); Hungary, marriages before 1921 (open squares); Tunis, marriages of Europeans 1840-59 (open triangles); Norway, marriages 1874-76 (open squares); New Zealand, marriages 1940-50 (solid triangles); Geneva bourgeoisie, husbands born before 1600 (open circles).

Optimizing natural fertility: a committee opinion

LIVIO

## Alder og eggkvalitet

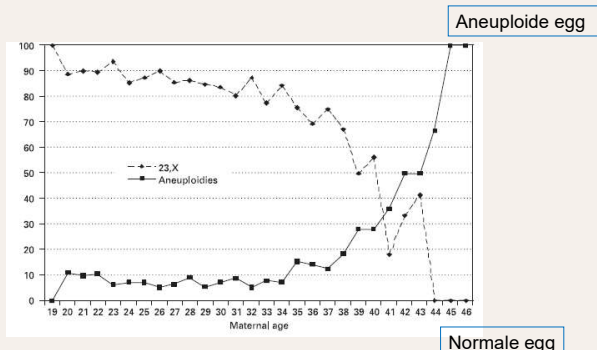
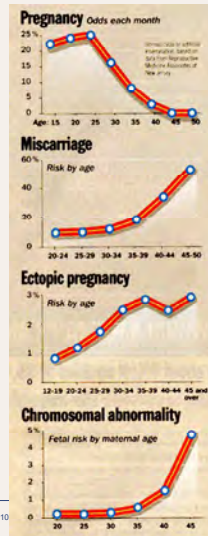


Fig. 1. Rate of haploidy and the global incidence of aneuploidy according to maternal age in a sample of 1,397 human oocyte II karyotypes

Pellestor et al., Cytogenet Genome Res, 2005

LIVIO



## Økende maternell alder:

- Ved 20 år – spontanabort ca.9%
- Ved 35 år – spontanabort doubles
- Tidlig 40 år – sp.ab. risiko doubles igjen
- Ved 42 år – omtrent 90% av gjenværende egg er unormale
- Økt risiko for trisomier

ASRM

LIVIO

## Maternell alder og svangerskapsutfall

Økende alder øker risiko for:

- Store barn – LGA
- Sectio – både elektivt og akutt
- Prematur fødsel
- Intrauterin fosterdød

Jacobsson et al., 2004, Wennberg et al., 2016, Kenny et al., 2013



LIVIO

## Advanced Maternal Age and Adverse Pregnancy Outcome: Evidence from a Large Contemporary Cohort

Louise C. Kenny<sup>1</sup>, Tina Lavender<sup>2</sup>, Roseanne McNamee<sup>3</sup>, Sínead M. O'Neill<sup>4</sup>, Tracey Mills<sup>5</sup>, Ali S. Khashan<sup>1,6\*</sup>

Table 2. Crude and adjusted relative risks of the association between maternal age and adverse pregnancy outcome.

Outcomes	Maternal age, 20-34 years		Maternal age, 35-39 years		Maternal age, 40+ years	
	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)
ESGA (<3 <sup>rd</sup> percentile)	0.74(0.70, 0.79)	0.91 (0.85-0.97)	0.75(0.69, 0.81)	1.00 (0.92-1.09)	0.83(0.71, 0.97)	1.13 (0.97-1.33)
VSGA (<5 <sup>th</sup> percentile)	0.75(0.71, 0.79)	0.90 (0.84-0.95)	0.74(0.69, 0.79)	0.98 (0.92-1.04)	0.82(0.72, 0.92)	1.11 (0.98-1.25)
SGA (<10 <sup>th</sup> percentile)	0.71(0.71, 0.76)	0.90 (0.85-0.91)	0.71(0.68, 0.74)	0.92 (0.88-0.97)	0.80(0.73, 0.87)	1.04 (0.97-1.14)
LGA (>90 <sup>th</sup> percentile)	1.39(1.35, 1.44)	1.23 (1.19-1.27)	1.59(1.53, 1.65)	1.31 (1.26-1.38)	1.83(1.71, 1.97)	1.32 (1.22-1.42)
VLGA (>95 <sup>th</sup> percentile)	1.45(1.39, 1.51)	1.26 (1.21-1.32)	1.68(1.59, 1.87)	1.36 (1.29-1.43)	1.85(1.63, 2.09)	1.44 (1.30-1.58)
ELGA (>97 <sup>th</sup> percentile)	1.49(1.41, 1.57)	1.20 (1.20-1.38)	1.75(1.64, 1.76)	1.41 (1.32-1.51)	1.75(1.56, 1.96)	1.46 (1.29-1.65)
Macrosomia (>4.5kg)	1.38(1.28, 1.49)	1.22 (1.13-1.31)	1.83(1.40, 1.67)	1.26 (1.15-1.38)	1.62(1.38, 1.90)	1.31(1.11-1.54)
All Caesarean deliveries	1.36(1.34, 1.39)	1.35 (1.32-1.37)	1.60(1.57, 1.64)	1.59 (1.56-1.62)	1.66(1.59, 1.82)	1.63 (1.77-1.90)
Emergency Caesarean deliveries	1.21(1.18, 1.24)	1.28(1.24-1.31)	1.28(1.24, 1.33)	1.41 (1.36-1.45)	1.49(1.40, 1.58)	1.63 (1.54-1.71)
Elective Caesarean deliveries	1.53(1.49, 1.57)	1.43 (1.39-1.47)	1.96(1.90, 2.02)	1.77 (1.72-1.83)	2.27(2.15, 2.39)	2.03 (1.93-2.13)
Preterm delivery (<37 weeks)	1.00(0.96, 1.04)	1.07(1.03-1.12)	1.51(1.09, 1.21)	1.25 (1.19-1.31)	1.51(1.05, 1.27)	1.24 (1.13-1.37)
Very preterm delivery (<32 weeks)	0.86(0.88, 1.05)	1.05 (0.96-1.15)	1.31(1.03, 1.25)	1.25 (1.13-1.40)	1.14(0.93, 1.40)	1.24 (1.01-1.53)
Stillborn	1.11(0.96, 1.27)	1.22 (1.06-1.41)	1.22(1.05, 1.45)	1.41 (1.19-1.67)	1.62(1.22, 2.16)	1.82 (1.17-2.82)
Neonatal death	1.07(0.87, 1.31)	1.18 (0.95-1.45)	1.05(0.81, 1.36)	1.18 (0.91-1.54)	1.05(0.63, 1.74)	1.18 (0.71-1.96)

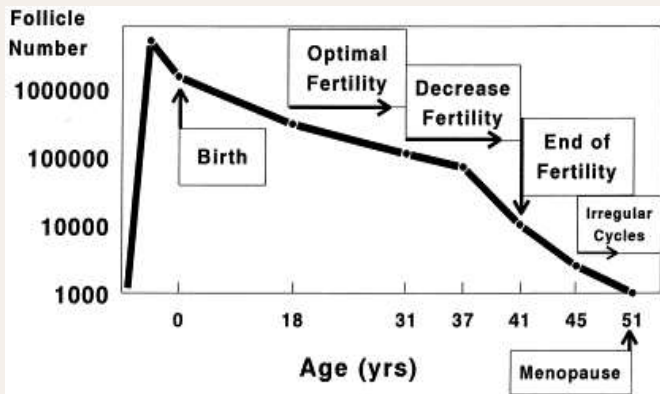
\*Adjusted for parity, maternal BMI, social deprivation score and ethnic origin. †Model based on 2007-2008 data only. ESGA (Extremely small-for-gestational age, <3<sup>rd</sup> percentile); VSGA (Very small-for-gestational age, <5<sup>th</sup> percentile); SGA (Small-for-gestational age, <10<sup>th</sup> percentile); LGA (Large-for-gestational age, >90<sup>th</sup> percentile); VLGA (Very large-for-gestational age, >95<sup>th</sup> percentile); ELGA (Extremely large-for-gestational age, >97<sup>th</sup> percentile). doi:10.1371/journal.pone.0166583.t002

Ref kategori: 20-29 år

PLOSOne 2013

LIVIO

## Follikkelantall over tid - kvantitet



13

LIVIO

## “The fixed interval hypothesis”



Brockmans, F. J. et al. Endocr Rev 2009;30:465-493

14

LIVIO

## Definisjoner

Infertilitet – fertilitet – fruktbarhet – fekunditet - sterilitet

Brukes litt forskjellig innen epidemiologi, demografi, innen klinikken

### WHO:

Definisjon av infertilitet:

- Defineres som en **sykdom**
- Uteblivelse av en klinisk graviditet etter 12 måneder eller mer med regelmessig ubeskyttet samleie

≈ 10-15% av alle par

15

LIVIO

## Ufrivillig barnløshet

- 1. året: 15% oppnår ikke graviditet
- 2. året: 50% oppnår graviditet spontant
- 3. året: 14% av gjenværende oppnår graviditet spontant
  - Færre enn 5% barnløse etter 3 år
    - Te Velde 2002 HRU
- Prognostiske faktorer:
  - Kvinnens **alder** – infertilitetsvarighet – primær/sekundær infertilitet

16

LIVIO

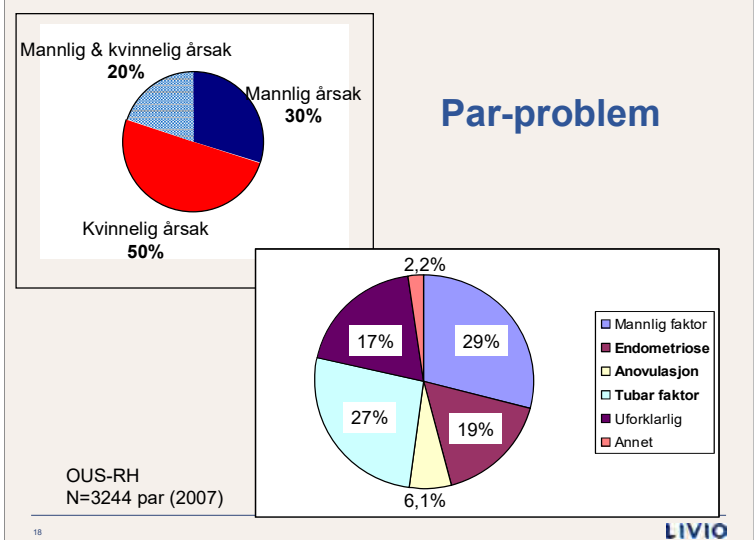
## Annen infertilitet

Ikke relatert til WHO's definisjon – fertilitetsbehandling aktuelt:

- Likekjønnede kvinnelig par
- Enslige
- Transpersoner
- Preimplantasjonsgenetisk diagnostikk ved risiko for sykdom hos barnet
- Fertilitetsbevarende tiltak med og uten medisinsk indikasjon

17

LIVIO



18

LIVIO

## Infertilitetsutredning inkluderer begge!

- **Begge til samtale/utredning**

→ "Fellesprosjekt"

→ Infertilitet er et parproblem

→ **Kvinnens alder/inf.-varighet**



Kvinnen gjennomgått diverse utredninger og behandling inkludert:

- operativt inngrep i narkose/sykml.
- hormon behandling.....

Mannen produserer ingen spermier!

19

LIVIO

## Fra ACOG og ASRM 2019: Når utrede?

- If you are **older than 35 years and have not gotten pregnant after 6 months** of having regular sexual intercourse without using any form of birth control, **talk with** your ob-gyn or other health care professional about an infertility **evaluation**.
- If you are **older than 40 years, an evaluation is recommended before trying to get pregnant**. This advice is especially true **if you have a problem** that could affect fertility, such as endometriosis.

<https://www.acog.org/patient-resources/faqs/pregnancy/having-a-baby-after-age-35-how-aging-affects-fertility-and-pregnancy>

20

LIVIO

## «Immediate evaluation» ved >40år

- Oligomenore – amenore
- Kjent eller mistenkt tubar tilstand
- Endometriose grad 3 eller 4
- Kjent mannlig infertilitet

<https://www.acog.org/patient-resources/faqs/pregnancy/having-a-baby-after-age-35-how-aging-affects-fertility-and-pregnancy>

21

LIVIO

## Hvorfor undersøke kvinnen?

- Finne bakenforliggende årsak - hvis mulig
- Alle med infertilitet:
  - **minimum grunnleggende utredning** før henvisning fertilitetsavdeling:
    - Almenlege
    - Gynekolog
    - (evt gyn poliklinikk)
- Utredning bør være rimelig effektiv
  - Obs kvinnens **alder**
  - Livsstilsendringer – vekt/BMI, tobakk,
- Ofte kan behandling starte uten at en har en sikker årsak
- Planlegge egnet fertilitets-behandling for **paret**



22

LIVIO

## Grunnleggende utredning

- **Sosiale forhold**
    - Infertilitet tidligere parforhold, tidligere barn, omsorg
  - **Livsstil**
    - Tobakk, alkohol, andre rusmidler
  - **Systemsykdommer**
    - Diabetes
    - Hypo-/hyperthyreose
    - Autoimmune tilstander
    - Cytostatika-bruk
- ✓ *Annet som må planlegges i forhold til graviditet - kontraindisert?*
- Hjertesykdom, epilepsi, koagulasjonsdefekter, hypertensjon
  - Overvektskirurgi
  - Psykiske tilstander

23

LIVIO

## Målrettet anamnese

- Definisjoner
    - Primær infertilitet? Ikke født levende barn
    - Sekundær infertilitet? Født levende barn

WHO def. 2020
  - Tidligere svangerskap? Spontan abort, ex.u. – nå/tidligere
  - Gynekologiske smerter? Dysmenore?
  - Genitale infeksjoner? Chlamydia? Operative inngrep?
  - Menstruasjonsyklus – lang – varierende?
  - Har paret coitus?
  - Tidligere fertilitetsbehandling?
  - «Slektshistorie» - tidlig menopause
- ACOG/ASRM Obstetrics Gynecology 2019  
Infertility workup

24

LIVIO

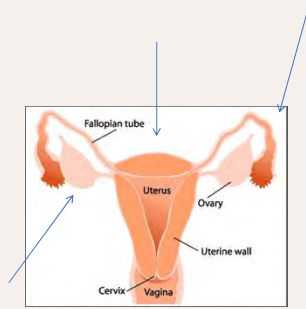
# Utredning - undersøkelse

## Gyn.us.

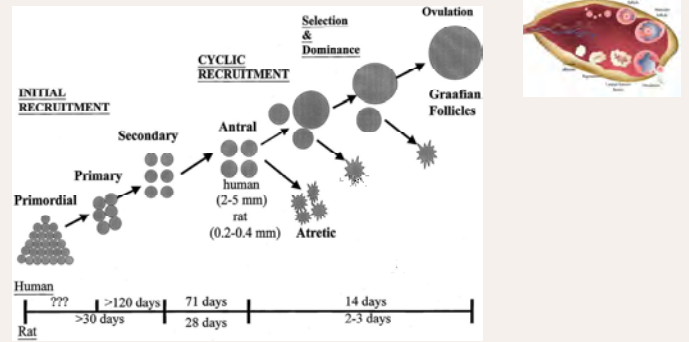
- Cervixcytologi hvis indisert
- Chlamydia us

## Hos gynekologen:

- Ultralyd (når i syklus?)
  - Antrafollikkel antall
  - Endometriet
  - Genitale misdannelser?
  - Cyster? Endometriom?
  - Myomer? Intrakavitære? Polypper?
- Ovarial reserve
- Ovulatorisk dysfunksjon?
- Tubar årsak? Hydrosalpinx?
- Uterine årsaker?



# Ovarialreserve: AMH/AFC



ACOG Committee opinion, 2019

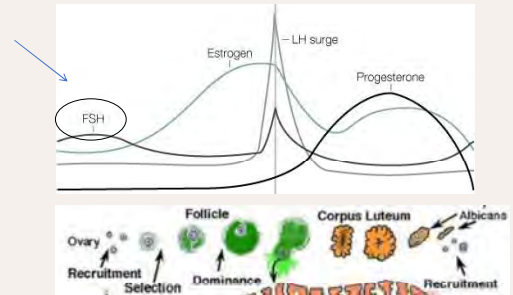
# Redusert ovarial reserve

- Relativ dårlig prediksjon av fremtidig graviditet
- Predikerer redusert respons på ovarialstimulering
- Relatere til alder
- Ingen absolutte kriterier
  - AMH (1ng/ml tilsvarer ≈7 pmol/l)
    - AMH <7pmol/l
  - AFC
    - <5-7 follikler
  - FSH\*
    - >10IU/l
  - Redusert respons ved tidligere IVF
    - <4 egg ved eggthenting

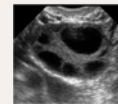
\* Obs syklus-avhengig

# Hormonell utredning

Dag 2-5:  
FSH  
(LH)  
Østradiol



Obs syklus:  
-follikkel fase



AFC-antral follikkel telling  
2-10mm begge ovarier

# Eggløsning?

- Regelmessig syklus
  - 30%: anovulatorisk tross rglm mens
  - Prior et al., 2015 PLoS One (Fra HUNT3)

## • Apper? Hjelper det?

- Fecundability in relation to use of mobile computing apps to track the menstrual cycle

- [Joseph B Stanford<sup>1</sup>](#), [Sydney K Willis<sup>2</sup>](#), [Elizabeth E Hatch<sup>2</sup>](#), [Kenneth J Rothman<sup>2,3</sup>](#), [Lauren A Wise<sup>4</sup>](#)
- Human Reproduction Update, 10.9.20

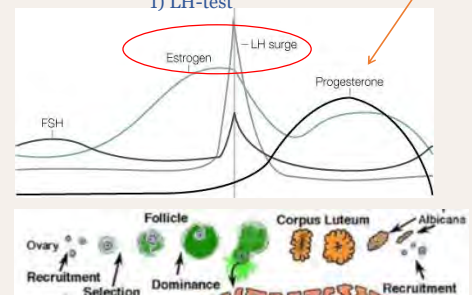
→Bruk av ulike apper økte fekunditet 12-20% per syklus



# Ovulasjon

2) Progesteron: ≈ en uke før forventet mens

1) LH-test



Obs syklus:  
-luteal fase

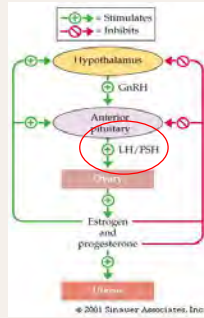


3) Temperatur-kurve



# Anovulasjon

- Overordnet svikt (Hypogonadotrop hypogonadisme)
  - Spiseforstyrrelse med lav fettprosent
    - Lave verdier FSH/LH/Østradiol
  - P-pille-amenore
    - Ofte normale verdier
- Ovariell årsak
  - PCOS
- Overvekt
- Hyperprolaktinemi
- Hypothyreose



# PCOS = polycystisk ovarialsyndrom (prevalens 4-10 → 18 %)

- Polycystiske eggstokker (ultralyd)
  - >12AF i ovariet
  - ≥20follikler i ett av ovariene
  - volum >10ml<sup>3</sup>
- Anovulasjon
  - Oligomenore/amenore
- Androgen overvekt (lab/klinisk)
  - Hirsutisme (ansikt, bryst, abdomen)
  - Acne, alopeci
  - Forhøyet nivå av androgener



## Definisjon?

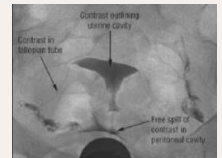
# PCOS

- Overvekt/fedme:
  - økt midje/hoft ratio
- Insulinresistens
- Metabolsk syndrom
- Mange fellestrekk med metabolsk syndrom:
  - Abdominal fedme
  - Hypertriglyceridemi
  - Lav HDL
  - Hypertensjon
  - Økt fastende glucose
- Undersøke før fertilitetsbehandling



# Tubar årsak?

- Risiko
  - Operative inngrep- perforert appendicitt
  - Chlamydia – med symptomer, gjentatte infeksjoner
  - Myomer – intramurale
- Røntgen HSG
- **Ultralydperfusjon** - sonohysterografi
  - HSS/HyCoSy/Eccovist eller luft/vann
  - Etter mens/før eggøsning
  - Funn avhengig av erfaring
- ((Laparoskopi med blåfargepertubasjon))



# Årsaker i uterus?

- Endometriepolypper
- Synekier
- Anomalier – 3D like bra som MR
- Myomer – intrakavitære, submukøse som buker inn i kaviteten

Human Reproduction Update, Vol.22, No.4 pp. 443-454, 2016  
Advanced Access publication on July 27, 2016. doi:10.1093/hurupd/dhw023

Human Reproduction Update  
GRAND THEME REVIEW

## Uterine fibroid management: from the present to the future

Jacques Donnez<sup>1,2</sup> and Marie-Madeleine Dolmans<sup>2</sup>



Grigoris F. Grimbizis Human Reproduction, Vol.28, No.8 pp. 2032-2044, 2013

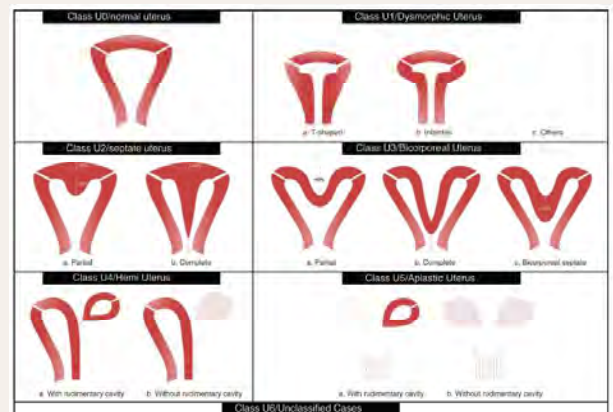


Figure 2 ESHRE/ESGE classification of uterine anomalies: schematic representation (Class U2: internal indentation >50% of the uterine wall thickness and external contour straight or with indentation <50%; Class U3: external indentation >50% of the uterine wall thickness, Class U3b: width of the fundal indentation at the midline >150% of the uterine wall thickness).

## Optimizing natural fertility: a committee opinion

2017

Fertility&Sterility

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility  
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

- Det fertile vinduet
- Hvordan monitorere eggøsning
- Hvor ofte coitus?
- Kost og livsstil
- Annet

37

LIVIO

## Coitus

### Optimizing natural fertility: a committee opinion

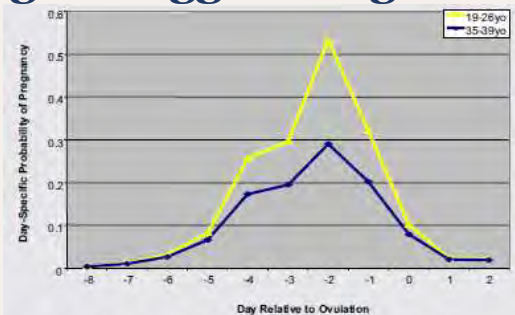
Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility  
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

- Misforståelse
    - hyppig ejakulasjon minker mannlig fertilitet og derav fertilitet
  - Helt normale parametre med daglig ejakulasjon
    - Levita et al., Fertil Steril 2005
  - Høyest graviditet/syklus ved daglig coitus (evt hver annen dag)
  - Halvert suksess ved ukentlig coitus
    - Wilcox et al., NEJM, 1995
- ✓ Skal ikke «spare» til eggøsningen!
- Stress? Parets preferanse

38

LIVIO

## Det fertile vinduet: 5 dager → eggøsningen

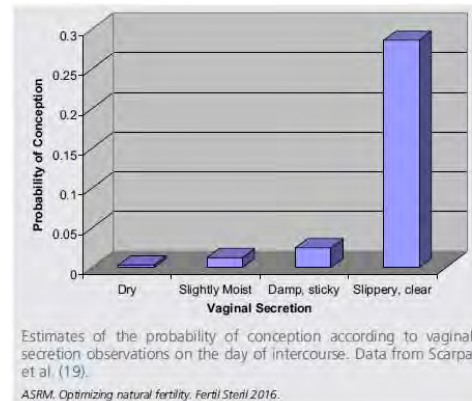


Probability of pregnancy by cycle day, involving recurrent intercourse, by age. Data from Stanford and Dunson (16).

ASRM. Optimizing natural fertility. Fertil Steril 2016.

39

LIVIO



Estimates of the probability of conception according to vaginal secretion observations on the day of intercourse. Data from Scarpa et al. (19).

ASRM. Optimizing natural fertility. Fertil Steril 2016.

### Optimizing natural fertility: a committee opinion

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility  
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

## Tobakk og reproduksjon

- Kvinner:
  - Lenger tid til graviditet inntreffer (2mnd)
  - Færre egg ved IVF (storrøykere: 17% færre)
  - Tidligere menopause (ca. 2år), - synergi alder/røyking
  - Økt forekomst av spontan abort



- Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryo
- Zenzes, Human Reproduction Update, 2000

41

LIVIO

## Tobakk og IVF



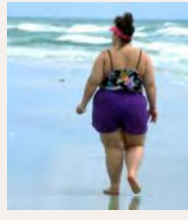
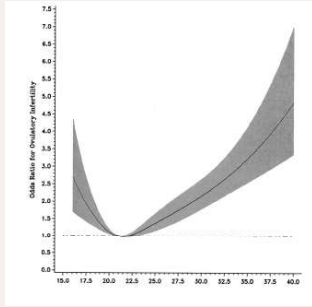
- 8457 kvinner/1. IVF-forsøk (Nederland)
  - Røykende kvinner hadde 28% redusert sannsynlighet for å føde barn etter behandlingen
  - Røyking har samme betydning ved IVF som å øke kvinnens alder med >10år fra 20-30år
- Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF

Lintsen & co, Human Reproduction, 20(7), 1867, 2005

42

LIVIO

## Sammenheng: ovulasjonsforstyrrelser & BMI



Rich-Edwards et al., Epidemiology, 2002  
Physical activity, body mass index and ovulatory disorder infertility

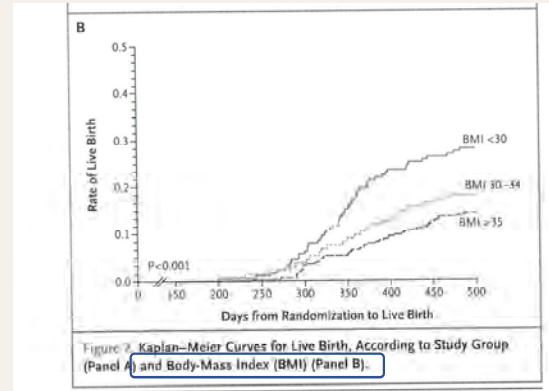
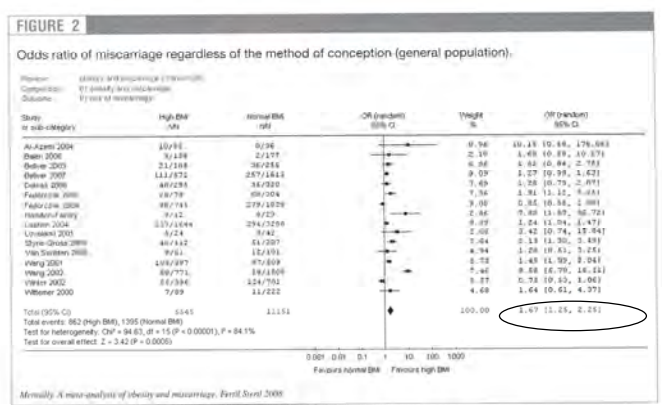


Figure 7 Kaplan-Meier Curves for Live Birth, According to Study Group (Panel A) and Body-Mass Index (BMI) (Panel B).

Legro et al., 2007, NJEM, 626 kvinner

## Høy BMI og spontan aborter



\*Metaanalyse: Metwally et al., Fertil Steril 2008

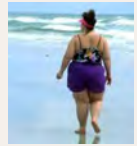
## "Critical weight hypothesis"

Frisch et al. Science 1970

1. Menarke: oppstår når fettmengden er svarende til 17% av total kroppsvekt
2. Overvektige pre-pubertale jenter kommer tidligere i menarke i forhold til normalvektige
3. For å opprettholde ovulatoriske sykler, kreves minimum 22% fettmengde av totale kroppsvekten

## Overvekt og IVF

- 8457 kvinner/1. IVF-forsøk (Nederland)
- Overvektige kvinner (BMI>27) hadde 33% redusert sannsynlighet for å føde barn etter behandlingen enn normalvektige (BMI 20-27)
- Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF  
Lintsen & co, Human Reproduction, 20(7), 1867, 2005



## Endometriosis

«... defined as the presence of **endometrial-like tissue** outside the uterus, which induces a chronic, inflammatory reaction»

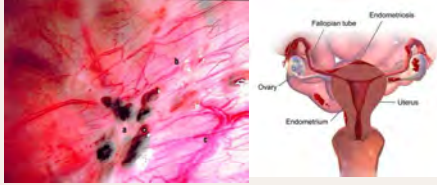


Kennedy et al., ESHRE Guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis Hum Reprod, 2005; 20: 2698-2704

- Østrogenavhengig
- Assosiert med bekkenmerter og (sub)fertilitet



# Forekomst



- Forekomst er usikker
  - **6-10%** av kvinner i reproduktiv alder
    - Giudice NEJM 2010
  - Kvinner som steriliseres: **4%**
    - Moen, AOGS 1997
- **Kanskje opptil 50% hos infertile kvinner**
  - Eskenazi & Warner, Obst Gyn North Am, 1999
  - Meuleman et al., Fertil Steril 2009

# Mulige årsaker til redusert fertilitet ved endometriose

**Table 1.** Possible causes for reduced fertility in women with endometriosis.

- Adhesions
- Chronic intraperitoneal inflammation
- Disturbed folliculogenesis
- Luteinized unruptured follicle
- Luteal phase defects
- Progesterone resistance
- Detrimental effects on spermatozoa
- Anti-endometrial antibodies
- Dysfunctional uterotubal motility

• Redusert ovarial reserve

Review by Tanbo, AOGS, 96: 659-667, 2017

# «When love hurts»



## Smertene

- Smerter ved samleie
- Resulterer i sjeldnere frekvens/unngår samleie

## → Redusert fertilitet

- En konsekvens av redusert seksuell aktivitet? eller
- Endometri|osen per se?

# EFI-score (Endometriosis Fertility Index score) – prognosis of fertility

**ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM**

**LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY**

Score	Description	Left	Right
4	Normal	Fallopian Tube <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Mild Dysfunction	Fimbria <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Moderate Dysfunction	Ovary <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	Severe Dysfunction		
0	Absent or Nonfunctional		

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score  +  =  LF Score

**ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)**

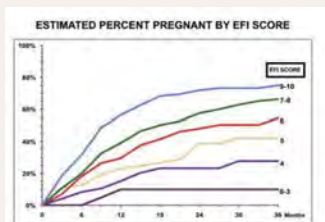
Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	if age is < 35 years	2	LF Score	if LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	if age is 35 to 39 years	1		if LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	if age is > 40 years	0		if LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	if years infertile is < 3	2	AFS Endometriosis Score	if AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	if years infertile is > 3	0		if AFS Endometriosis Lesion Score is > 16	0
Prior Pregnancy	if there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	if AFS total score is < 71	1
	if there is no history of prior pregnancy	0		if AFS total score is > 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		

EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:  Historical +  Surgical =  EFI Score

- Intraoperativt skoringssystem
  - Kirurgisk
    - ASRM
  - Anamnestisk informasjon
    - alder
    - Varighet av infertilitet
    - Tidligere graviditeter

# Prognostisk verdi av Endometriosis Fertility Index

- Score 0-10 poeng
  - Etter 3 år og ingen IVF-behandling:
    - 0-3 points: 10% sannsynlighet for graviditet
    - 9-10 points: 75% sannsynlighet -->



Adamson GD & Pasta DJ Fertil Steril 2010

# Oppsummering - utredning

- Oppfordre til å endre ugunstige livsstilsfaktorer tidlig i utredningen
  - overvekt/tobakk
- Legge forholdene best til rette før graviditet
  - (Husk også folsyre)



- **Kvinnens alder**
  - **Viktig prognostisk faktor for graviditet**



# Litteratur

ACOG: Infertility workup (Nr 781) 2019

<https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2019/06/infertility-workup-for-the-womens-health-specialist.pdf>

Optimizing natural fertility: a committee opinion

Fertility&Sterility, vol 107, 52-58, 2017

Norsk gynekologisk forening

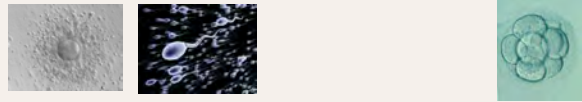
Oppdatert veileder: Infertilitet og fertilitetsbehandling

Kommer 2020-2021?

# Kvinnelig infertilitet

## – hvilke pasienter henvises og til hvilken behandling

Nan B. Oldereid  
Klinikkjef – gynekolog – dr. med.  
Livio IVF-klinikken Oslo



**Assistert reproduksjonsteknologi (ART)** består av prosedyrer som involverer:

- *in vitro* (=i laboratoriet) bruk av både humane egg og sædceller, eller befruktede egg (embryo)
- Målet er om å skape en graviditet

(Zegers-Hochschild et al  
Human Reproduction 2009)



2

LIVIO

## Medisinsk assistert reproduksjon (MAR)

### – et videre begrep enn ART

- Hormonell stimulering for modning av egg og igangsetting av eggøsning
- ART prosedyrene dvs assistert befruktning
- Inseminering (i livmor, i skjeden, i livmorhalsen) med ektefelles/samboers sædceller (AIH) eller donor (AID)

(Zegers-Hochschild et al  
Human Reproduction  
2009)

3

LIVIO

### • "Lov om kunstig befruktning" 1987

- Første nordiske land med lov for å regulere assistert befruktning - IVF



### • "Lov om medisinsk bruk av bioteknologi" 1994

- ICSI (mikroinjeksjon) med ejakulerte sædceller tillatt (fra 1995)

### • "Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi" 2003 (Bioteknologiloven)

[www.lovdata.no](http://www.lovdata.no)

### • European Tissue and Cell Directive (Directive 2004/23/EC)

- Setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells



4

## Endring i bioteknologiloven juni 2020



Fra 1. juli 2020

- Nedfrysing av egg uten sykdom (→ egendonasjon)
- Fertilitetsbehandling av enslige kvinner
- (Barneomsorgsattest)

Fra 1. januar 2021:

- Eggdonasjon
- «Partnerdonasjon»
- (Tidlig ultralyd/NIPT)



26. mai 20

LIVIO

5

## Hvem får ART-behandling i Norge?

### • Gift eller samboer i ekteskapsliknende forhold

- Samboere: Ofte definert som min. > 2 år
- Helsedirektoratet nylig utarbeidet utfyllende info

### • Enslige – må bo alene

### • Samtykke-erklæring før hver behandling

### • Lege avgjør om behandling

- Avgjørelse bygger på informasjon om medisinske og psykososiale forhold
- Barneomsorgsattest

### • ART-behandling delvis refundert

- På offentlige sykehus: 1500,- per behandling inntil 3 ganger IVF
- Medisiner som overstiger ≈18000,- ved opptil 3 IVF-forsøk

6

LIVIO

## Forbudt in Norge

- Embryodonasjon
- Dobbeldonasjon dvs både egg- og sæddonasjon
  
- Surrogati
- Terapeutisk kloning

7

LIVIO

## Ved henvisning til assistert befruktning

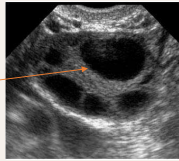
- Husk:
  - Er paret/kvinnen egnet?
    - Psykososialt? Medisinsk?
    - Barneomsorgsattest innhentes før godkjenning
  
  - Rekvirere prøver for kartlegging av status for:
    - Hepatitt B
    - Hepatitt C
    - HIV
    - HTLV-1/2 dersom fra endemisk område

8

LIVIO

## AIH/AID – intrauterin inseminasjon

- Naturlig syklus eller
- Hormonstimulert syklus
  - Fortrinnsvis med ikke flere enn 1-2 follikler
- Vaginal ultralyd
- ± Ovulasjons induksjon (hCG), LH-tester
- Spermiepreparering
- Inseminasjon ved ovulasjon



LIVIO

9

## AIH – inseminasjon med partners sæd

For hvem?

- Store forskjeller mellom ulike land: Sverige – Danmark
- Åpne tuber

Indikasjoner

- Ved vaginisme, ereksjonsproblemer
- Timing av eggløsning kombinert med «stress» – det seksuelle bare forbundet med eggløsningstester
- Hormonstimulering ved IVF ikke egnet
- Cervikal årsak? Uforklarlig årsak?

Kostnad-nytte?

- Enkel behandling, lavere suksessrate enn IVF

10

LIVIO

## AID – inseminasjon med donorsæd

Forberedelser

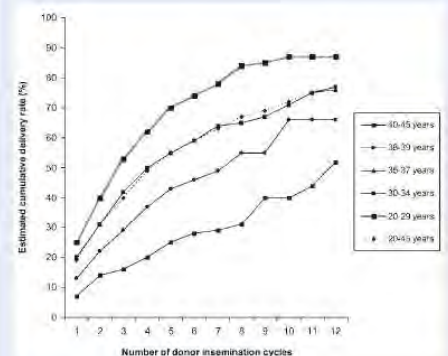
- Chlamydia test
- Anamnestisk info - tubeundersøkelse

Indikasjoner

- Ved azoospermi
- Enslige
- Likekjønnede
- Ved enkelte arvelige sykdommer
  
- Sæddonor
  - Kan gi opphav til barn i max 6 familier, «åpen donor»

11

LIVIO



12

LIVIO

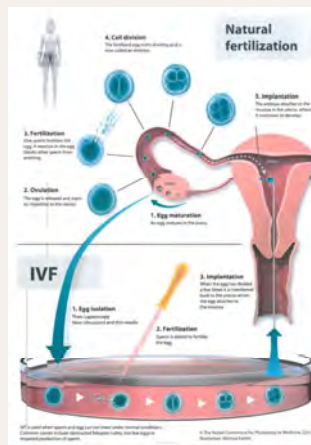
## Assistert befruktning med IVF

1978 Louise Brown  
1984 Norges første IVF-barn

2018:

• >8 millioner barn unnfanget ved assistert befruktning

• 4,5% av barna som fødes i Norge – 2500 barn/år



LIVIO

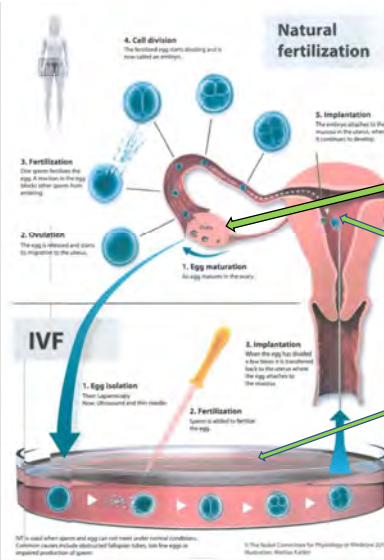
## IVF-behandling

Hormonstimulering



Antall embryo som settes tilbake - kryo

På IVF-laboratoriet



## Egguthenting

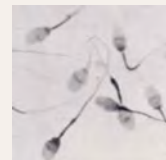


- Omtrent 10 egg hentes ut
- Ofteste er ikke alle egg brukbare
- ~2,5 gode befruktete egg

From Van Voorhis, 2007, NJEM

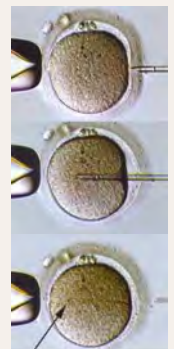
LIVIO

## IVF = in vitro fertilisering



~100.000 motile sperm

ICSI



LIVIO

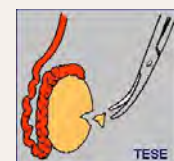
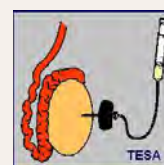
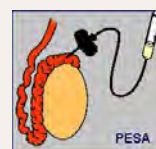
## Spermiereparering: «swim up», gradientsentrifugering



Fjerne sædvæsken med leukocytter mm.  
Konsentrere de gode svømmerne, fjerne døde spermier

LIVIO

## Azoospermi eller aspermi → Biopsi/aspirasjon



Mikro-TESE- mikrokirurgisk spermieekstraksjon

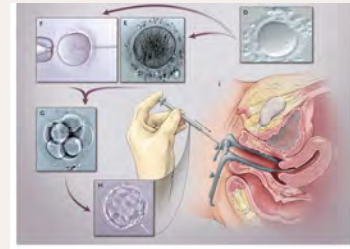
LIVIO

# In Vitro Fertilization med PGD/PGT =preimplantasjonsgenetisk diagnosis/- testing

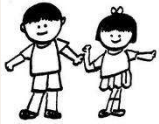


- Alvorlig genetisk sykdom
- «Rednings-søsken» - for transplantasjon av stamceller til HLA-identisk søsken med alvorlig sykdom
- Embryo diagnostikk, transfer av testet embryo
- Tidligere PGD-nemnd

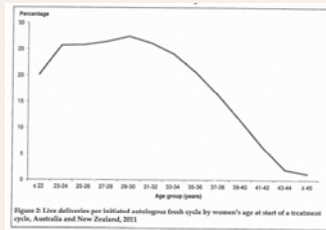
# Embryo transfer



From a treatment with IVF/ICSI → mean number of 2.5 good embryo:  
Single embryo transfer and cryopreserve surplus embryos

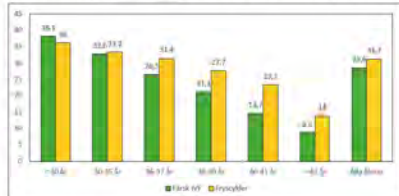


## Kvinnens ALDER!



Per startet behandling

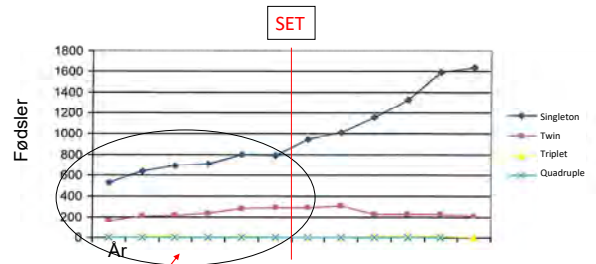
Figur 10 Føreløsning per embryooverførte i ulike aldersgrupper. Førelse IVF og frøscykler. Egne gameter.



An man ser høgre andelføreløsningar etter frøsterferende jmført med førelse med førelse ved høgre alder berer i første hand på at embryoet kan vara frøst når kvinnen var yngre.

Per embryooverførte

## Fødsler etter ART 1997-2008 - Enkeltfødte og flerlinger



Figur 6: Antall enkeltfødte og flerfødte etter assistert befruktning i perioden 1997-2008

Helsedirektoratet 2011

## Behøver det å være et flerlingeproblem ved ART?

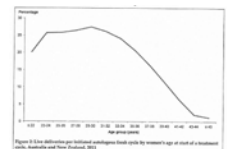
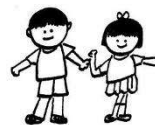
Tabell 4 Flerbørdsfrekvens ved IVF behandlingar

	Tvillingar	Trillingar
Førelse IVF	3,06 %	0,08 %
Frøscykel	2,54 %	0,11 %
Totalt	2,8 %	0,1 %

Norge x 3!

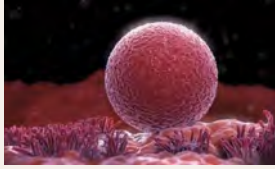
Fra QIVF 2016

Rundt 3 av 4 par som kommer til assistert befruktning lykkes med å få barn etter 3 behandlingforsøk





## Eggdonasjon blir tillatt i Norge fra 1. januar -21



25

LIVIO

## Kasus Eggdonasjon

- Kvinne 24 år – ikke røyker - student – har fast kjæreste
- Mister menstruasjon:
  - I overgangsalderen!
    - Forekommer hos 1% av kvinner yngre enn 40år

26

LIVIO

USA: What is the chance of having a term, normal birth weight and singleton live birth per ART cycle?

Filter: Number of embryos transferred - One embryo transferred

Ferske egne embryo

Age of woman	<35	35-37	38-40	>40
National	37.1%	28.9%	17.6%	5.8%

National information based on 19,850 ART cycles in 2015

Ferske og frosne embryo fra donerte egg – oftest fra yngre kvinner

Age of woman	<35	35-37	38-40	>40
National	34.1%	34.6%	35.7%	32.8%

National information based on 9,507 ART cycles in 2015

<https://www.cdc.gov/>

27

LIVIO

## Kasus Partnerdonasjon av egg/embryo



- Likekjønnet kvinnelig par – aktuelt med sæddonasjon
  - Kvinne A har gode eggreserver, risiko for komplikasjoner i graviditet – eks operert for muskelknuter
  - Kvinnelig partner/ektefelle B har redusert egglager, men normal livmor og er ellers frisk – **graviditet tryggere hos henne**
- Egg fra kvinne A → kvinne B
  - **Partnerdonasjon – donasjon innen pare**
- Et barn vil da ha biologisk tilknytning til begge mødrene
  - til mor A som gir sitt egg (genetisk) og biologisk tilknytning til mor B som går gjennom graviditet

28

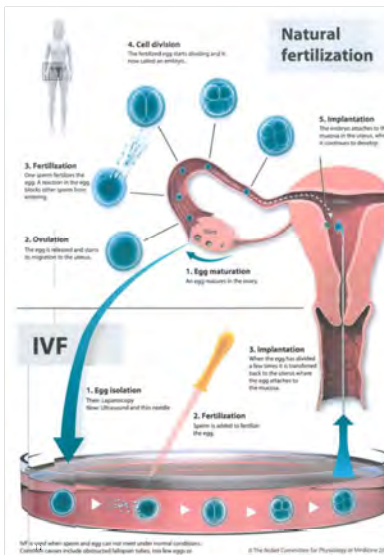
LIVIO

## Problem ved utenlands-eggdonasjon var:

- Norge/Norden – vi plasserer oftest bare 1 befruktet egg til livmoren v/IVF
  - Norden er best i verden!
- Vi møter kvinner som kommer tilbake etter behandling med tilbakesatt både 2 og 3 embryo ved eggdonasjon i utlandet
  - Risiko mor og barn + «flerligneredsuksjons»-debatten
- Gi råd om graviditet er medisinsk tilrådelig? Eggfrys/eggdonasjon....
- Råd om fagligheten ved ulike klinikker/land
  - Advare mot useriøse aktører (uten Helssetilsyn-Helsedirektorat)
  - Manglende rapportering av behandlinger, komplikasjoner osv
- Risiko i svangerskap
  - Åpenhet om gjennomført behandling – best mulig oppfølging for mor og barn i svangerskapet!
  - Albyl – PE, hypertensjon
- **Ofte ikke mulig for barnet å få kjennskap til genetisk opphav**
  - **anonymitet vs åpen donor**

29

LIVIO

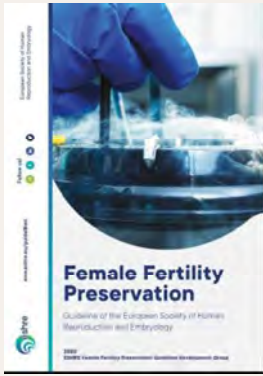


## • Hvordan foregår eggdonasjon:

- Kvinnen som donerer egg gjennomfører en hormonstimulering 7-14 dager
  - Mer skånsom hormonstimulering
  - eggdonoren skal ikke bli gravid
- Henter ut egg som ved IVF behandling
  - ✓ Befrukte egg med mannens sæd
  - ✓ fryse befruktede egg
- Fryse egg? Nyere metode
- (Fersk: Settes tilbake i mottakers livmor etter 3-5 dager?)

LIVIO





www.eshre.eu

## Nedfrysning av eggceller - «egen-donasjon av egg» uten medisinsk indikasjon Tillatt fra 1. juli 2020



## Kasus

• **Eksempel: kvinne i 34-35år med oppløst langt parforhold**

• **Fra Spania: De som ønsker å fryse egg: >75% single heteroseksuelle kvinner**  
• Cobo et al., Fertil Steril 2016

USA: What is the chance of having a term, normal birth weight and singleton live birth per ART cycle?

Filter: Number of embryos transferred - One embryo transferred

Ferske egne embryo				
Age of woman				
	<35	35-37	38-40	>40
<b>National</b>	37.1%	28.9%	17.6%	5.8%

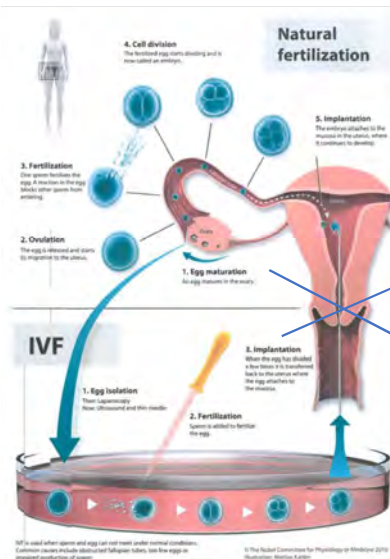
National information based on 19,850 ART cycles in 2015

Ferske og frosne embryo fra donerte egg – oftest fra yngre kvinner				
Age of woman				
	<35	35-37	38-40	>40
<b>National</b>	34.1%	34.6%	35.7%	32.8%

National information based on 9,507 ART cycles in 2015

**FRYSE EGG FØR KVINNEN ER «FOR GAMMEL»?**

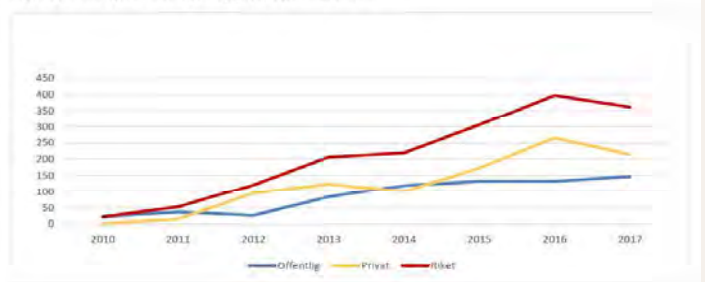
<https://www.cdc.gov/>



- **Hvordan:**
  - Kvinnen som skal fryse egg gjennomfører en hormonstimulering 7-14 dager
    - Tilstreber skånsom hormonstimulering
    - kvinnen ikke skal bli gravid nå
    -
  - Henter ut egg som ved IVF behandling
    - Eggene fryses

## Kvalitetsregister Q-IVF Sverige – eggfrys 2017

Figur 23 Antal cykler med egen äggfrys. Offentlig/privat.



Alle eggfrys – inkludert utenlandske kvinner



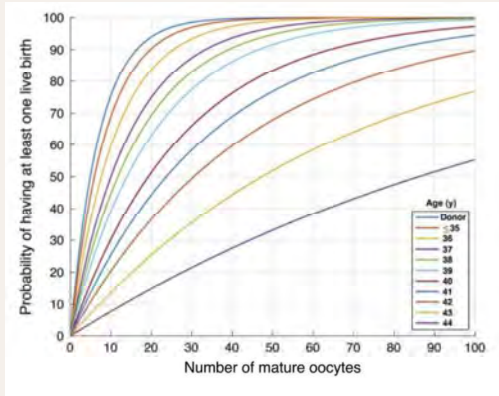
## Hvor effektiv er eggfrys?

- Ingen garanti for egne "biologiske" barn
- Avhenger av alderen ved nedfrysning av egg
- Overlevelse ved tining: 80-95%
  - Egg fra yngre kvinner overlever i større grad
- Mange egg er en fordel: 15-20 nedfryste egg

43

LIVIO

## Hvor mange egg bør fryses ned for å lykkes senere?



Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients

44 R.H. Goldman, C. Racowsky, L.V. Farland, S. Mumme, L. Ribustello, J.H. Fox  
Human Reproduction, Volume 32, Issue 4, 1 April 2017, Pages 853-859.

LIVIO

## Hvor trygt er eggfrys?

- > 2 000 barn er født i verden etter eggfrysing/tining
- Er som andre barn

- «Egen-donasjon»
- Kanskje færre trenger egg-donasjon??

45

LIVIO

## Fertilitetskirurgi

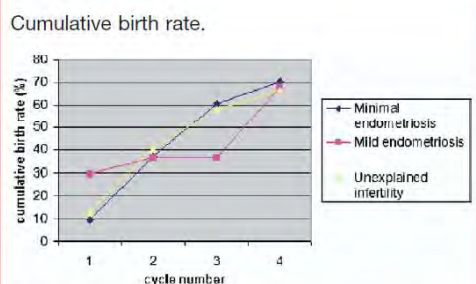
- Polypper?
- Myomer?
- Uterine misdannelser?
- Endometriose?
- «Niche» etter tidligere sectio?

46

LIVIO

## Minimal/mild endometriose - etter kirurgi

No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination



Werbroeck. COH and IUI are effective in endometriosis. Fertil Steril 2006.

47

VIO

## Moderate til alvorlig endometriose



Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology

- Ingen kontrollerte studier sammenlikner utfall etter kirurgi eller uten kirurgi

### Konklusjon:

- Begrenset evidens for kirurgi → Operativ laparoskopi kan vurderes
  - Ovarial reserve!!
- Infertile kvinner: anbefales ikke å benytte GnRH-analoger etter kirurgi

48

LIVIO

# Kirurgi før ART for endometriomer og dyp endometriosis

- Cochrane - randomiserte studier – 312 women
  - Ingen evidens for effekt på reproduktive utfall
  - Anbefaler RCT'er om behandling av endometriomer

Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology (Review)

- Anbefalinger:
  - Kirurgisk eksisjon av dype endometrioselesjoner før ART er ikke en etablert behandling

Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology



# Kirurgisk behandling før ART

- Tarm kirurgi før IVF?
  - Risiko for postoperative komplikasjoner som infeksjon
  - Andre postoperative problemer (1:10)
    - Anastomose problem, rektovaginale fistler, denervasjon av blære/tarm

“Until the results of adequately designed and conducted RCTs are available, colorectal surgery with the sole intent of improving the reproductive performance of infertile patients with intestinal endometriosis should be performed exclusively within research settings and by highly experienced surgeons.”

Vercellini et al., 2018 Hum an Reprod - Opinion

# Pregnancy outcome after ART

- ART

Endometriosis' stage?

Table 3. Cumulative results of IVF in endometriosis and tubal infertility from the ASRM/SART registry 2010-2013.

No. of started cycles	Endometriosis 14 201	Tubal infertility 24 741	p-value
Cancellation rate			
<35 years	5.9% (556/9010)	5.6% (643/11 482)	<0.001
35-37 years	9.4% (304/3248)	8.3% (526/6337)	0.08
38-40 years	12.4% (270/2183)	10.9% (552/5066)	0.67
≥41 years	16.2% (123/761)	15.3% (335/2183)	0.59
No. of embryos transferred			
<35 years	2.0 (14657/7454)	1.9 (20627/10 839)	<0.01
35-37 years	2.2 (6347/2944)	2.1 (12376/5811)	0.50
38-40 years	3.1 (4949/1573)	2.6 (11565/4504)	<0.001
≥41 years	3.1 (1962/638)	2.9 (5424/1848)	0.21
Live pregnancy rate per cycle			
<35 years	41.0% (3281/8010)	40.2% (4618/11 482)	0.30
35-37 years	31.4% (1019/3248)	32.6% (2069/6337)	0.21
38-40 years	22.9% (500/2182)	23.1% (1171/5066)	0.85
≥41 years	10.9% (83/761)	11.1% (242/2183)	0.89

SART, Society for Assisted Reproductive Technology

From review by Tanbo 2017 AOGS

# Systematic review and meta-analysis by Harb et al, 2013, BJOG – Live birth rate

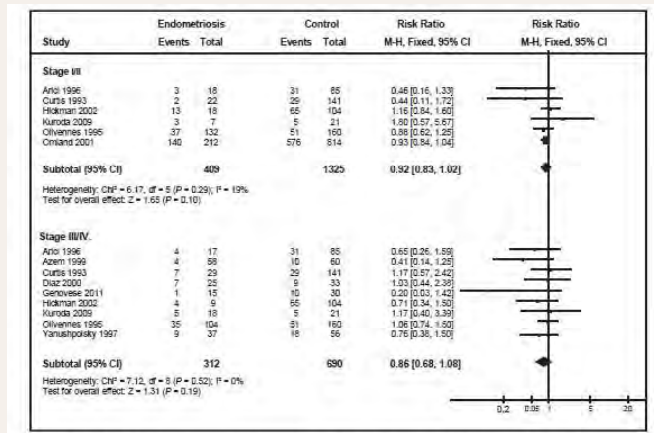


Figure 5. Forest plot of studies of endometriosis versus control in women undergoing IVF has been found to be the outcome of live birth rate.

# Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF

human reproduction update

Vol.21, No.4 pp. 486-499, 2015

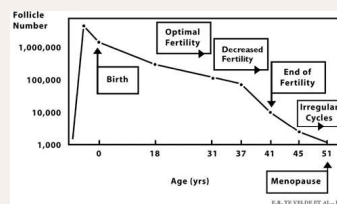
Edgardo Somigliana<sup>1,2</sup>, Laura Benaglia<sup>1</sup>, Alessio Paffoni<sup>1</sup>, Andrea Busnelli<sup>1,2</sup>, Paola Vigano<sup>3</sup>, and Paolo Vercellini<sup>1,2</sup>

Table IV Summary of the evidence on the risks of conservative management of ovarian endometriomas prior to IVF.

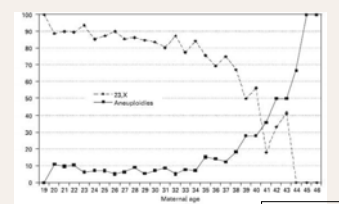
Item	Theoretical relevance	Demonstrated clinical relevance	Effect of prophylactic surgery
Ovarian responsiveness	++	-	Detrimental
Oocytes competence	++	-	Ineffective
Technical difficulties	+	-	Doubtful
Endometrioma rupture	+	-	Effective
Injury to adjacent organs	++	-	Doubtful
Infection of the endometrioma	++	+	Effective
Follicular fluid contamination with the endometrioma content	+	+/-	Effective
Progression of endometriosis	++	-	Effective
Pregnancy complications	++	+/-	Doubtful
Oculta malignancy missed	+++	-	Effective
Cancer development after IVF	+++	+	Effective

A judgment is given for the theoretical relevance and for the evidence-based relevance ('demonstrated clinical relevance') for the different points separately. The different issues are judged in a semi-quantitative manner.  
A judgment is also given for the potential preventive effects of surgery (effective, doubtful, ineffective or even detrimental).

# Viktigste faktor for at fertilitetsbehandling er vellykket er kvinnens ALDER



(te Velde et al, Mol Cell Endocrinol 1998)



Pellestor et al, Cytogenet Genome Res, 2005

Fig. 1. Rate of haploidy and the global incidence of aneuploidy according to maternal age in a sample of 1,307 human oocyte II karyotypes

**Mannlig infertilitet – årsaker, utredning og behandling**

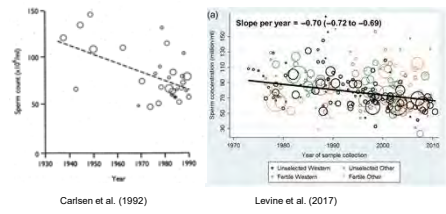
Trine B. Haugen  
Reproduktiv helse hos menn

Infertilitet - fra diagnose til behandling  
8. oktober 2020



OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNKENSLETTET

**Er sædkvaliteten fallende?**



Carlsen et al. (1992)

Levine et al. (2017)

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNKENSLETTET

**Insidensen av testikkelkreft øker i den vestlige verden, og Norge er på verdenstoppen. Hvorfor?**

Testikkel  
Insidens: ASR (W) alder 0-85+

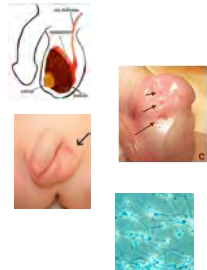


OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNKENSLETTET

NORSK ANB Association of Testis Cancer Registry (21.10.2018)

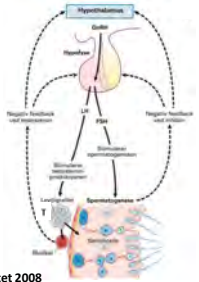
**Testikulært dysgenesisyndrom**

- Testikkelkreft ↑
- Hypospadi ↑ ?
- Kryptorkisme ↑ ?
- Sædkvalitet ↓ ?



OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNKENSLETTET

**Hypotalamus-hypofyse-gonade-akse**

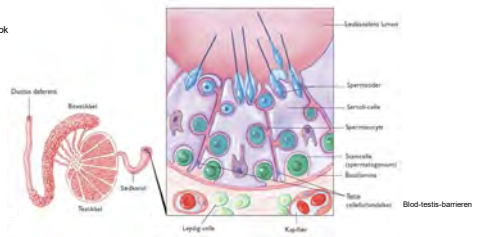


Tidsskriftet 2008

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNKENSLETTET

**Testis**

OUS eHåndbok



Lengdesnitt av testikkel, tversnitt av sædkanalen

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNKENSLETTET

## Spermatogenesis

Spermatogenesis (incl. spermiogenesis) **74 dager**

Spermiogenesis **10 dager** (temperatur-sensitiv)

Modning i epididymis ca **1 uke**

Sykdom og medikamenter kan påvirke sæd kvaliteten, og feber særlig de siste 3 ukene

Ved avvikende prøvesvar - ny prøve etter 3 mnd

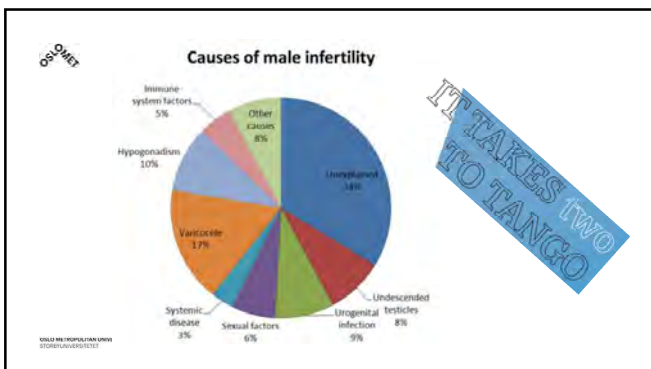
OSU/OMH  
GOLD MEDISISKALE UNIVERSITET  
STORSTRANDS UNIVERSITET

## Infertilitet

- 15-20% av par i den vestlige verden
- Omtrentlig, varierer med kilde
- Mannlig faktor 40%
- Kvinnelig faktor 40%
- Idiopatisk 20%

- Samlet fruktbarhetstall (SFT) 1,53 barn per kvinne (2019, SSB)

OSU/OMH  
GOLD MEDISKALE UNIVERSITET  
STORSTRANDS UNIVERSITET



## Symptoms

- Problems with sexual function — for example, difficulty with ejaculation or small volumes of fluid ejaculated, reduced sexual desire, or difficulty maintaining an erection (erectile dysfunction)
- Pain, swelling or a lump in the testicle area
- Recurrent respiratory infections
- Inability to smell
- Abnormal breast growth (gynecomastia)
- Decreased facial or body hair or other signs of a chromosomal or hormonal abnormality
- A lower than normal sperm count (fewer than 15 million sperm per milliliter of semen or a total sperm count of less than 39 million per ejaculate)

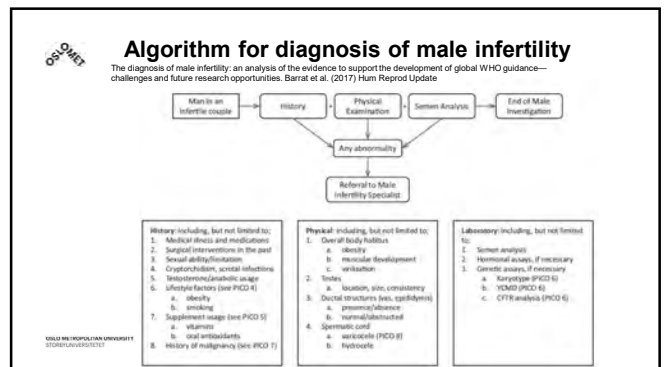
MAYO CLINIC  
OSU/OMH  
GOLD MEDISKALE UNIVERSITET  
STORSTRANDS UNIVERSITET

## Infertility: Practical Clinical Issues for Routine Investigation of the Male Partner

Alberto Ferlin, Carlo Foresta J Clin Med. 2020;6:1644

Major Risk Factors	Minor Risk Factors
Cryptorchidism	
Testicular hypotrophy	
Testicular cancer	Environmental and/or occupational exposure
Known genetic factors (e.g., karyotype anomalies, cystic fibrosis, thalassemia)	Aging
Varicocele	Cigarette smoking
Testicular trauma	Alcohol and substances of abuse
Reproductive tract infections	Obesity
Testicular torsion	Ornithal heat stress
Iatrogenic causes (pelvic and inguinal surgery, chemotherapy, radiotherapy, medications)	Repeated abortion
Systemic diseases and/or endocrine diseases (e.g., diabetes mellitus, renal diseases, hepatic disease)	Testicular microthrombosis
Anabolic steroid use	Family history for infertility and repeated abortions
Pubertal disorders	
Infertility with previous partners	

OSU/OMH  
GOLD MEDISKALE UNIVERSITET  
STORSTRANDS UNIVERSITET





**Physical examination**

<b>General physical examination</b>	Height, weight, body mass index, waist circumference Muscle and fat distribution
<b>Genital examination</b>	Penis (overall anatomy, curvature, plaque, urethral meatus, condylomas, glans inflammation) Testes (location, volume by Prader orchidometer, consistency, nodules, hydrocele) Epididymes and vas deferens (presence, calibre, cysts, pain at palpation) Palpable varicocele, Valsalva manoeuvre Cryoscrotalita
<b>Secondary sex characteristics</b>	Distribution of pubic hair General hair growth and distribution Body proportion
<b>Digital rectal examination</b>	Prostate (volume, nodules, pain)

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORSTUNINGSTILTELSE

Ferlin and Foresta 2020

Significance of hormonal levels in infertile men with quantitative and/or qualitative semen alterations. FSH: follicle stimulating hormone, LH: luteinizing hormone, MAOI: male accessory gland infection.

FSH	LH	Testosterone	Interpretation	Example of Aetiology
			Post-testicular forms	Absence/obstruction of vas deferens, retrograde ejaculation
Normal	Normal	Normal	Mild primary testicular forms: unilateral pathologies, mild bilateral pathologies	Varicocele, orchidectomy, systemic diseases, lifestyle
			Qualitative sperm alterations	MAOI, antisperma antibodies
High	High	Low-normal	Primary testicular forms (spermatogenesis and Leydig cell damage)	Klinefelter syndrome, chemoradiotherapy
High	Normal	Normal	Primary testicular forms (only spermatogenesis is damaged)	Y chromosome microdeletions, cryptorchidism
Low	Low	Low	Pre-testicular (central, hypothalamic-pituitary) forms	Congenital and acquired hypogonadotropic hypogonadism
Low	Low	High	Pre-testicular (central, hypothalamic-pituitary) forms	Anabolic steroid use
High	High	High	Mixed forms	Androgen resistance (androgen receptor mutation)
Low	Normal	Normal	Low FSH	FSH gene mutation

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORSTUNINGSTILTELSE

Ferlin and Foresta 2020

**Arsaker til mannlig hypogonadotrop hypogonadisme**

**Anatomiske**

- Hypotalamiske svulster
- Hypotalamisk infiltrasjon, f.eks. sarkoidose og hemokromatose
- Hypofysære svulster
- Hypofyseinfarkt
- Hodeskade
- Stråleterapi

**Funksjonelle**

- Systemisk sykdom
- Vekttap?
- Ekstrem fysisk aktivitet?
- Tidligere misbruk av anabole steroider

**Hovedbudskap**

- Hypogonadotrop hypogonadisme er en sjelden årsak til mannlig infertilitet
- Tilstanden medfører testikkelsvikt sekundært til redusert eller manglende gonadotropinsekresjon
- Injeksjonsbehandling med gonadotropiner kan initiere spermieproduksjonen

**Normal variant**

- Forsinket pubertet

**Genetiske og idiopatiske**

- Idiopatisk hypogonadotrop hypogonadisme (IHH)
- Kallmanns syndrom (anosmi/hyposmi)
- Voksen debut av hypogonadotrop hypogonadisme
- Mutasjon av gonadotropinfrigjørende hormonreseptor

**Syndromer (sjeldne)**

- Kongenitt adrenal hypoplasi (mutasjon i DAX-1-genet)
- Prader-Willis syndrom
- Laurence-Moon-Biedls syndrom

Inklusjon av spermatogenese ved hypogonadotrop hypogonadisme  
Oidreid NB, Tanbo T. Tidsskriftet 2008

**Verdens helseorganisasjon – standardisering**

- Siden 1980 – retningslinjer for hvordan sædanalysen skal gjennomføres

**WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen**  
Fifth edition

Authors:  
World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research

**Publication details**

Number of pages: 287  
Publication date: 2018  
Languages: Chinese, English, German, Italian, Japanese, Portuguese, Russian, Turkish  
Price: CHF 50.00 / US\$ 60.00 - Developing countries: CHF 35.00  
ISBN: 978 92 4 154778 9

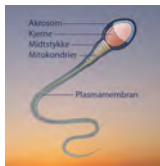
OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORSTUNINGSTILTELSE

**Sædprøven – sædvariabler**

- 2/3 fra sædblæreene, 1/3 fra prostata, noen få % fra epididymis, testis og bulbourethrale kjertler
- Ejakulasjonen sekvensiell
  - Hoveddelen av spermier og prostatasekret
  - Få tall spermier i sekret fra sædblæreene
- Standard sædvariabler
  - Volum, konsentrasjon, antall
  - Motilitet
  - Morfologi
  - Vitalitet




**Spermien**



Illustrasjon: Jørgen Abelsen

- Morfologi
  - normal/abnormal
  - hodefeil (head defects)
  - nakke-/midtstykkefeil (neck and midpiece defects)
  - halefeil (principal piece defects)
  - store cytoplasmarester (excess residual cytoplasm)
  - teratozoospermia index
- Motilitet
  - Motile
    - Progressive
      - Raskt progressive
      - Langsomt progressive
    - Non-progressive
  - Immotile

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORSTUNINGSTILTELSE

**OMIET** **Nomenclature WHO**

**normozoospermia** total number (or concentration) of spermatozoa, and percentages of progressively motile and morphologically normal spermatozoa, equal to or above the lower reference limits

- azoospermia** - no spermatozoa in the ejaculate
  - obstructive azoospermia (OA)*, *non-obstructive azoospermia (NOA)*,
- oligozoospermia** - total number (or concentration) of spermatozoa below the lower reference limit
- asthenozoospermia** - percentage of progressively motile spermatozoa below the lower reference limit
- teratozoospermia** - percentage of morphologically normal spermatozoa below the lower reference limit
- oligoastheno-teratozoospermia (OAT)** - total number (or concentration) of spermatozoa, and percentages of both progressively motile and morphologically normal spermatozoa, below the lower reference limits


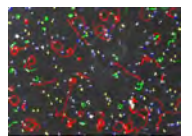
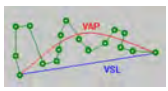
Other

- aspermia** - no apparent ejaculate; **cryptozoospermia** - spermatozoa absent from fresh preparations but observed in a centrifuged pellet; **necrozoospermia** - low percentage of live, and high percentage of immotile, spermatozoa in the ejaculate

**OMIET**

**Andre tester**

- DNA-skade**
- Analysér av sædvæsken
- Test på spermies funksjon
- Computer-styrte analyser**
- Manglende standardisering


GULL MEDISINISKE UNIVERSITET  
STORSTRANDVEI 101

**OMIET** **Antispermieantistoffer**

- IgA og IgG
- IgA størst klinisk betydning
- Kan redusere spermienes evne til å trengte gjennom sekretet i livmormunnen
- Kan hemme fertiliseringen av egget
- Kan skyldes betennelse

WHO

- motile spermatozoa with bound particles/beads %  $\geq 50$



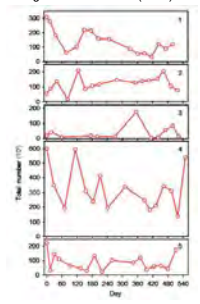
GULL MEDISINISKE UNIVERSITET  
STORSTRANDVEI 101

**OMIET**

WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen (2010)

**Variasjoner hos samme mann**

- Abstinens tid
- Føber
- Tid før analyse
- Medisiner
- Alder
- Og andre faktorer.....



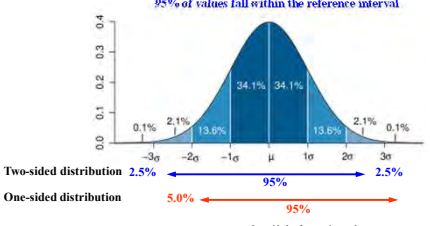
GULL MEDISINISKE UNIVERSITET  
STORSTRANDVEI 101

Data courtesy of Schering Plough and Bayer Schering Pharma AG

**OMIET**

**Reference distribution and intervals**

95% of values fall within the reference interval



Two-sided distribution 2.5% 95% 2.5%

One-sided distribution 5.0% 95%

Two-sided reference intervals  
e.g. clinical chemistry  
strict regulation of serum levels  
hypo- and hyper-glycaemia are abnormal  
Reference limits are  
2.5th PC (LRL) and 97.5th PC (URL)  
2.5% fathers below the LRL

One-sided reference intervals  
e.g. urinary excretion studies, also semen?  
no strict regulation semen composition  
one side clinically irrelevant  
(Too many good sperm won't cause infertility)  
Reference limit is 5th percentile  
5% fathers below the LRL

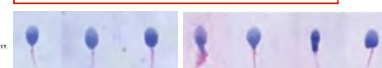
GULL MEDISINISKE UNIVERSITET  
STORSTRANDVEI 101

**OMIET**

World Health Organization reference values for human semen characteristics. Cooper et al. (2010) Hum Reprod Update

Norske menn (Haugen et al. 2006)

WHO edition year	2 1987	3 1992	4 1999	5 2010	
Semen vol. (ml)	2.0	2.0	2.0	1.5	1.7
Sperm conc. (M/ml)	20	20	20	15	11
Total numbers (M)	40	40	40	39	
Progr. motility (%)	50	50	50	32	33
Vitality (%)	50	75	75	58	
<b>Normal forms (%)</b>	<b>50</b>	<b>30</b>	<b>-</b>	<b>4</b>	<b>3</b>



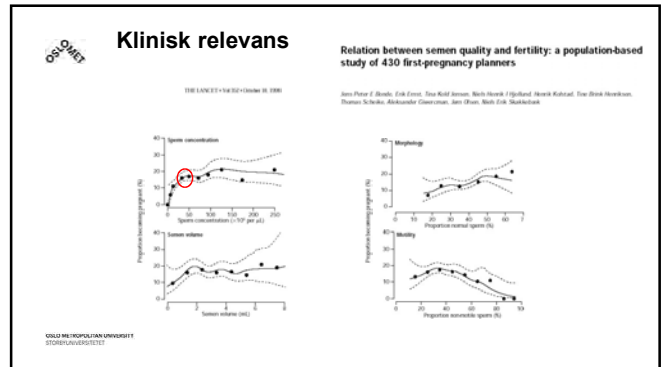
GULL MEDISINISKE UNIVERSITET  
STORSTRANDVEI 101

**WHO 2010**

Other consensus threshold values	
pH	≥7.2
Peroxidase-positive leukocytes (10 <sup>6</sup> per ml)	<1.0
MAR test (motile spermatozoa with bound particles, %)	<50
Immunobead test (motile spermatozoa with bound beads, %)	<50
Seminal zinc (μmol/ejaculate)	≥2.4
Seminal fructose (μmol/ejaculate)	≥13
Seminal neutral glucosidase (mU/ejaculate)	≥20

**Referanseområdene er basert på fertile menn, kan ikke klassifisere en mann som infertil**

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNKJØNVEI 121



**Sædkvalitet – fertilitet**

Association between semen parameters and chance of fatherhood - a long-term follow-up study. Malm G, Rylander L, Giwercman A, Haugen TB. (2019) Andrology

The results indicate that sperm progressive motility, sperm concentration, and DFI are associated with **fatherhood** during a longer time period, with **sperm motility being most consistent**.

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNKJØNVEI 121

**Sædkvalitet – ‘arvet og ervervet’  
Hva påvirker sædkvaliteten?**

**Menns livsstil**  
(varierende kunnskapsgrunnlag)

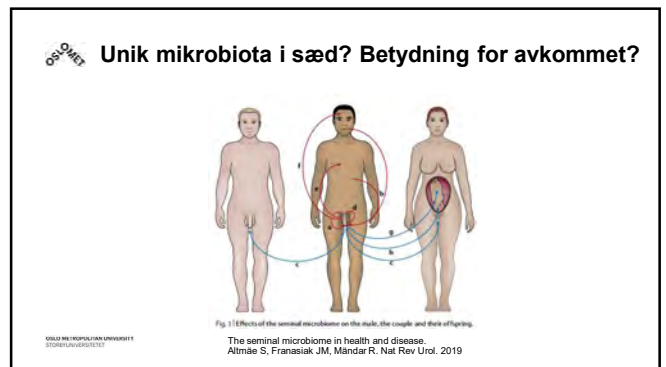
- Overvekt
- Diett
- Røyking, inkl. marijuana
- Søvn mønstre
- Stress
- Fysisk aktivitet

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNKJØNVEI 121

**Infeksjoner i urogenitalsystemet**

- Spermatogenesis, modne spermier og de akessoriske kjertlenes sekresjon kan påvirkes av infeksjoner forårsaket av bla. *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Ureaplasma urealyticum* og arter av *Staphylococcus*, *Mycoplasma* og *Enterococcus*.
- Seksuelle overførbare virus er påvist i sæd, f eks humant immunsviktvirus (HIV), cytomegalovirus (CMV), humant papillomavirus (HPV), herpes simplex-virus (HSV), humant herpesvirus (HHV), Epstein-Barr-virus (EBV) og hepatitt B-virus (HBV). Kliniske implikasjoner for fertilitet er uklare, men en sammenheng med infertilitet eller subfertilitet er vist for paramyxovirus, HSV, HPV og HIV-1.

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNKJØNVEI 121







**Genetiske årsaker til mannlig infertilitet (Ørstavik KA, Tidsskriftet 2008)**

**Tabell 1** Forekomst av de vanligste genetiske årsaker til mannlig infertilitet (1)

Genetisk årsak	Fenotype	Prevalens (%)
<b>Kromosomfeil</b>	<b>Azoospermi-normospermi</b>	<b>2-10</b>
<b>Klinefelters syndrom</b>	<b>Azoospermi</b>	<b>5-10</b>
	<b>Oligospermi</b>	<b>2-5</b>
<b>Robertsoske translokasjoner</b>	<b>Azoospermi-oligospermi</b>	<b>0,5-1,0</b>
<b>Resiproke translokasjoner</b>	<b>Azoospermi-oligospermi</b>	<b>0,5-1,0</b>
<b>Y-kromosomdelesjoner</b>	<b>Azoospermi-oligospermi</b>	<b>5-10</b>
<b>Enkeltgenmutasjoner</b>		
<b>CFTR</b>	<b>Obstruktiv azoospermi</b>	<b>60-70</b>
<b>Androgenreseptor</b>	<b>Azoospermi-oligospermi</b>	<b>2-3</b>

**Hovedbudskap**

- Genetiske årsaker til mannlig infertilitet finnes hos ca. 15 % av infertile menn
- De hyppigste årsaker er Klinefelters syndrom og mikrodelsjoner av AZFc subtype på Y-kromosomet
- Behandling av mannlig infertilitet med spermbeholdning betyr lite for overføring av infertilitet til neste generasjon

**European Association of Urology Guidelines 2018**

5.2.5 Summary of evidence and recommendations for genetic disorders in male infertility

**Summary of evidence**

In men with spermatogenic damage there is a higher prevalence of chromosome abnormalities, reaching the highest frequency in NOA men.

AZF deletions are clear-cut causes of spermatogenic impairments with diagnostic and prognostic value for TESE.

AZF deletions will be transmitted to the son.

gr/gr deletion has been confirmed as a significant risk factor for impaired sperm production, whereas further evidence of the prognostic significance of gr/gr and development of a testicular germ cell tumour is needed.


OSLO METROPOLITAN UNIVERSITY STORSTRAKSTREET

**Male Infertility - European Association of Urology Guidelines 2018**

Recommendations	Strength rating
Obtain standard karyotype analysis in all men with damaged spermatogenesis (spermatozoa < 10 million/mL) for diagnostic purposes.	Strong
Provide genetic counselling in all couples with a genetic abnormality found on clinical or genetic investigation and in patients who carry a (potential) inheritable disease.	Strong
For all men with Klinefelter's syndrome, provide long-term endocrine follow-up and appropriate medical treatment, if necessary.	Strong
Do not test for microdeletions in men with obstructive azoospermia (OA) since spermatogenesis should be normal.	Strong
Inform men with Yq microdeletion and their partners who wish to proceed with intracytoplasmic sperm injection (ICSI) that microdeletions will be passed to sons, but not to daughters.	Strong
In men with structural abnormalities of the vas deferens (unilateral or bilateral absence with no renal agenesis), test the man and his partner for cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations.	Strong

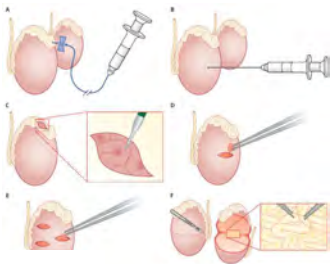
**Behandling**

- Ikke-hormonell/livsstil
  - Mangelfull evidens
- Hormonell
  - Kirurgisk
  - Assistert befruktning
- ICSI
  - TESA
  - TESE
  - PESA
  - Mikro-TESE
  - Kryopreservering



OSLO METROPOLITAN UNIVERSITY STORSTRAKSTREET

**Surgical sperm retrieval procedures** Tournaye et al. 2017



- Percutaneous epididymal sperm aspiration
- Testicular fine needle aspiration
- Microsurgical epididymal sperm aspiration
- Testicular biopsy for testicular sperm extraction
- Testicular sperm extraction
- Microdissection testicular sperm extraction

**EAU guidelines 2018**

Recommendations	Hypogonadism	Strength rating
Provide testosterone replacement therapy for symptomatic patients with primary and secondary hypogonadism who are not considering parenthood.		Strong
In men with hypogonadotropic hypogonadism, induce spermatogenesis by an effective drug therapy (human chorionic gonadotrophin, human menopausal gonadotropins, recombinant follicle-stimulating hormone, highly purified FSH).		Strong
Do not use testosterone replacement for the treatment of male infertility.		Strong
Recommendations	Varicocele	Strength rating
Treat varicoceles in adolescents with ipsilateral reduction in testicular volume and evidence of progressive testicular dysfunction.		Weak
Do not treat varicoceles in infertile men who have normal semen analysis and in men with a subclinical varicocele.		Strong
Treat men with a clinical varicocele, oligozoospermia and otherwise unexplained infertility in the couple.		Weak
Recommendation	Accessory gland infections	Strength rating
Instruct patients with epididymitis that is known or suspected to be caused by <i>N. gonorrhoeae</i> or <i>C. trachomatis</i> to advise their sexual partners for evaluation and treatment.		Strong

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITY STORSTRAKSTREET

**EAU guidelines 2018**

Recommendations	Obstructive azoospermia	Strength rating
	Perform microsurgical vasovasostomy or tubulovasostomy for azoospermia caused by vasal or epididymal obstruction.	Strong
	Use sperm retrieval techniques, such as microsurgical epididymal sperm aspiration, testicular sperm extraction and percutaneous epididymal sperm aspiration only when facilities for cryostorage are available.	Strong
Recommendations	Cryptorchidism	Strength rating
	Do not use hormonal treatment of cryptorchidism in adults.	Strong
Recommendations	Idiopathic male infertility	Strength rating
	Provide medical treatment for male infertility in patients with of hypogonadotropic hypogonadism.	Strong
	No clear recommendation can be made for treatment of patients with idiopathic infertility using gonadotropins, anti-oestrogens, and antioxidants.	Strong

ORLO MEDICISPOLSKAN UNIVERSITET  
STORSTRÅKSGÅTAN 17

**EAU 2020**

	Fertilisation method
Male Factor Infertility	
Sperms derived from men with azoospermia	ICSI mandatory
Severe OAT	ICSI highly recommended
Moderate OAT	IVF and ICSI equally effective
Isolated teratozoospermia	IVF and ICSI equally effective
Absolute asthenozoospermia	ICSI mandatory
Globozoospermia	ICSI mandatory
Anti-sperm antibodies	IVF and ICSI equally effective
Sperm DNA fragmentation	ICSI recommended

ORLO MEDICISPOLSKAN UNIVERSITET  
STORSTRÅKSGÅTAN 17

**Utvalgte referanser**

- The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—challenges and future research opportunities. Barrat et al. Hum Reprod Update. 2017;23:660-80
- Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. Tournaye H., Krausz C., Oates R.D. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:544-53
- Concepts in diagnosis and therapy for male reproductive impairment. Tournaye H., Krausz C., Oates R.D. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:554-64
- The European Association of Urology (EAU) Guidelines Panel on Male Infertility <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/> (2018); <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/#9> (2020)
- Infertility: Practical Clinical Issues for Routine Investigation of the Male Partner. Alberto Ferlin, Carlo Foresta J Clin Med. 2020;6:1644

ORLO MEDICISPOLSKAN UNIVERSITET  
STORSTRÅKSGÅTAN 17

# Hormonstimulering, Preparater, Regimer.

Hannah NiBhriain Russell  
Gynekolog  
Livio IVF-klinikken Oslo

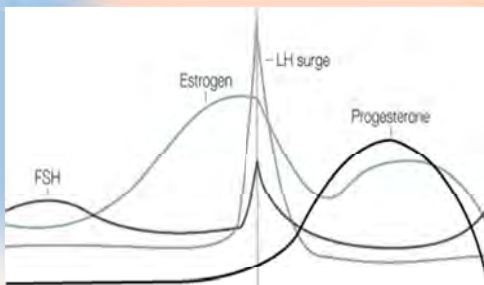
LIVIO

## Interessekonflikter

- Ingen

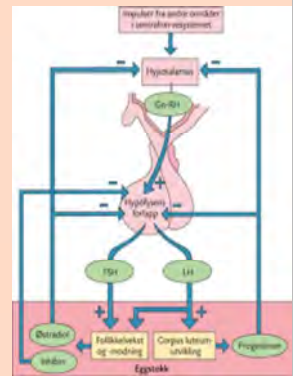


## Menstruasjonssyklus



## Hypothalamus-Hypofyse-gonade akse

- GnRH (gonadotropin releasing hormone) Utskilles fra hypothalamus: Stimulerer hypofysen til å produsere Gonadotropiner Follikelstimulerende hormon (FSH) & Luteiniserende Hormon (LH).
- FSH & LH stimulerer vekst & modning av follikler.
- FSH reseptorene i Granulosaceller i follikel i ovarie øker og østradiolstigning fører til negativ feedback til hypofysen og signal at en follikel har blitt Dominant.
- LH reseptorene i thecaceller-androgener & progesteron produksjon



## Det som skal beskrives...

- **Hormon Stimulering av ovariene**
  - For å planlegge coitus/inseminasjon
  - +- ovulasjon Induksjon og lutealfasestøtte. letrozol/clomifencitrat/lav dose FSH
- **Inseminasjon (ISM/AID/AIH)**
- **Controlled Ovarian Hyperstimulation (COH)** med FSH
  - **IVF/ICSI:** Standard/naturlig/duostim +- donor gametes
- **Frozen Embryo Replacement FER:** Tining i naturlig syklus og hormonelt substituert syklus for oppbygning av slimhinnen.



.....Og preparatene som brukes

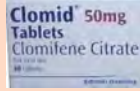
## Hjelp med å oppnå ovulasjon

- Anovulasjon; PCOS, overordnet svikt- tidligere spiseforstyrrelse.
- Trenger evt primolut/provera i 8-10 dager for å få mens.
- Letrozol (femar) 2,5-5 mg syklusdag 3-7.
- Clomifencitrat (clomid/pergotime) 50mg syklusdag 5-9.
- Lav dose FSH sprøyter daglig. 37,5-75IU, kan økes.
- **OBS: ultralyd (UL) dag (8)-12 for å se etter antall follikler.**
- Ovitrelle kan gis når follikel ca19mm.
- Endometrium helst >7mm.
- Timet samleie (eller inseminasjon).
- Luteal støtte med progesteron.

Clomid, the gateway drug. Next thing you know ... you're poppin' Estrace and shootin up Progesterone.



# Preparater



**Clomifencitrat/CC/Klomifen/Clomid** tilhører en gruppe legemidler som kalles antiøstrogener; binder seg til østrogen reseptorer.. øker FSH og LH.

-Tynt endometrium, større risiko for flere follikler & flerlunger.

**Tamoxifen:** antiøstrogen- Blokkerer østrogen reseptorer i hypofyse & hypothalamus men ikke i endometriet. Øker FSH-modning av flere follikler, øker Ø2-ovuasjon flere egg.

**Letrozole (femar):** aromatasehemmere

Øker FSH-modning av flere follikler, øker østradiol-

Tykk endometriet og ovuasjon kun 1-2 egg!

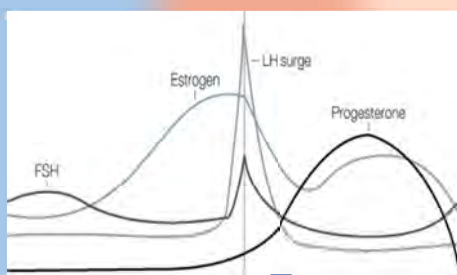
Kontraindisert: graviditet/ amming.

**PCO pasienter: Metformin?**.... ovulasjon? vekt kontroll? mindre overstimulering? reduserer hepatisk glukose produksjon. stimulerer insulin mediert glukose opptak av lever og skjelettmuskel. Gastro bivirkninger (trapp opp gradvis fra 500mgx1-500mgx3)

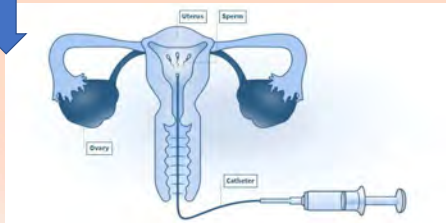


# Inseminasjon AIH/AID

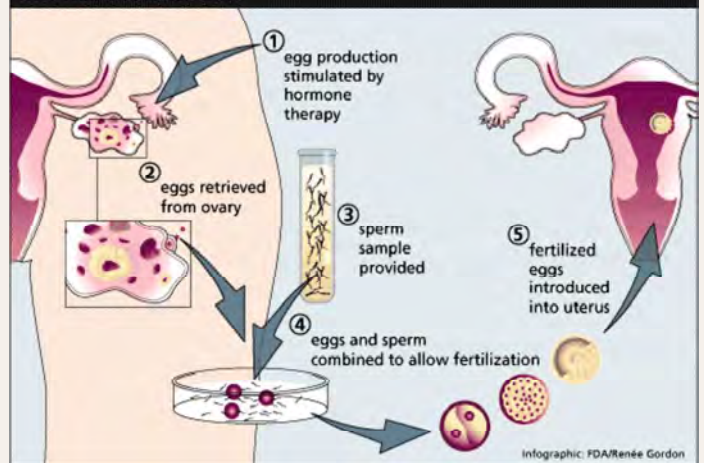
- Artificial Insemination by «Husband» /Donor (AIH/AID)
- IUI: Intrauterin Inseminasjon (ISM)
- Naturlig syklus
  - +hcg
  - letrozol/CC + hcg
  - FSH + hcg.
- UL ca sd 10 (avh syklus lengden)
- LH testing urin hjemme fra sd 10
- ISM når follikkel klar til hcg eller +LH test
- OBS: informasjon & avbryte ved flere follikler
- x 3-6 ISM før man vurderer IVF?



ovulasjons «vinduet»

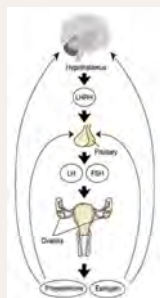


## In Vitro Fertilization



## Oversikt IVF

1. **Stimulering av follikkel-modning**
  - Gonadotropiner
2. **Hindre spontan LH-topp og ovulasjon**
  - GnRH-agonist (nedregulering)
  - GnRH-antagonist
3. **Egg modning-ovuasjon**
  - hCG (evt. GnRH-agonist)
4. **Egguttak**
  - smertestillende
5. **Luteal støtte**
  - progesterone
6. **Embryo transfer & Frys (evt)**



## Hormonstimulering og follikkel modning i ovariene ved assistert befruktning

- COH = Controlled Ovarian Hyperstimulation
- **Mål: Oppnå et optimalt antall oocytter & minimum ett godt embryo**

- Hva er et optimalt antall oocytter?
- Forventninger relativ til den individuelle pasient.

- Ideelt: å kunne fryse overtallige embryo
- Unngå overstimulering





# Stimulering med Gonadotropiner

## Hvor mye?

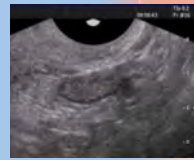


Dose avhengig av respons forventet utfra :

- AFC (antral follikkel antall)
- Hormonverdier, inkl AMH
- Tidligere respons på stimulering
- BMI

Individuell behandling & færre OHSS

Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020



Hva for hvem? Individualisere ...  
Hvor mange oocytter ønsker vi?



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

# FSH preparater: injeksjoner

- Rekombinant / human urin derived
  - Bemfola follitropin alpha
  - Gonal F follitropin alpha
  - Rekovellet follitropin delta
- Urinbasert
  - Menopur
  - (Fostimon)

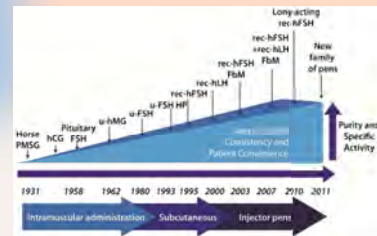


Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

# FSH preparater (2)

uFSH=urinderivert FSH

- (H)P= (highly) purified (urofollitropin:fostimon)
- HMG= human menopausal gonadotropin, urin ekstrakt med FSH + LH 1:1 (menopur)



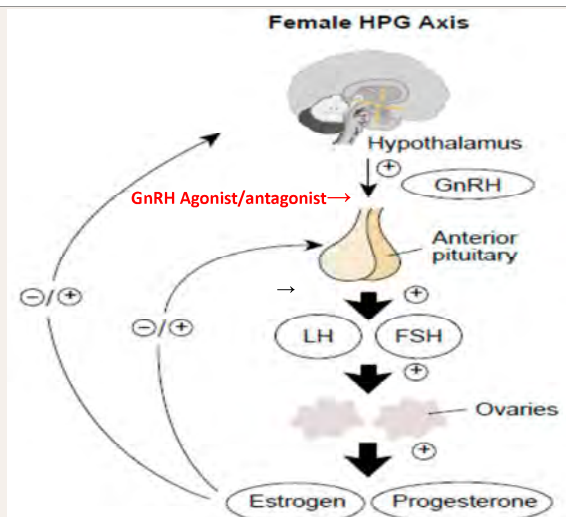
Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

# Hindre spontan LH-topp & ovulasjon

- GnRH-agonist (nedregulering/ lang protokoll)  
nesespray: Nafarelin (Synarela)/Buserelin (suprecur)
- GnRH-antagonist (kort protokoll)  
injeksjon: Ganirelix (fyremadel)/Cetrorelix (cetrotide)

- Bindes til reseptorer i hypofysen og blokkerer naturlig GnRH
- Begge gir like bra graviditetssjanser!

Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020



18

Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

LIVIO

## GnRH-agonist – nespray/lang protokoll

### Ulemper:

- initial «flare up» med cystedannelse
- lang behandlingstid
- nedregulering - klimakteriske plager – hodepine, psykisk

### Fordeler:

- bedre logistikk muligheter



19

Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

LIVIO

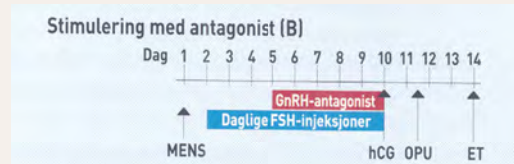
## GnRH-antagonist – Kort protokoll

### Ulemper:

- mindre fleksibel start
- mer sprøyter

### Fordeler:

- kortere behandlingstid
- færre subjektive plager
- Lavere risiko for overstimulering.



20

Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

LIVIO

## Egg modning-ovulasjon

- Eggløsnings sprøyte: HCG
- ovitrelle
- Alternativt: GnRH agonist
- gonapeptyl eller synarela

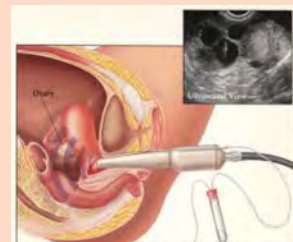
*Dual trigger for eggmodning? - Kun med antagonist, gis samtidig med ovulasjon induksjon.*

Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020



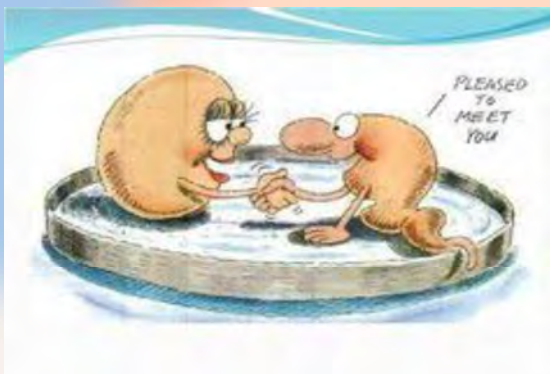
## Oocyt/egguttak aspirasjon/egguthenting

Bedøvelse/ smertestillende po/sc/iv  
Avslappende preparater  
+/- anti-emetika



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

## Fertilisering med IVF eller ICSI



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020



## IVF/ICSI -Blastocyst dyrkning-Timelapse



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

# Embryo Transfer



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

# Lutealfase støtte med progesteron

- Mottakelig endometrium nødvendig for implantasjon
- Vaginalt: bra opptak (kan også gis sc/im/oralt)

Crinone (applikator+gel)

Cyclogest (Vagitorium)

Lutinus (applikator+vaginal tablett)

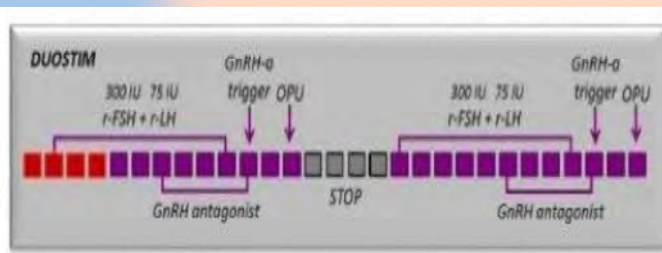
Utrogestan (vaginalkapsel)

1-3 ganger daglig avhengig av preparatet/ behandling.



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

**Duostim...**for å maksimere antall oocytter fra 1 syklus med både follikulær og luteal fase stimulasjon



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

# Lavdose stim protokoll, Naturlig IVF

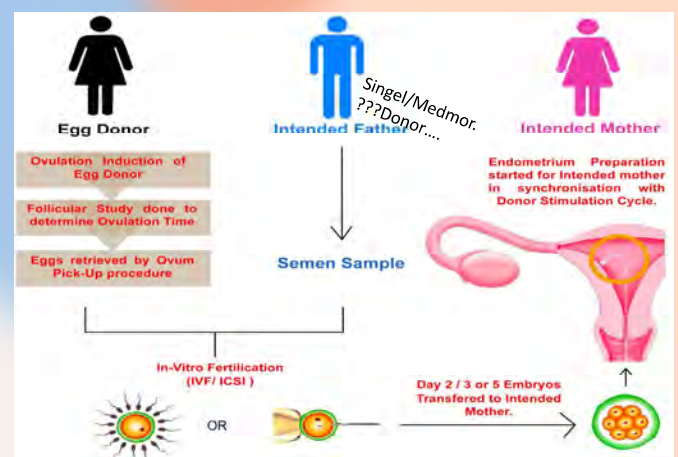
For hvem?

- Lav respondere som ikke rekrutterer flere follikler selv med høye doser.
- Høye respondere med markert risiko for OHSS.
- Ikke egnet til hormonbehandling.
- Pasienter som ikke vill ha embryo-frys.
- Pasienter som vil begrense antall befruktede egg av etiske/religiøse årsaker.

Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

# FER – frozen embryo replacement- med moderne tekniker - Like bra som fersk (NEJM 2018)

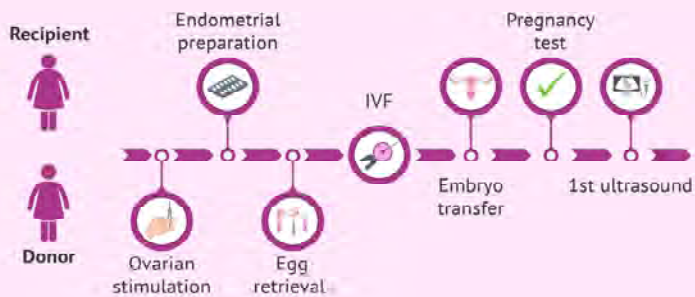
- Naturlig syklus
  - Økt helgearbeid, lite fleksibel. Ulyd Ca d10, LH tester.
- Modifisert syklus
  - Naturlig syklus med egglosningsprøyte når follikel passe stor.
- Stimulert syklus
  - Letrozol, klomifen, lavdose stim sprøyter med gonadotropiner.
- Oppbygd syklus - Helsinki protokoll
  - Østrogen daglig (progynova po/estradiol plaster).
  - Ulyd ca d10: Endometrium >7mm? Ingen ovarial aktivitet?
  - Progesteron for å bygge opp endometriet.
  - Unngår helgearbeid og ET dato kan styres.
  - Kvinnen må ta medisiner i 10 uker og noen får bivirkninger.



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020



## ...Egg /embryo donasjon



### Oocyt frys...

COH, ovulasjon induksjon, egguttak, frys.

31


Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

LIVIO

**Box 2: Fertility interventions offered by UK centres**

*Add-ons (n=27)*

- Ovarian reserve test/ anti-müllerian hormone and estradiol follicle count
- Thyroid antibodies
- Assisted hatching
- Blastocyst culture
- Sperm DNA test
- Hysteroscopy
- Time lapse embryo imaging (including Primo vision and Embryoscope)
- Endometrial scratching
- Adherence compounds (Embryogline)
- Endometrial receptivity array (ERA)
- Anti-Vira
- Oral antioxidant treatment
- Dumyrinocock embryo transfer
- Preimplantation genetic screening (PGS V1)
- Preimplantation genetic screening (PGS V2) array comparative genomic hybridisation
- Preimplantation genetic diagnosis (PGD)
- Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening (PGD-A)
- Cytokine testing (Th1, Th2) and treatment
- Autoimmunity to the HCG receptor
- Intraidid infusion
- Embryogen
- Oxid therapy
- Aspikin
- Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI)
- Surgical sperm retrieval
- Artificial oocyte activation
- SpermSlow



BMJ/2016;355:g295 doi: 10.1136/bmj.g295

**Av de 27 add-ons sett på, kun 4 med mulig effekt.. men indikasjon for videre undersøkelse!**

**Lack of evidence for interventions offered in UK fertility centres**  
**Carl Heneghan and colleagues call for better quality evidence to help people seeking assisted reproduction make informed choices**

Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

## Tilleggs Preparater ..

### Antikoagulanter ved koagulopati?

Heparin (Fragmin) sc 2500-5000 IE,  
Acetylsalisyl (albyl E) 75-150mg

### Kortikosteroider (prednisolon) 2,5-5mg..mer?

Bruk uten immunsykdom tvilsom. Indikasjon for videre undersøkelser hos pasienter med immunetiologi med RCT

**Myo-Inositol** insulin sensitising agent-har også blitt undersøkt. Forbedre oocyt kvalitet og graviditer?

- DHEA (dihydroepiandostrendion)
- GH (Veksthormon)
- Antioxidant-coenzym Q10
- Immunterapi & m.m.....

Ingen fikk grønt lys til standard bruk



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

## ... husk å gi god pasient informasjon & Støtte underveis.



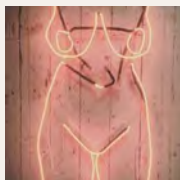
34

Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

LIVIO

## Viktig...

- **Individuell** behandlingsplan
  - skreddersyd for pasienten/paret.
  - kommunikasjon/ psykisk aspektet.
- Mål: IVF **uten overstimulering**:
  - Kort protokoll/antagonist
  - Forsiktig stimulering
- Unngå embryo transfer i forsk syklus ved tegn til risiko for OHSS
- Totalfrys etter agonist trigger.
- Bare **ett embryo (eSET)**
  - Også ved kryo!
- ett foster → ett frisk barn om gangen
- IVF mye mer **brukervennlig** nå..
  - kort protokoll, naturlig syklus..
- Finnes mye spennende utvikling men obs..evidens!



35

Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020

LIVIO

## Tusen Takk for oppmerksomheten



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2020



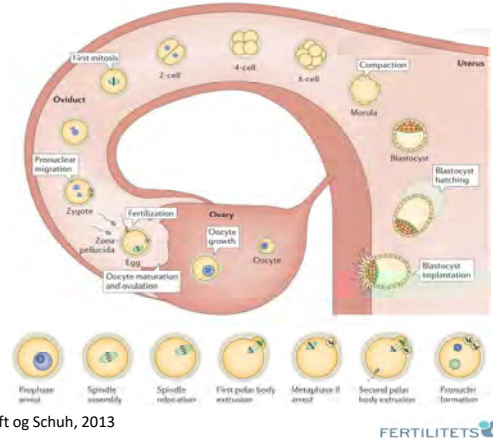
# Assistert befruktning i laboratoriet

Mette Haug Stensen  
PhD  
Senior klinisk embryolog  
Laboratoriesjef



FERTILITETSSENTERET

## Naturlig oocyt – og embryoutvikling

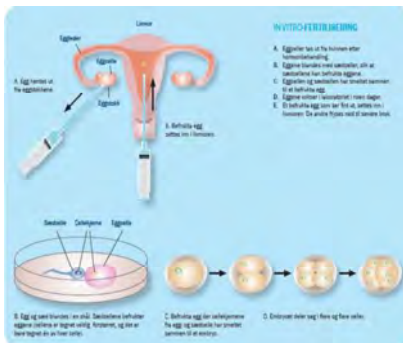


Clift og Schuh, 2013

FERTILITETSSENTERET

## Hva skjer i laboratoriet ved en behandling?

- Dag 0: sædanalyse, sædpreparering, egguttak (ovum pick up = OPU), inseminering (IVF/ICSI)
- Dag 1: bedømmelse av befruktning
- Dag 2 – 5: vurdering av embryokvalitet og utvelgelse av embryo til tilbakesetting av livmor (embryotransfer)
- Dag 2 – 5: Embryotransfer (ET) - tilbakeføring
- Dag 0 – 6: Kryopreservering (frys) av egg (oocytter), embryo, morula, blastocyster

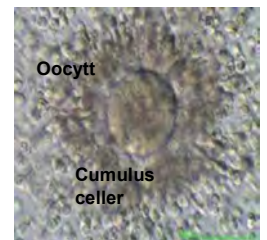


Bioteknologirådet

FERTILITETSSENTERET

## DAG 0: Egguthenting/OPU (ovum pick up)

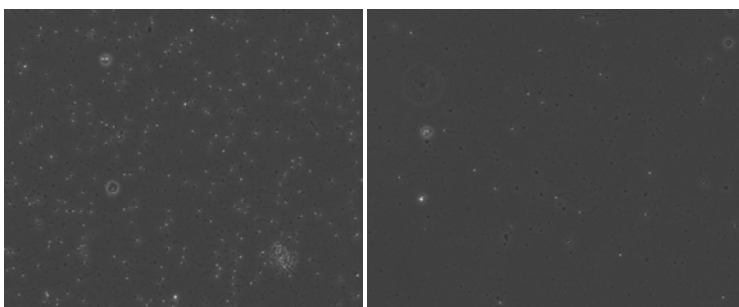
- Uthenting av follikkelvæske med oocytter
- Oocytter med granulosa cumulusceller rundt (fysisk beskyttelse, vekstfaktorer, hormoner, næringsstoffer, aminosyrer)
- Modne oocytter for å fertiliseres



Ca 100 µm

FERTILITETSSENTERET

## DAG 0: SÆDANALYSE



IVF?

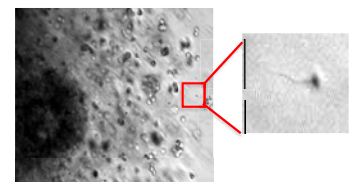
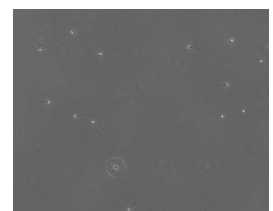
ICSI?

- Analyserer konsentrasjon og motilitet
- Evt andre faktorer av betydning

FERTILITETSSENTERET

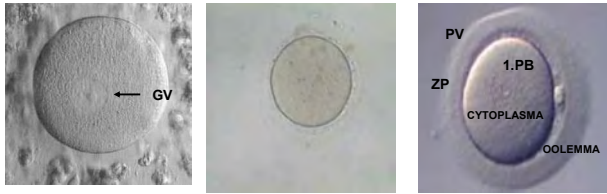
## DAG 0: SÆDPREPARERING – IVF/ICSI

- Avgjør befruktningsmåte: IVF/ICSI
- Preparerer sædprøver med bevegelige spermier (swim up/gradient)
- IVF: 50 000 – 100 000 preparerte spermier til hvert egg i fertiliseringsmedium



FERTILITETSSENTERET

## Dag 0: Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI)



GV = germinal vesikkel

MI = metafase I

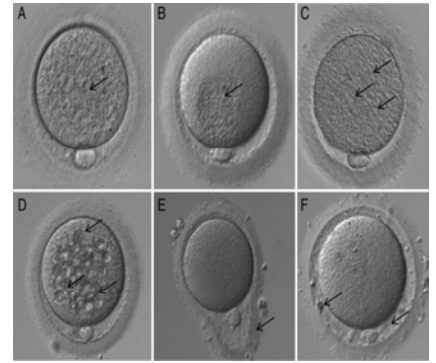
MII = metafase II

ZP = Zona Pellucida

- Denudering (fjerning av granulosa cumulusceller)
- Vurdering av modenhet

## Dag 0: OOCYTTKVALITET

- Oocyt unormalt stor størrelse
- 1. pollegeme
- Cytoplasma
- Zona pellucida
- Perivitellin-rommet
- Avvikende data – ikke enighet om god/dårlig kvalitet og embryoutvikling (Rienzi et al., 2010)
- Inne i cytoplasma viktigst?



Rienzi et al, 2010

## DAG 0: ICSI - PROSEDYRE

### • Modne egg (MII)

gjennomgått reduksjonsdeling (første runde meiose)

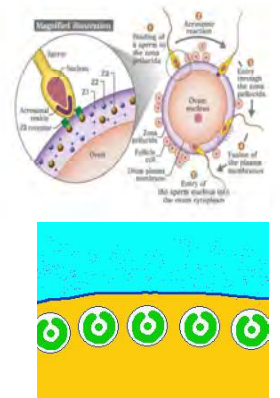
- Injiseres med en spermie



## DAG 1: FERTILISERING (BEFRUKTNING)

### IVF:

- Flere proteiner i zona pellucida involvert
- Endringer i intracellulært  $Ca^{2+}$  i oocytten – fullfører siste runde meiose
- Frigjøring av kortikale granuler rett under zona pellucida
- Indusert av  $Ca^{2+}$
- Hindrer polyspermi ved endringer i zona pellucida (blir hard)
- Spermiekjernen går inn i oocytten og utvikles til mannlig pronucleus (forkjerne)



## DAG 1: FERTILISERING

- Kontrollerer for fertilisering 16 – 19 timer etter inseminering/mikroinjeksjon
- Gjennomsnittlig 60 -70% av oocytene



Ikke fertilisert  
0 pronuclei = PN, 1PB



Fertilisert = zygote  
2PN, 2PB

## DAG 1: UNORMAL FERTILISERING



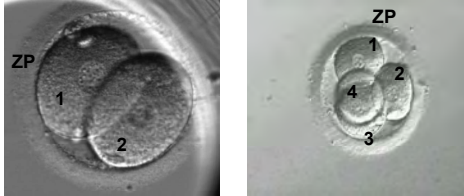
1PN, 2PB



3 PN, 2PB

## DAG 1/DAG 2: EMBRYOUTVIKLING

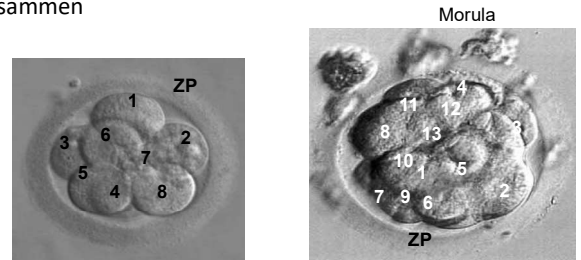
- Early cleavage 25 – 27 timer (ICSI) og 27 – 29 timer (IVF) etter inseminering/mikroinjeksjon: 2 celler (blastomerer) – økt graviditets – og implantasjonsrate, lavere kromosomfeil (Sakkas, et al., 1998; Lundin et al., 2001)
- Dag 2: 44 – 48 timer etter inseminering: 2 – 6 celler; 4 celler foretrekkes – høyere implantasjonsrate (Ziebe et al., 1997)



FERTILITETSSENTERET

## DAG 3/DAG 4: EMBRYOUTVIKLING

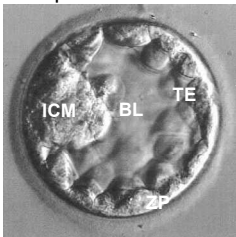
- Dag 3: 64 – 72 timer etter inseminering: 4 – 10 celler; 8 celler foretrekkes - early morula? (Racowsky et al., 2011)
- Dag 4: morula: ≈ 16 celler. Kompaksjon: tight junctions og desmosomer holder cellene tett sammen



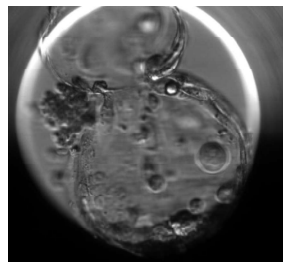
FERTILITETSSENTERET

## Dag 5 - 6: EMBRYOUTVIKLING

- Dag 5 - 6: Blastocyst; fra 32- 100 celler, inner cell mass (foster), trophectoderm (placenta) og blastocoel (væskefylt rom), tynn zona pellucida



ICM = inner cell mass  
TE = trophectoderm  
BL = blastocoel

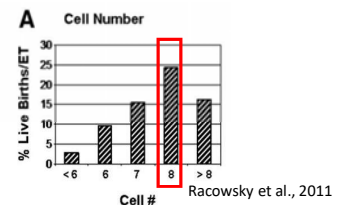
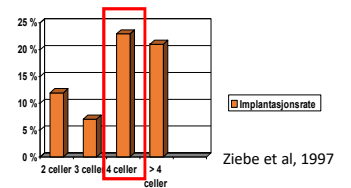


- Hatching (klekking): trophectodermcellene kommer ut av Zona Pellucida

FERTILITETSSENTERET

## EMBRYOMORFOLOGI – delingshastighet

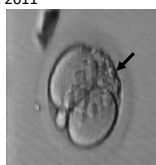
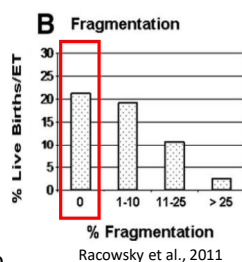
- Dag 1: early cleavage(?)
- Dag 2: 4 celler
- Dag 3: 8 celler
- Synkronisert deling – (2,4,8,16....)
- Dag 4: morula
- Dag 5: blastocyst/ekspandert blastocyst
- Dag 6 blastocyst/ekspandert blastocyst - FRYS



FERTILITETSSENTERET

## EMBRYOMORFOLOGI - fragmentering

- Korrelerer med kromosomfeil (Plachot et al., 1987; Pellestor et al., 1994; Munnè og Cohen, 1998)
- Korrelerer negativt med graviditets- og implantasjonsrater (Ziebe et al., 1997)
- Kan inneholde kromosomer (Chavez, et al., 2012)
- Svært ofte sett i humane embryo
- Kan endres gjennom embryoutviklingen
- Stort fragment eller blastomer?



FERTILITETSSENTERET

## BLASTOCYSTMORFOLOGI

- Størrelse (ekspandert) (blastocoel)
- Inner cell mass (ICM): antall celler og kompaksjon
- Trophectoderm (TE): struktur og antall celler, Zona Pellucida: tynn
- Tidligere embryoutvikling også viktig; hurtig deling – oftere kromosomfeil (Kroener et al., 2015)

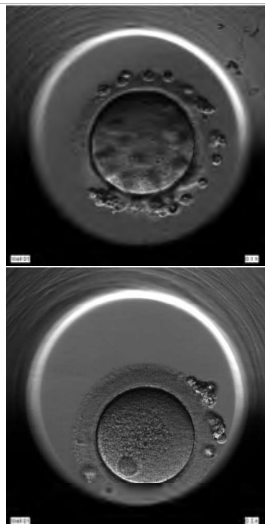


FERTILITETSSENTERET



## Time-lapse

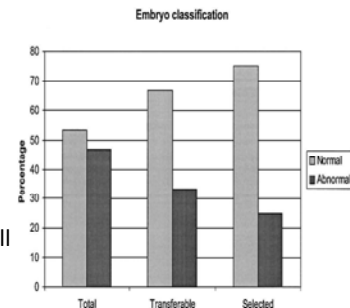
- Integrert mikroskop i en inkubator
- Observerer dynamiske prosesser
- Morfokinetikk = morfologi + time-lapse
- Unormale delinger (1→3, 2→5), reverserte delinger (Rubio et al., 2012)
- Ikke nok bevis for å velge time-lapse inkubator over "vanlig inkubator" (Armstrong et al., 2015; Cochrane)
- Kunstig intelligens?



FERTILITETSSENTERET

## SELEKSJON AV EMBRYO

- Velger embryo(et) med størst sannsynlighet for graviditet
- Viktigste parameter:
  1. Embryo: antall celler, etterfulgt av fragmenteringsgrad og størrelse på blastomefer
  2. Blastocyst: ekspanderingsgrad, inner cell mass, trophektoderm
- Øker sannsynligheten for å sette tilbake et normalt embryo

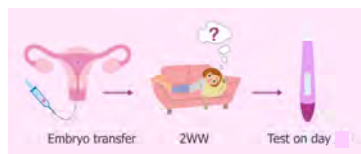


Ziebe et al., 2003

FERTILITETSSENTERET

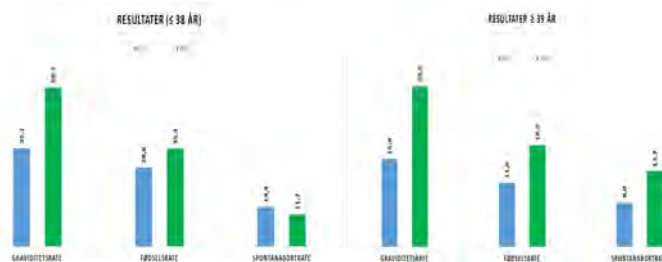
## DAG 2-5: EMBRYOTRANSFER

- Embryoet/blastocysten legges i skål med medium
- Sugers opp i et kateter vha sprøyte
- Sprøytes inn i livmoren - ultralydguidet
- Kateteret sjekkes etterpå!
- Graviditetstest + ultralyd



FERTILITETSSENTERET

## Resultater ART



FERTILITETSSENTERET

## Utfordringer på lab - TEAM

- Nok antall spermier til ICSI? (PESA/TESA)
- IVF eller ICSI?
- Dyrkning til dag 2/dag 3/ dag 4/ dag 5?
- Single embryo transfer eller dobbel embryo transfer?
- Fryse ned embryo? Hvilken dag?



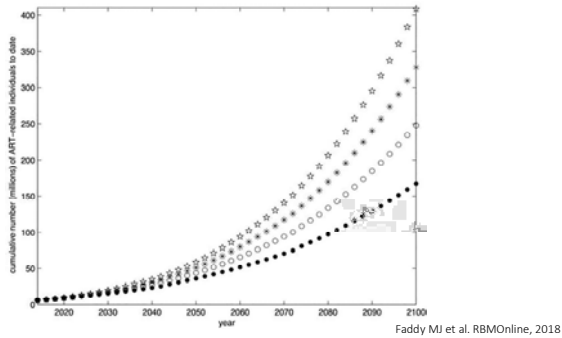
FERTILITETSSENTERET

## ART: fortid-nåtid-fremtiden 1978-2020 - ?

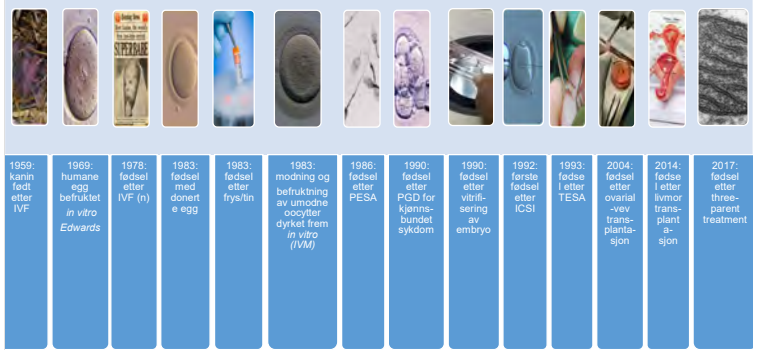


FERTILITETSSENTERET

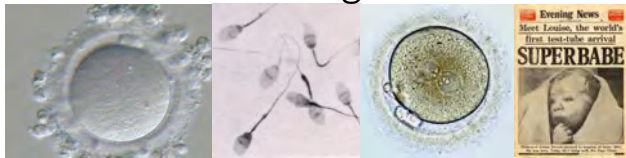
Framtiden:  
2100: 400 millioner barn kan ha blitt til etter ART  
(assisted reproductive technologies)  
3% av verdens populasjon



## Historien om ART



## Fortid – største bragder



**1968** – *In vitro* fertilisering av humane oocytter  
Edwards RG et al. Nature; 1969

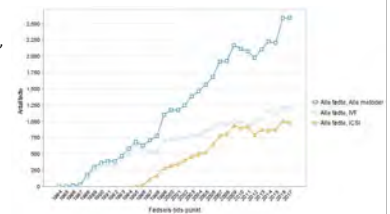
**1973** – Transfer av human zygote  
De Kretzer D et al. Lancet 1973

**1978** – Første IVF fødsel – Louise Brown  
Steptoe PC & Edwards RG, Lancet 1978

**1983** - første fødsel med donerte oocytter (Australia) (tillatt i Norge fra 1. januar 2021)

## Største bragder -ICSI

- Utvikling av ICSI til bruk ved redusert sædkvalitet
- **1992**: første fødsel
- **1996**: første norske fødsel
- 10 av 1000 barn født i verden vha ICSI (Nyboe Andersen, 2008)
- 58,9% av alle ART behandlinger i 2004 i verden (Nyboe Andersen, 2008)
- 2017: 981 barn født i Norge (44,8% av ART) (MFR)



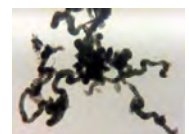
## Største bragder – frys av overtallige embryo

- Frys (kryopreservering) av overtallige embryo
- 1983: første fødsel etter frys/tin
- Fryseprosessen: frysemedium inn som hindrer isdannelse, lagres i strå i flytende nitrogen (-196°C) eller nitrogendamp
- Oocytter/embryo/morula/blastocyster kan lagres til kvinnen fyller 46 år (jfr Bioteknologiloven, endret 2020)
- Tineprosessen: frysemedium ut, væske fra mediumet inn i cellene
- Minst 50% av et embryos blastomerer (celler) må overleve
- Times til livmorlimhinnen – embryotransfer
- Vitrifisering!
- Lagring av oocytter for ikke-medisinske årsaker (2020)



## Største bragder – PESA/TESA

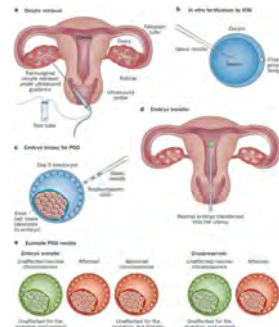
- 1986: første barn født etter PESA
- 1993: første barn født etter TESA
- Ingen spermier i ejakulatet (azoospermi/retrograd/sterilisert)
- TESA = testikulær sperm aspirasjon
- PESA = percutanøs epidymal sperm aspirasjon
- Moser/kutter opp tråder av vev med spermier
- Bevegelige eller ikke-bevegelige spermier
- ICSI





## Nåtid – største bragder PGD (Preimplantasjons genetisk diagnostikk)

- **1990:** første barn født etter PGD for kjønnsbundet sykdom
- FØR embryoet settes tilbake
- Alvorlig genetiske sykdommer med stor fare for overføring til eventuelle barn
- Maternelle og paternelle sykdommer
- Vevstype – stamcelle donor for søsken med alvorlig, arvelig sykdom
- Blastomerer eller trofektoderm-celler
- Mosaikker
- Biopsi – genetisk analyse – seleksjon og transfer uaffektet embryo/blastocyst
- Preimplantasjons genetisk screening (PGS) er forbudt i Norge
- Tidligere PGD-nemd (endret 2020)
- Next Generation Sequencing/microarray



## Største bragder - nedfrysing av eggstokkvev

- Fertilitetsbevarende behandling
- Kreft hos fertile kvinner
- Barnekreft
- Benigne sykdommer (sickle cell anemi, thalassemi, aplastic anemi, benign eggstokksvulster)



- >50% sannsynlighet for infertilitet
- Gode sjanser for friskmelding etter avsluttet kreftbehandling
- Lovlig i Norge siden 2004

## Største bragder - autotransplantasjon av eggstokkvev



2004: Første barn født i verden  
(Donnez J. et al. Lancet, 2004)

Ca. 100 barn født i verden

2 barn født i Norge fram til 2015

(Eggstokkvevet frosset i 2005 & 2006)  
(Tanbo et al. 2015)

Rapport: Nasjonal behandlingstjeneste for fertilitetsbevarende behandling med autologt ovarialvev (2019)

Prosedyre/Region	HV	HS	HM	NN	utland
Nedfrysing av eggstokkvev	4	4	2	0	0
Autotransplantasjon av vev	0	3	2	0	1
Nedfrysing av egg/embryo	9	37	0	3	0

### Strategier for bruk av kryopreservert eggstokkvev

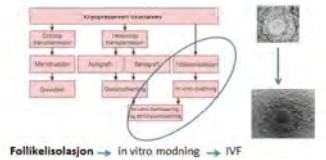


Ortotop: transplantasjon - ovariet → Naturlig graviditet eller IVF  
Heterotop: transplantasjon - abdomen, brystområde, arm, mus → IVF  
Follikelisasjon = in vitro modning → IVF



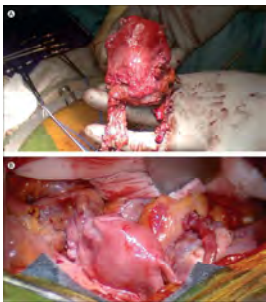
2004

### Follikelisasjon & in vitro eggmodning



Follikelisasjon → in vitro modning → IVF

## Støste bragder - livmortransplantasjon



3D UL- bilde graviditets uke18



det nyfødte barnet, 2014

«One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation»

Ca 60 transplantasjoner i verden – minst 15 barn født

M. Brännström et al., The Lancet, 2015  
M. Brännström et al., Fertility & Sterility, 2016

## Største bragder – mitokondriedonasjon



5. Januar 2017

This is the first known use of pronuclear transfer, an experimental IVF technique, to produce a baby

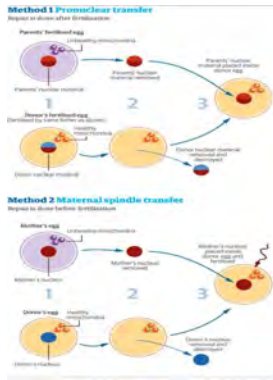
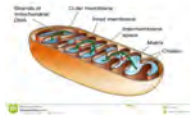
This is the world's first baby born with a new "3 parent" technique



Nadiya Clinic for Reproductive Medicine, Ukraina  
Valery Zukin

- Tre-person baby (three-parent-treatment)
- Barnet arver gener fra «to mødre» og en far
- Tanken er å forhindre at mitokondrielle sykdommer blir overført fra «mor 1» til barnet

## Største bragder - mitokondriedonasjon



- Har sine egne gener – 37 stk (0.001% av arvematerialet)
- Arves fra moren
- Feil i mitokondrie-DNA kan føre til sykdom hos barn

Doctors given approval for UK's first 'three-person babies'

BBC News 2.februar 2018

## Største bragder – mitokondriedonasjon

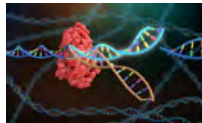
- Sykdommer forårsaket av feil i mitokondriegenet
- Hjerne, hjerte, lever, muskler (organer som bruker mye energi)  
Leigh's syndrom (CNS)  
Barth syndrome (multi-system disorder)
- Forbindes også til mer vanlige medisinske problemer slik som:  
Parkinsons  
Døvhets  
Sviktende syn  
Epilepsi  
Diabetes



- Bioteknologiloven endret fra 2020 – Norge vil tilby dette på sikt

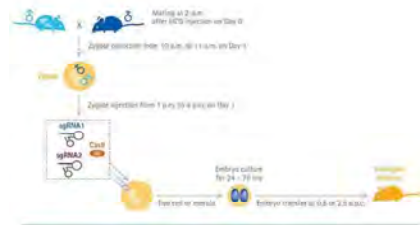
## Fremtiden? Eksperimentell/ utprøvende behandling/forskning Genredigering (CRISPR)

- CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)
- Oppkalt etter en type DNA-sekvens som først ble observert i bakterier
- Metoden brukes til å endre DNA ved å benytte seg av et enzym (Cas9) som kutter et spesifikt sted på DNA.
- Metoden kan også brukes til å fjerne eller sette inn DNA



## Genredigering på kjønnsceller og embryoer

- Med CRISPR-teknologien har man for første gang muligheten til å endre gener også i kjønnsceller, egg eller sædcelle, befructede egg og embryoer
  - Genredigering av genet for Duchennes muskeldystrofi i museembryo førte til friske musunger



nature.com

NEWS  
24 JANUARY 2018

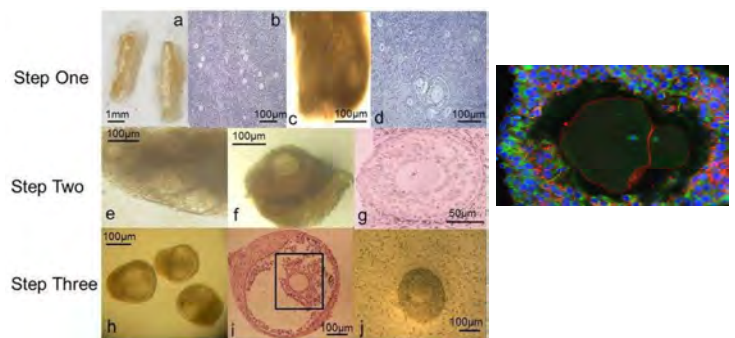
First monkeys cloned with technique that made Dolly the sheep



Monkey/Donor cell	SNP1710	SNP2012	SNP2121
Donor monkey 1	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 2	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 3	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 4	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 5	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 6	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 7	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 8	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 9	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 10	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 11	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 12	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 13	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 14	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 15	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 16	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 17	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 18	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 19	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 20	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 21	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 22	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 23	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 24	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 25	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 26	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 27	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 28	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 29	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 30	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 31	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 32	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 33	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 34	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 35	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 36	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 37	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 38	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 39	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 40	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 41	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 42	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 43	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 44	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 45	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 46	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 47	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 48	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 49	TTT	TTT	TTT
Donor monkey 50	TTT	TTT	TTT

etikk?

## Modning av oocytter fra ovarialvev



- Trinn 1: Umodne humane egg i eggstokkvev begynner å utvikle seg i kultur.
- Trinn 2: Egg mer enn doblet i størrelse.
- Trinn 3: Egg og cumulus/granulosaceller utvikles videre.

M.McLaughlin et al. Mol. Hum. Reprod. 2018



# Komplikasjoner ved assistert befruktning

Infertilitet - fra diagnose til behandling  
Torsdag 8. oktober Oslo

Marte Myhre Reigstad  
Oslo Universitetssykehus

## Komplikasjoner ved assistert befruktning (ART)

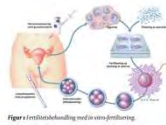
Tidlige komplikasjoner

Sene komplikasjoner



## Tidlige komplikasjoner

Ovarial hyperstimuleringsyndrom (OHSS)  
Blødninger / infeksjoner  
Tromboser  
Torsjon av ovarier  
Svangerskap etter assistert befruktning



## Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

- Økt vaskulær permeabilitet.
- hCG obligat
- Økte nivåer av vaskulær endothelial growth factor (VEGF) og VEGF receptor-2 mRNA.
- Genvarianter av FSH reseptoren?
- Forekomst: 1,4% per syklus, og 2,3% per pasient (Klemetti, 2005, Finland)

## Klassifisering OHSS

- Tidlig vs sen OHSS
- Mild OHSS
- Moderat OHSS
- Alvorlig OHSS
- Kritisk OHSS
- (Manthur 2007)

## Tidlig vs sen OHSS

### Tidlig OHSS

- Innen 9 dager etter hCG for ovulasjonsinduksjon og skyldes kraftig stimulering
- Mildt forløp, går raskt tilbake

### Sen OHSS

- Skyldes endogen hCG-sekresjon fra tidlig svangerskap
- Alvorlig og protraisert forløp



## OHSS Klassifisering – I

(Manthur 2007)

### Mild OHSS

- Utspilt abdomen, milde magesmerter
- Ovarier < 8 cm i diameter

### Moderat OHSS

- Ascites, moderate magesmerter, kvalme/oppkast
- Ovarier 8 – 12 cm i diameter

## OHSS Klassifisering – II

### Alvorlig OHSS

- Klinisk ascites, oliguri, hemokonsentrasjon, hypoproteinemi
- Ovarier vanligvis > 12 cm

### Kritisk OHSS

- Spent ascites eller betydelig hydrothorax, oliguri/anuri
- Hct > 55, Hvite > 25000
- Tromboembolisme/ARDS/DIC/Blødning fra ovarier

## Diagnostikk - OHSS

- Økt bukomfang
- Ødemer
- Dyspne
- Nedsatt urinproduksjon
- Trombose (større risiko dersom graviditet)

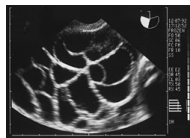


## Diagnostikk - OHSS

- BT/puls/temp/RF
- Vekt
- Grad av ødemer
- Lab Hb, EVF, hvite, trombocytter, leverfunksjonsprøver, kreatinin, albumin, elektrolytter
- Vaginal ultralyd, størrrelse av ovarier
- UL abdomen - ascites
- Rtg Thorax/DVT utredning

## Behandling OHSS

1. «Freeze all»
2. Symptomatisk behandling
3. Tromboseprofylakse
4. Dopamin agonister?
5. Avbryte forsøk?



## Forebygging

1. Identifisere risikopasienter
  - a. PCOS
  - b. Høyt antall antrafollikler/høyt AMH nivå
  - c. Mange egg ved egguttak
  - d. Alder (<30)
  - e. Vekt
  - f. Tidligere OHSS
  - g. Graviditet
2. Forsiktig dosering av gonadotropiner



## Behandling OHSS

- Poliklinisk behandling
  - 85%?
  - Kontroll hver 2. – 3. dag avhengig av symptomer
- Behandling
  - Smertebehandling (IKKE NSAIDS)
  - Væskeinntak styres etter tørste (per os)
  - Lett aktivitet
  - Monitorerer vekt, bukomfang, TVUL, Lab



## Behandling OHSS

- Innleggelse hvis:
  - Klinisk ascites
  - Alvorlig hemokonsentrasjon (>45?)
  - Organpåvirkning
- Behandling
  - Tappe ascites/dren
  - Evt drenasje av pleuravæske / Ekko-cor ved dyspnoe
  - Korreksjon av elektrolytter og evt kolloider
  - Tromboseprofylakse (LMH) < uke 13. (Obs senere i svangerskap)



## Komplikasjoner etter OPU



### Blødninger etter OPU

Legges inn til observasjon: kontroll ultralyd/Hb  
Ekspektant behandling, sjelden aktuelt med laparoskopi

### Infeksjon etter OPU

Endometriopunksjon  
IBD pasienter  
Bekkenadheranser (f eks etter PID)  
Antibiotikaprofylakse

## Tromboser

- Økt trombotendens – trolig pga økte østrogennivåer, og OHSS (hemokonsentrasjon)
- Oftest ved IVF forsøk som medfører graviditet
- Atypisk lokalisasjon (halskar, mesenteriale kar)
- Sjelden (insidens 0.015-0.04%) men, høy mortalitet.
- Lav terskel for CT/MR ved mistanke.

## Torsjon av ovarier

- Sjelden men alvorlig
- Symptomer
  - Kraftige, takvise krampaktige smerter
  - +/- kvalme og oppkast
- Diagnostikk
  - Klinisk
  - Redusert/opphevet sirkulasjon av eggstokk ved doppler
  - Diagnostisk laparoskopi
- Behandling:
  - Laparoskopisk detorkering/evt feste til bukveggen
  - Ooforektomi

## Svangerskapskomplikasjoner

- Flerlinger
- Nedadgående i senere år
- Risiko for barna:
  - Prematuritet
  - SGA (small for gestational age)
  - Misdannelser
- Risiko for mor:
  - Gestasjonell diabetes
  - Preeklampsi
  - Komplikasjoner under forløsning
- Elective single embryo transfer (eSET))

## Svangerskapskomplikasjoner

- Oppfølging av IVF gravide
- I Norge følges vanlige svangerskapskontroller
- Henvises spesialisthelsetjenesten etter behov
- Nyere data tyder på økt risiko for
  - Prematur fødsel
  - Føtal vekstretardasjon
  - Post partum blødning
  - Placenta-komplikasjoner
  - Eldre gravide?



## Sene komplikasjoner

- Kreft
- Somatisk sykdom blant IVF-barn
- Kognitive funksjoner
- Psykososiale aspekter - infertile par



## Kreft etter assistert befruktning

- Hormoner spiller en rolle ved utvikling av visse typer kreft.
- Assistert befruktning gjøres i sårbare perioder av fosterets utvikling.
- Behandlede grupper er nå større og eldre: mulig å studere kreft

## Tidlige studier

- Whittemore i 1992

"The risk associated with the use of fertility drugs was higher among the nulligravid (OR = 27.0, 95 % CI 2.3-315.6) than among the gravid (OR = 1.4, 95 % CI 0.52-3.6)."

Characteristics Relating to Ovarian Cancer Risk: Collaborative Analysis of 12 US Case-Control Studies  
II. Invasive Epithelial Ovarian Cancers in White Women

Alisa S. Whittemore, Rodan Harris, Jacqueline Trimm, and the Collaborative Ovarian Cancer Group

Data collected from 2,197 white ovarian cancer patients and 8,893 white controls in 12 US case-control studies conducted in the period 1956-1988 were used to evaluate the relation of invasive epithelial ovarian cancer to reproductive and menstrual characteristics, exogenous estrogen use, and prior pelvic surgeries. Clear trends of decreasing risk were evident with increasing number of pregnancies (regardless of outcome) and increasing duration of breast feeding and oral contraceptive use. Ovarian dysfunction leading to both infertility and menopause is an unlikely explanation for these trends for

## Kreft hos kvinner etter IVF

- Generelt: IVF er trygt, og få signifikante økninger
- Økt risiko for eggstokk- and bryst kreft, spesielt ved bruk av klomifensitrat
- Høyere risiko blant nulliparae for eggstokk- og endometrie kreft
- Mindre konklusivt når det gjelder andre kreftformer:
  - Endometrie
  - Thyroidea
  - CNS tumores

## Barnekreft og IVF

- Internasjonalt: Få store studier, enkelte antyder økt kreftrisiko
- I Norge:
  - Ingen økning i barnekreft totalt
  - Økt risiko for leukemi blant barn unnfaget etter ART, muligens også Hodgkin lymphoma.
- Fortsatt få barnekreft i IVF gruppen, som fortsatt er ung.

## Somatisk sykdom blant IVF-barn

- Bruk av helsevesenet (målt ved sykehusinnleggelse) var lik blant IVF barn som ikke IVF-barn
- Misdannelse: Stabilit noe økt forekomst, til tross for at andre parametre faller

## Kognitive funksjon



- Har vært antydning økt, kjent assosiasjon til prematuritet.
- Små forskjeller i akademiske ferdigheter
- En dansk studie fant samme forekomst av mental retardasjon, utviklingsforstyrrelser og adferdsforstyrrelser etter ART

## Fertilitet

- Sparsomme data
- En studie fra
- Dårligere sædkvalitet hos gutter unnfanget ved ICSI
- Ingen forskjell hos jentebarn.

## Psykososiale aspekter - infertile par

- Langvarig «stressor» – lav grad av kontroll
- Høyere stress hos kvinnen enn mannen
- Affiserer parforhold, og forhold til familie/venner
- Alvorlig depressive symptomer hos par som søker infertilitetsbehandling
  - 11-15% av kvinner
  - 5% av menn
- Stress påvirker behandlingsresultat - dårlig evidens

## Take home

- OHSS – kan være alvorlig
- Husk økt tromboseisiko!
- Individuelt tilpasset stimulering
- Langtidsutfall – gode resultater

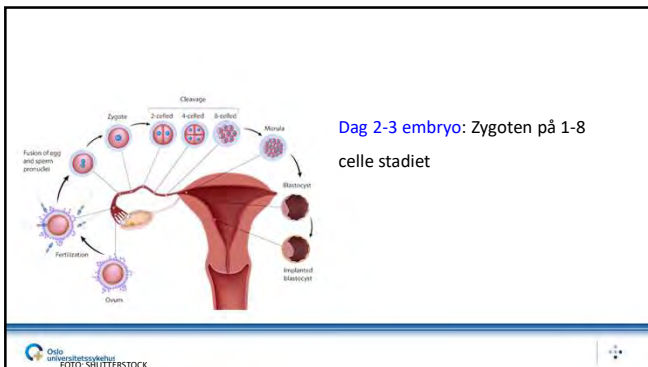
# Frysing av embryo i IVF – er det trygt?

Infertilitet - fra diagnose til behandling  
Torsdag 8. oktober Oslo

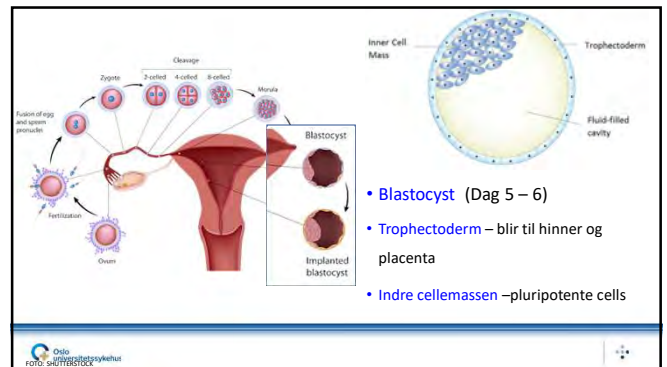
Marte Myhre Reigstad  
Oslo Universitetskykshus

## Disposisjon

- Frysing av embryo - kryopreservasjon
- Når og hvorfor?
- Evidens og sikkerhet



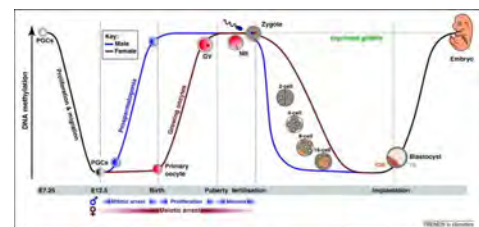
Dag 2-3 embryo: Zygoten på 1-8 celle stadiet



- Blastocyst (Dag 5 – 6)
- Trophoblast – blir til hinner og placenta
- Indre cellemassen – pluripotente cells

## Epigenetikk

- Endringer i fenotypen, som ikke forårsakes av endringer i DNA, men i avlesning/uttrykk av DNA.
- Switching on and off – metylering/demetylering



## Frysing av embryo - kryopreservasjon

Alan Trounson, - Monash University in Melbourne, Australia  
Birth of Australia's first IVF baby in 1980  
Freezing human embryos for storage in liquid nitrogen  
1983: First human pregnancy following insertion of a frozen and thawed embryo (Trounson Nature 1983)  
.... *Cryopreservation*



## Frysing av embryo - kryopreservasjon

«Cryo» Gresk for kald  
Embryo senkes i flytende nitrogen  $-196^{\circ}\text{C}$   
Sammen med "kryoprotektanter"  
To problemer mtp cellens vitalitet:  
1. IskrySTALL formasjon  
2. Toksitet av kryoprotektanter



## 2 typer frysing av embryo

1. Slow freeze (dag 2-3 embryo)
2. Vitrification (dag 5 blastocyst)



PHOTO: <http://www.kitazato-42med.com/>



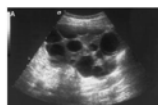
## Tineprosessen

1. "Warmed & washed"- I romtemperatur, gradvis fortynning av kryoprotektant konsentrasjonen
2. Embryo kultivering (i vekstmedium)
3. Embryo Transfer
  - Stimulert syklus
  - Naturlig syklus

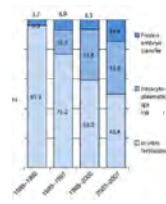


## Indikasjon for frysing av embryo

1. Single embryo transfer (sSET)
2. Mange overflødigde embryo etter stimulering
3. OHSS
4. "Freeze all"-strategi



## Kryopreservasjon: bruken øker



Henningens Hum Reprod. 2015 Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTaS group.



## The Guardian, September 4, 2012



## Frozen vs Fresh?



### Frys/tin transfer

- Unngår overstimulering
- Innsett i naturlig syklus
- Singel embryo transfer

### Fersk syklus

- «Umiddelbart i gang» psykologisk effekt
- Unngår unødvendig frysing/tining – problem?

### Det viktigste:

- Clinical Pregnancy Rate (CPR)
- Live birth rate (LBR)
- Utfall ser nokså likt ut
- Kanskje noe bedre med «freeze all» strategi hvis «high responders»



## Frozen vs Fresh?

Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. (Wong KM et al)

Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 28;3(3):CD011184. doi: 10.1002/14651858.CD011184.pub2.

«.....moderate-quality evidence showing that one strategy is not superior to the other in terms of cumulative live birth rates.»

## Evaluering av sikkerhet

Evidensgrad	Dyrestudier	Mekanistiske	Empiriske data	
	Mekanistiske Empiriske	Forstå prosessen og mulige mekanismer for skade/sikkerhet	Umiddelbare effekter 1. Randomiserte kontrollerte studier 2. Observasjonelle studier • Endepunkter • Helse indikatorer (birthweight)	Langtidsoppfølging 1. Observasjonelle studier • Endepunkter • Helse indikatorer
Hva vi vet så langt?	?	+	?	?

## Frysning av embryo har vært gjort før

- Museforsøk: siden 1972 (Whittingham 1972)
- Landbruk: 1994 > 190 000 embryo fra kyr (Thibier 1995)
- Dyr født etter frys/tin av embryo fra sau, gieter, hest og gris (Leibo 1992)



## Genetiske studier av IVF hos dyr

- Large offspring syndrome hos kyr etter kryopreservasjon (Young 1998)
  - Store
  - Abnormt store indre organer
- Musemodeller (Feuer 2016)
  - Suboptimale *in vitro* miljøer - metabolske endringer hos mus



PHOTO: Gabriel Szabo / Today

## Evaluering av sikkerhet

Evidensgrad	Dyrestudier	Mekanistiske	Empiriske data	
	Mekanistiske Empiriske	Forstå prosessen og mulige mekanismer for skade/sikkerhet	Umiddelbare effekter 1. Randomiserte kontrollerte studier 2. Observasjonelle studier • Endepunkter • Helse indikatorer (birthweight)	Langtidsoppfølging 1. Observasjonelle studier • Endepunkter • Helse indikatorer
Hva vi vet så langt?	+	+	?	?

## Fresh or Frozen (FET)?

- Maternelle utfall:
  - OHSS
  - Svangerskapskomplikasjoner
- Barna:
  - Perinatale utfall
  - Medfødte misdannelser
  - Langtidsutfall



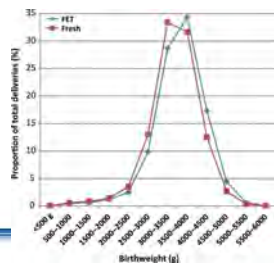
## FET: Maternelle utfall

- Comparable pregnancy rates and lower risk of multiples (Thurin 2004, Roque 2013)
- Decreased risk of ovarian hyperstimulation syndrome (Ferraretti 1999, Sills 2008)
- Higher risk of pre eclampsia (Sazonova 2012)
- Lower risk of placenta previa (Pelkonen 2010, Wikland 2010, Healy 2010, Sazonova 2012)
- Reduced rate of ectopic pregnancy (Ishihara 2011, Shapiro 2012, Londre 2015)

## FET: Barns helse

- SGA= Stor for gestasjonell alder
- Flere har funnet økt risiko for SGA (Pelkonen 2010, Kato 2012, Wennerholm 2013, Pinborg 2014, Meshwari 2016, Belva 2016)
- Kanskje pga økt risiko for SGA i stimulert syklus?
- Lavere risiko for low birthweight (Pelkonen 2010)

## Fødselsvekt andeler i 500 g intervaller Frozen vs fresh IVF/ICSI.



(Wennerholm 2013)

## FET: Barns helse - fødselsvekt

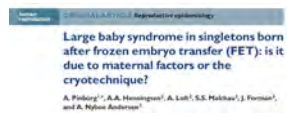
- Klinisk signifikans?
- Er SGA assosiert med økt risiko?
  - Absolutt vektdifferanse?
  - Epigenetiske modifikasjoner vet vi affiserer vekst
  - Birth order effect?
  - Sammenlignet med hvem? Fersk? Naturlig unnfanget?



PHOTO: www.liverpools.net

## FET: Barns helse – fødselsvekt (Pinborg 2014)

- To viktige funn
- 1. Høyere risiko for SGA – også når man gjorde rede for plass i søskenrekke
- 2. FET hadde høyere risiko for SGA, både sammenlignet fersk syklus og de som var unnfanget naturlig?



## FET: Barns helse – preterm fødsel (PTB)

- IVF barn har økt risiko for PTB.
- To studier: redusert risiko for PTB (Pelkonen 2010, Maheshwari 2012 Hum Rep)
- Andre finner ikke det sammen (Sazonova 2012, Kato 2012 )
- Iatrogen vs spontan prematuritet?

PHOTO: sommy.org

## FET: Barns helse – medfødte misdannelser

- Fortsatt sett assosiert med IVF
- Kan være faktorer hos foreldre? (Zollner 2013)
- Har vært stabil forekomst lenge, uavhengig av bedring av andre helseparametre hos IVF barna.

## FET: Barns helse – medfødte misdannelser

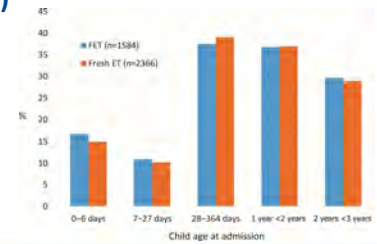
- Frozen/fresh: Lik risiko for medfødte misdannelser
- (Pelkonen 2014, Belva 2016, Maheshwari 2016, Henningsen, 2016, Abstract ESHRE)
- Usikkerheter :
  - Registrering av medfødte misdannelser?
  - Klassifisering?

## FET: Langtidsutfall

- Finsk studie, 1825 singeltons. Frys/tin embryo transfer (FET)
  - < 3 års alder
  - Tidlig fysisk helse var lik til de med fersk transfer
- Ingen økt mortalitet (Pelkonen Hum Rep 2015)



## Andel barn med innleggelser i sykehus, fersk (rød) vs FET (blå)



S. Pelkonen et al. Hum. Reprod. 2015;30:2411-2418

## FET: Langtidsutfall – nevropsykologisk utvikling

- Bay et al, BMJ 2013, 986 frozen transfers and 13 725 fresh :
  - Ingen ulikheter i mentale parametre
- Sandin et al, JAMA 2013
  - Muligens litt økt risiko for mental retardation blant FET barn, sammenlignet med fersk syklus.
- Få studier, kort oppfølgingstid.



## FET: Langtidsutfall - voksenhelse

- Kardiovaskulær / livsstilsykdommer
- Imprinting disorders
- Fertilitet?
- Kreft?

“...should not be whether or not a few rare imprinting disorders are increased, but rather we must be aware of a functional link between interference with epigenetic reprogramming in very early development and adult disease.” (el Hajj, 2013)

- Foreløpig sparsomme data: Barn/unge voksne etter frys/tin transfer er fortsatt unge

## Take home

Frossen/tin eller fersk syklus – tilnærmet like live birth rates

Mindre OHSS – “Freeze all” hos noen pasienter (PCOS)

Tendens til økt risiko for SGA ved frys forsøk

Mangler langtidsdata

IVF-historie  
Bioteknologiloven  
Aktuelle etiske spørsmål



Eira Bjørvik  
Infertilitet - fra diagnose til behandling, 8.10.2020

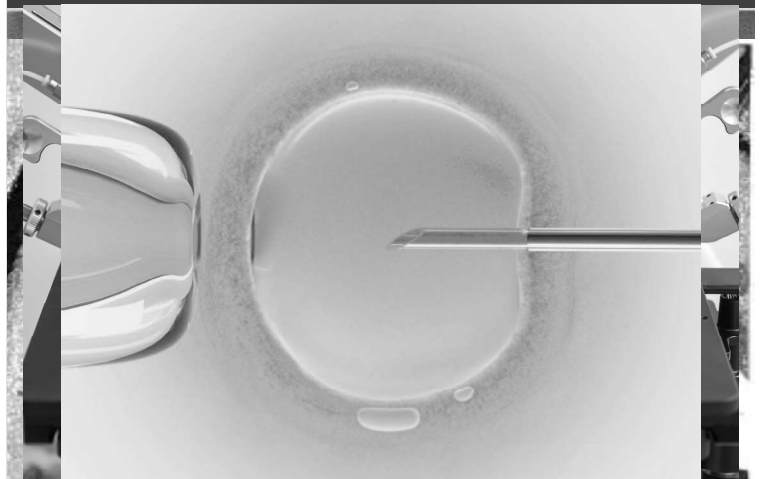


Erna Solberg, Nyttårstalen 30.12.2018  
«Norge trenger flere barn»



“Et middel anvendt med hell. En spiseskje hvetekim hver dag”

Ernst Shjøtt-Rivers i: *Liv og Sundhet*, 1936



IVF-historie







- Verdens første barn etter IVF 1978



- Norges første etter IVF 1986

- 8 millioner fødte på verdensbasis siden 1978

A1: Assistert befruktning



**2 500**  
fødte etter assistert  
befruktning i Norge  
hvert år

Medisinsk fødselsregister



Bioteknologiloven  
Hovedmomenter i utviklingen



# Kunstig befruktning for gifte kvinner

Sædgiver skal fortsatt få være anonym

**OSLO (NTB)** Sædgivere til kunstig befruktning skal fortsatt få beholde sin anonymitet. Blant gifte kvinner skal det fortsatt være kunstig befruktning som kan gi både vold og andre problemer som er vanskelig å løse.

Det er nå seks år siden det ble innført en lov om kunstig befruktning, som Odelstinget i går vedtok med vidt flertall. Det førte regjeringens lovtale med alle egne partiers støtte.

Den nye loven gir blant annet regler om hvem som kan bli sædgiver, og hvem som kan bli mottaker. Det er også regler om hvem som kan bli mor, og hvem som kan bli far.

Arbeidsdepartementet har nå utarbeidet forslag til endringer i loven. Forslaget innebærer blant annet at det skal være mulig å bli sædgiver uten å være gift, og at det skal være mulig å bli mor uten å være gift.

Blant annet har det blitt foreslått at det skal være mulig å bli sædgiver uten å være gift, og at det skal være mulig å bli mor uten å være gift.



Lov om kunstig befruktning 1987

Fædrelandsvennen  
May 26, 1987

# Barn kan få to mødre

**SÆDDONASJON:** Bioteknologinemnda går inn for sæddonasjon til lesbiske. LLH håper det vil bidra til å styrke rettighetene til barn som allerede lever i lesbiske parforhold.



**MOR:** Bioteknologinemnda foreslår at lesbiske par kan få fore...

Lesbiske par (2009)

Klassekampen, Jan 26 2007



2020/2021. Lovutvalget om endringer i lov om kunstig befruktning og lov om sæddonasjon til lesbiske par. Foto: NTB Scanpix

## Tillater eggdonasjon i Norge

Allerede til sommeren blir det gjort en rekke endringer i bioteknologiloven. Fra 1. juli tillates blodprøven NIPT for alle og assistert befruktning for enslige.

NTB, 7. mai 2020

## HOVEDENDRINGER I LOVVERKET SISTE 20 ÅR

Heteroseksuelle samboende (1994)

Heteroseksuelle par der mannlig infertilitet eller uforklarlig infertilitet er årsak til barnløshet (1994)

Bærere av arvelig sykdom (1994)

Lesbiske par (2009)

Heteroseksuelle og lesbiske par der en eller begge har HIV eller andre kjønnsykdommer (2013)

Enslige kvinner (2020)

Kvinner som trenger eggdonasjon (2020)

Hva har karakterisert den politiske debatten om adgang til assistert befruktning de siste 20 år?

- KRFs eierskap til reproduksjonspolitik i Norge
- Ideologisk viktig for KRF og økonomisk rimelig å etterkomme for andre partier
- Kvinners reproduktive rettigheter gjenstand for politisk hestehandel

Hva har karakterisert den politiske debatten om adgang til assistert befruktning de siste 20 år?

- Likhet i adgang
- Sosiale og medisinske indikasjoner
- Teknologioptimisme
- Barnets beste
- Samfunnsutvikling og nye familiekonstellasjoner
- Velferdsstatens begrensninger
- Kun medisinske indikasjoner
- Førre-var-prinsipp
- Barnets beste
- Opprettholde tradisjonelle familiestrukturer

Aktuelle etiske spørsmål



## Nektet å befrukte "unormalt" ektepar

Fertilitetsklinikken i Porsgrunn nektet å hjelpe et barnløst ektepar fordi det var for stor aldersforskjell mellom mann og kone.



Medisinsk skjønn Vs  
politiattest

NRK, Sept 29 2012



Medisinsk skjønn Vs politiattest

TV2, Jan 30 2018

**Bioteknologirådet vil kreve politiattest for å få assistert befruktning**

Målet er å hindre voldtekt og pedofile forhold

Etiske, sosiale og juridiske problemstillinger

- Brudd med naturen; hvor går grensen for intervensjon?
- Adgang til assistert befruktning er på verdensbasis svært skjevfordelt
- Sosial ulikhet i adgang til tjenester også i Norge
- Mangel på kvalitetskontroll, særlig i utviklingsland
- Flerlingsvangerskap, medisinske og økonomiske kostnader
- Fertilitetsmarkedet en internasjonal kommersiell industri – relokalisering av risiki

Etiske, sosiale og juridiske problemstillinger

- Preimplantasjon, genetisk testing og seleksjon
- Overskuddsembryo og lagringstid
- Fertilitetsbevaring
- Sæddonasjon, eggdonasjon & embryodonasjon
- Surrogati
- Hva er barnets beste?

IVF-historie  
Bioteknologiloven  
Aktuelle etiske spørsmål



Eira Bjørvik  
Infertilitet - fra diagnose til behandling, 8.10.2020