



# Infertilitet - fra diagnose til behandling

Onsdag 28. september 2022

# Infertilitet – fra diagnose til behandling

## Program

08.30 Velkommen v/Marte Myhre Reigstad

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

09.35 Kvinnelig infertilitet – henvisning og behandlingsvalg v/Ingrid E. Stål

10.35 Pause

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

11.30 Lunsj i kantinen

12.15 Hormonstimulering - preparater og protokoller v/Hannah N. Russell

13.15 Assistert befruktning i laboratoriet v/Mette Haug Stensen

14.00 Pause

14.10 Komplikasjoner etter assistert befruktning v/Marte Myhre Reigstad

14.40 Fertilitetsbevarende behandling – et nasjonalt tilbud v/Ingrid E. Stål

15.00 En oppdatering på lovverket etter «ny» bioteknologilov v/Hans Ivar Hanevik

16.00 Spørsmål

# Kvinnelig infertilitet - diagnostikk og utredning

Nan B. Oldereid  
Kliniksjeff – gynekolog – dr. med.  
Livio IVF-klinikken Oslo  
28. September 2022

## Læringsmål

- Betydning av alder og vurdering av «eggreserve»
- Årsaker og utredning av kvinnen ved infertilitet før henvisning
  - Definisjoner og klassifisering
- Prinsipper for reproduksjonsendokrinologi:
  - Menstruasjonsyklus
  - Samspill hypothalamus-hypofyse-ovarier og uterus
- Anovulasjon-årsaker/utredning
- Polycystisk ovariesyndrom
  - Definisjoner, fysiologiske manifestasjoner, langtidseffekter
- Uterine årsaker
- Endometriose
- Optimalisering av fertilitet

2

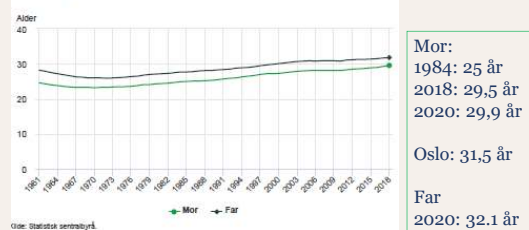
## Fruktbarhet og alder



3

## Maternell alder ved 1.fødsel

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



4

## Antall barn/kvinne

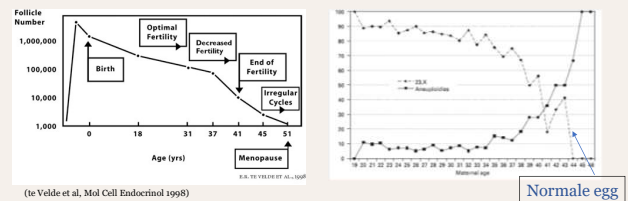
Figur 1. Samlet fruktbarhetstall (SFT) kvinner 1970-2020



<https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/nok-en-gang-rekordlav-fruktbarhet>

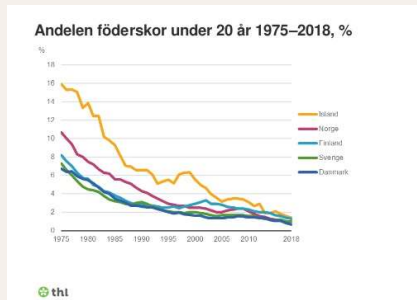
5

## Viktigste faktor for at fertilitetsbehandling er vellykket er kvinnens ALDER



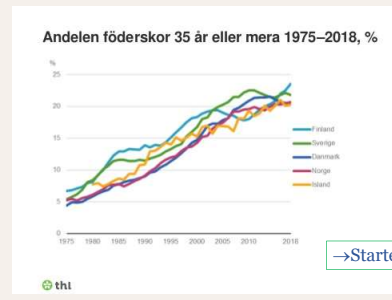
6

## Maternell alder og fertilitet



<https://thl.fi/sv/web/thlfi-sv/statistik/statistik-efter-amne/sexuell-och-reproduktiv-halsa/foderskor-forlossningar-och-nyfodda/nordisk-perinatalstatistik>  
Nordisk perinatal statistik 2018

## Maternell alder og fertilitet



→ Starter senere – får färre barn

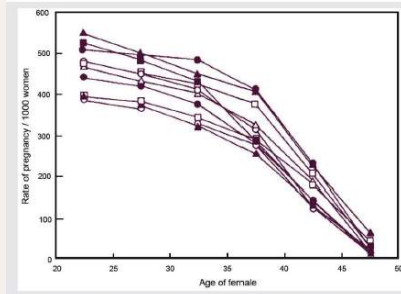
<https://thl.fi/sv/web/thlfi-sv/statistik/statistik-efter-amne/sexuell-och-reproduktiv-halsa/foderskor-forlossningar-och-nyfodda/nordisk-perinatalstatistik>  
Nordisk perinatal statistik 2018

## 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 Markkanen et al. (4). The 10 populations (in descending order of age 20 to 24 age brackets; marriages 1921–30 (gold triangles); Geneva bourgeoisie, husbands born 1600–49 (gold squares); Canada, marriages 1700–30 (gold circles); Normandy, marriages 1760–90 (open circles); Hutterites, marriages before 1921 (open squares); Tunis, marriages of Europeans 1840–59 (open triangles); Normandy, marriages 1874–1942 (gold circles); Norway, marriages 1874–76 (open squares); Iran, village marriages, 1940–50 (gold triangles); Geneva bourgeoisie, husbands born before 1600 (open circles).

ACOG. Optimizing natural fertility. *Fert* 2016;29:104.

**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

LIVIO

## Alder og eggkvalitet

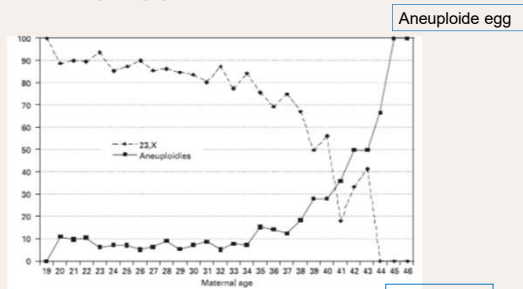
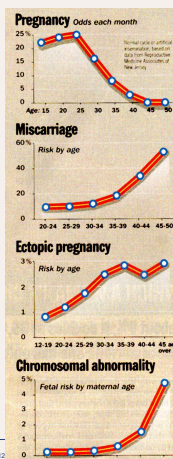


Fig. 1. Rate of haploidy and the global incidence of aneuploidy according to maternal age in a sample of 1,397 human oocyte II karyotypes

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

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

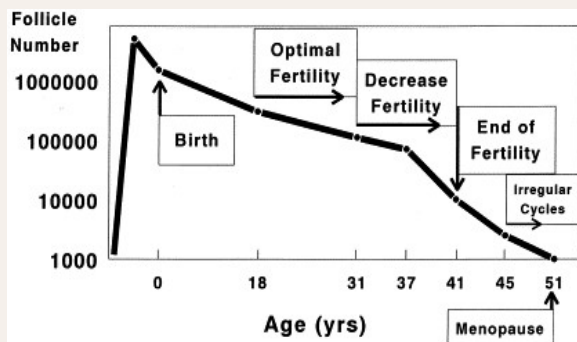
Louise C. Kenny<sup>1</sup>, Tina Lavender<sup>2</sup>, Roseanne McNamee<sup>3</sup>, Sinéad M. O'Neill<sup>4</sup>, Tracey Mills<sup>2</sup>, Ali S. Khashan<sup>1,2\*</sup>

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

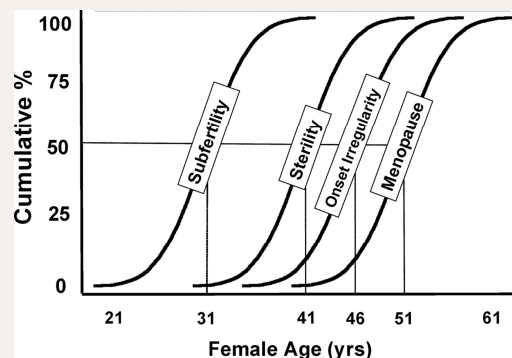
Outcomes	Maternal age, 30–34 years		Maternal age, 35–39 years		Maternal age, 40+ years	
	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)
ESGA (<3 <sup>rd</sup> percentile)	0.740 (0.6, 0.79)	0.91 (0.85–0.97)	0.750 (0.6, 0.81)	1.00 (0.92–1.09)	0.830 (0.7, 0.97)	1.13 (0.97–1.33)
VSGA (<5 <sup>th</sup> percentile)	0.750 (0.7, 0.79)	0.90 (0.85–0.95)	0.740 (0.6, 0.79)	0.98 (0.92–1.04)	0.820 (0.7, 0.92)	1.11 (0.96–1.25)
SGA (<10 <sup>th</sup> percentile)	0.750 (0.7, 0.78)	0.90 (0.89–0.93)	0.710 (0.6, 0.74)	0.92 (0.88–0.97)	0.800 (0.7, 0.87)	1.06 (0.97–1.16)
LGA (>90 <sup>th</sup> percentile)	1.391 (1.3, 1.44)	1.23 (1.19–1.27)	1.591 (1.5, 1.63)	1.31 (1.26–1.36)	1.631 (1.5, 1.75)	1.32 (1.22–1.42)
VLGA (>95 <sup>th</sup> percentile)	1.451 (1.3, 1.51)	1.26 (1.21–1.32)	1.681 (1.5, 1.87)	1.36 (1.29–1.43)	1.851 (1.6, 2.09)	1.44 (1.30–1.58)
ESGA (<3 <sup>rd</sup> percentile)	1.491 (1.3, 1.57)	1.30 (1.22–1.38)	1.751 (1.6, 1.76)	1.41 (1.32–1.51)	1.751 (1.6, 1.96)	1.46 (1.29–1.65)
Macrosomia (>45kg)	1.381 (1.3, 1.49)	1.22 (1.13–1.31)	1.531 (1.4, 1.67)	1.26 (1.15–1.38)	1.621 (1.4, 1.90)	1.31 (1.11–1.54)
All Caesarean deliveries	1.381 (1.3, 1.39)	1.33 (1.32–1.37)	1.603 (1.5, 1.66)	1.39 (1.36–1.42)	1.861 (1.6, 1.92)	1.33 (1.27–1.39)
Emergency Caesarean deliveries	1.211 (1.1, 1.24)	1.281 (1.24–1.31)	1.281 (1.2, 1.33)	1.41 (1.36–1.45)	1.491 (1.4, 1.58)	1.63 (1.54–1.73)
Elective Caesarean deliveries	1.531 (1.4, 1.57)	1.43 (1.39–1.47)	1.961 (1.8, 2.02)	1.77 (1.72–1.83)	2.272 (1.9, 2.38)	2.03 (1.83–2.13)
Prolonged delivery (>33 weeks)	1.000 (0.9, 1.04)	1.071 (1.03–1.12)	1.151 (1.0, 1.21)	1.25 (1.19–1.31)	1.151 (1.0, 1.27)	1.24 (1.13–1.37)
Very preterm delivery (<33 weeks)	0.960 (0.8, 1.05)	1.05 (0.96–1.15)	1.131 (1.0, 1.25)	1.25 (1.13–1.40)	1.140 (0.9, 1.40)	1.24 (1.03–1.53)
Stillbirth	1.110 (0.9, 1.27)	1.23 (1.06–1.41)	1.231 (1.0, 1.45)	1.41 (1.19–1.67)	1.621 (1.2, 2.16)	1.83 (1.37–2.43)
Neonatal death	1.270 (1.1, 1.31)	1.18 (0.95–1.45)	1.050 (1.1, 1.36)	1.18 (0.91–1.54)	1.050 (1.1, 1.36)	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); ES/LGA (Extremely large-for-gestational age, >95<sup>th</sup> percentile). doi:10.1371/journal.pone.0205813.t002

## Follikelantall over tid - kvantitet



## “The fixed interval hypothesis”



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

## 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

## 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

## Annen infertilitet

Ikke relatert til WHO's definisjon  
– fertilitetsbehandling aktuelt:

- Likekjønnede par
- Enslige
- Transpersoner
  
- (Gjentatte spontanaborter)

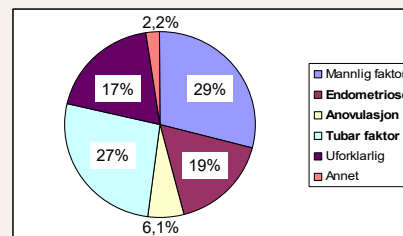
19

LIVIO

## Infertilitet= par-problem

Årsaker:

- Årsaker hos mann ≈ årsaker hos kvinne
- Hos 1 av 4 – flere årsaker
- Hos en stor del – uforklart årsak



OUS-RH  
N=3244 par (2007)

20

LIVIO

## Infertilitetsutredning inkluderer begge!

- **Begge til samtale/utredning**

→ "Fellesprosjekt"

→ Infertilitet er et parproblem

→ **Kvinnens alder/inf.-varighet**

→ **Utredning vanligvis etter ett år**

Kvinnen gjennomgått diverse utredninger og behandling inkludert:

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

Mannen produserer ingen spermier!

21

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>

22

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>

23

LIVIO

## Hvorfor undersøke kvinnen?

- Finne bakenforliggende årsak - hvis mulig
- Alle med infertilitet:
  - **minimum grunnleggende utredning** for 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**

24

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
  - Overvektsbehandling/-kirurgi
  - Psykiske tilstander

25

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

26

LIVIO

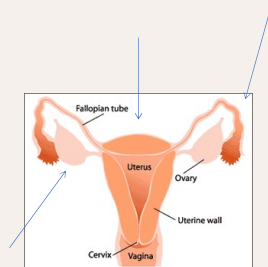
## Utredning - undersøkelse

### Gyn.us.

- Cervixcytologi hvis indisert
- Chlamydia us

### Hos gynekologen:

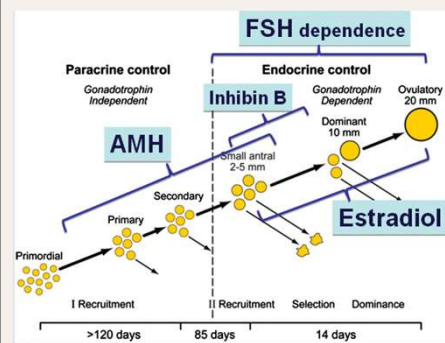
- Ultralyd (når i syklus?)
  - Antrafollikkel antall
  - Endometriet
  - Genitale misdannelser?
  - Cyster? Endometriom?
  - Myomer? Intrakavitære? Polypper?
- Ovarial reserve
- Ovulatorisk dysfunksjon?
- Tubar årsak? Hydrosalpinx?
- Uterine årsaker?



27

LIVIO

## Ovarialreserve: AMH/AFC



Toner FS 2013, fra La Marca HR 2009

28

LIVIO

ACOG Committee opinion, 2019

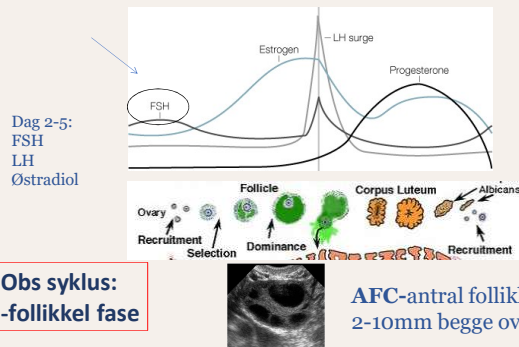
## Redusert ovarial reserve

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

29

LIVIO

## Hormonell utredning



AFC-antral follikkel telling 2-10mm begge ovarier

30

LIVIO

# 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

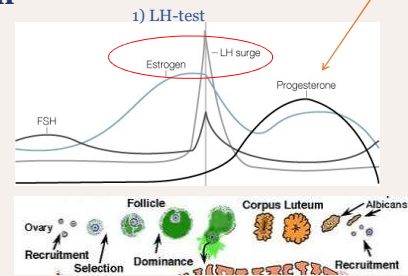
- Joseph B Stanford<sup>1</sup>, Sydney K Willis<sup>2</sup>, Elizabeth E Hatch<sup>2</sup>, Kenneth J Rothman<sup>2,3</sup>, Lauren A Wise<sup>2</sup>
- Human Reproduction Update, 10.9.20

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

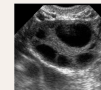


# Ovulasjon

2) Progesteron: ≈ en uke før forventet mens



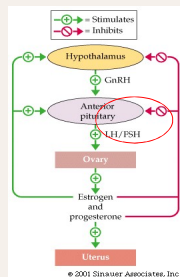
Obs syklus:  
-luteal fase



3) Temperatur-kurve

# Anovulasjon

- Overordnet svikt = Hypogonadotrop hypogonadisme
  - Spiseforstyrrelse med lav fettprosent
    - Lave verdier FSH/LH/Ostradiol
  - P-pille-amenore
    - Oftest normale verdier
- Ovariell årsak
  - PCOS
- Overvekt
- Hyperprolaktinemi
- Hypo-/hyperthyreose
- Hypergonadotrop hypogonadisme – POI
  - Prematur ovarial insuffisiens – varierende anovulasjo



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

- Definisjon? Rotterdam-kriteriene - Modifiserte kriterier

## Minimum 2 av 3 kriterier for PCOS

- \* Polycystiske eggstokker (ultralyd) alder
  - ≥20 follikler per ovarium 2-9mm (Tid: 10 → 12 AFP)
- \* Ovarievolum >10cm<sup>3</sup> (uten c.lut/cyste)
  - Obs -> 8 år etter menarke eller >19 år
- \* Anovulasjon
  - Oligomenore/amenore (<21 eller >45 dager)
- \* Hyperandrogenisme
  - Klinisk
    - Hirsutisme (ansikt, bryst, abdomen)
    - Acne, alopeci
  - Biokjemisk
    - Forhøyet nivå av androgener
    - FTD>0,6
    - Androstendion og DHEAs (begrenset nytte)



\* NGF – veileder 2020

# PCOS

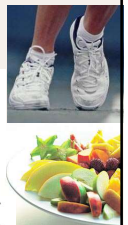
- Overvekt/fedme:
  - økt midje/hoft ratio
- Insulinresistens
- Metabolsk syndrom
  - Abdominal fedme
  - Hypertriglyceridemi
  - Lav HDL
  - Hypertensjon
  - Økt fastende glucose
- Undersøke før fertilitetsbehandling
- Manglende menstruasjoner over tid
  - Endometrie atypi? (årsak - pcos eller overvekt?)

# Videre oppfølging ved PCOS og metabolsk syndrom med/uten infertilitet?

Human Reproduction Update, pp. 1-19, 2020 V. Wekker et al.  
doi:10.1093/humupd/dmaa029

## Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis

In conclusion, we found that women with PCOS have a substantially increased crude risk for future HT and T2D. Also, PCOS might lead to adverse lipid serum concentrations and increase in non-fatal cerebrovascular events, although sensitivity meta-analyses including only high-quality studies did not indicate these associations. We were un-





## Prematur ovarialinsuffisiens - POI

- Eggstokkproblem
  - Økende FSH, LH
  - Redusert østradiol
- 1-2 av 100 – menopause før fylte 40 år
- 1 av 1000 – menopause før fylte 30 år
- Årsaker
  - Genetisk: Karyotype (Turner), X-kromosom premut. (Fragilt-X), familier disp.
  - Autoimmun sykdommer
  - Cytostatika-/strålebehandling/kirurgi
- HRT
- Eggdonasjon

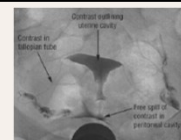
Vogt, Russell & co, Tidsskriftet 2022

37

LIVIO

## Tubar årsak?

- Risiko
  - Operative inngrep- perforert appendicitt++
  - Chlamydia – med symptomer, gjentatte infeksjoner
  - Myomer – intramurale
- Diagnostikk – ingen us er absolutt, falsk pos!
- Røntgen HSG
- **Ultralydperfusjon** - sonohysterografi
  - HSS/HyCoSy/Eccovist eller luft/vann
  - Etter mens/før eggløsning
  - Funn avhengig av erfaring
- ((Laparoskopi med blåfargepertubasjon))



38

LIVIO

## Årsaker i uterus?

- Endometriepolypper – små/store
- Synekier - Ashermann
- Myomer – intrakavitære, submukøse som buker inn i kaviteten

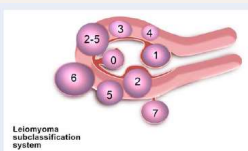
Human Reproduction Update, Vol.22, No.6 pp. 645-656, 2016

Advanced Access publication on July 27, 2016 doi:10.1093/humupd/dmw023

human reproduction update GRAND THEME REVIEW

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

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



39

LIVIO

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

### Anomalier – 3D like bra som MR

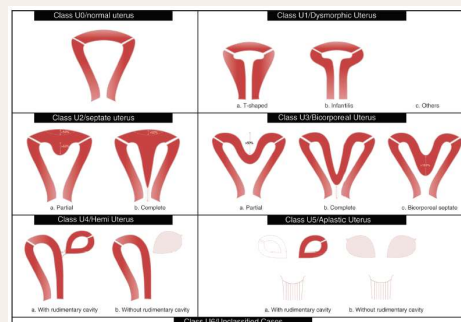


Figure 2 ESHRE/ESGE classification of uterine anomalies: schematic representation (Class U2: internal indentation >50% of the uterine wall thickness and external contour straight or with indentation <50%, Class U3: external indentation >50% of the uterine wall thickness; Class U3b: width of the fundal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

40

LIVIO

## Endometriose

«... 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



41

LIVIO

## 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

42

LIVIO

## 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

43

LIVIO

## «When love hurts»

### Smertene

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

### → Redusert fertilitet

- En konsekvens av redusert seksuell aktivitet? eller
- Endometriose per se?

44

LIVIO

## 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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Mild Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Moderate Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	Severe Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	Absent or Nonfunctional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If no ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

- Intraoperativt skoringssystem
- Kirurgisk
- ASRM

#### ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

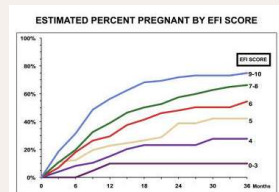
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is < 35 years	0	LF Score	If LF score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	2		If LF score = 1 to 3 (low score)	0
Years of illness	If years of illness is < 3	0	ASRM Endometriosis Lesion Score	If ASRM Endometriosis Lesion Score is < 10	1
	If years of illness is ≥ 3	1		If ASRM Endometriosis Lesion Score is ≥ 10	0
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	ASRM Total Score	If ASRM total score is < 7	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If ASRM total score is ≥ 7	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS			EFI Score		

- Anamnestisk informasjon
- Alder
- Varighet av infertilitet
- Tidligere graviditeter

LIVIO

## 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

45

LIVIO

## 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

- Hvor ofte coitus?
- Det «fertile vinduet»
- Hvordan monitorere egglosning
- Kost og livsstil

47

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

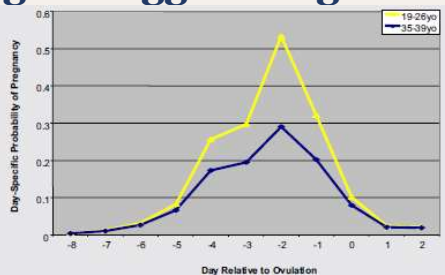
✓ Skal ikke «spare» til egglosningen!

- Stress? Parets preferanse

48

LIVIO

## Det fertile vinduet: 5 dager → eggløsningen

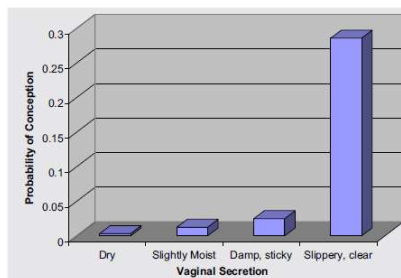


Probability of pregnancy by cycle day, involving recurrent intercourse, by age. Data from Stanford and Dunson (16).

ASRM. Optimizing natural fertility. Fertl Steril 2016.

49

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. Fertl 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 (størrøykere: 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



51

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
- Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF

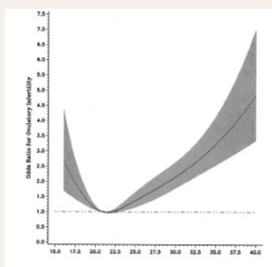
Lintsen & co, Human Reproduction, 20(7), 1867, 2005



52

LIVIO

## Sammenheng: ovulasjonsforstyrrelser & BMI



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

53

LIVIO

## ”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**

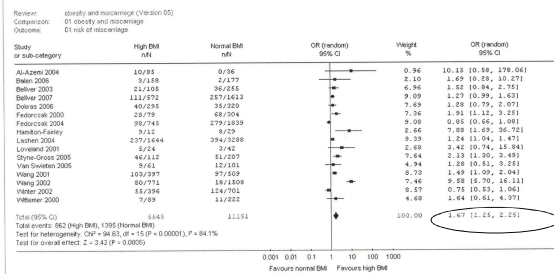
54

LIVIO

## Høy BMI og spontan aborter

FIGURE 2

Odds ratio of miscarriage regardless of the method of conception (general population).



Metaanalyse: Metwally et al., Fertil Steril 2008

LIVIO

## 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

56

LIVIO

## «Orthoreksi»



Overdreven interesse for sunn mat & ofte mye trening

57

LIVIO

## 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**

58

LIVIO

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, PCOS, anovulasjon, POI mm. 2020/2021

nan.oldereid@livio.no

# KVINNELIG INFERTILITET

HENVISNING OG BEHANDLINGVALG  
INGRID ENRÅSVEEN, STÅL OUS

# HENVISNING

- Henvisingens formål er å gi god informasjon om pasienten(e) som henvises slik at vi kan gjøre en vurdering av om de er tilstrekkelig basutredet, om de skal tilbys videre utredning/behandling og hvilken behandling de bør tilbys
- Hvilke opplysninger bør henvisingen inneholde:
  - Hvem er pasienten? (Alle som har en partner henvises som par)
  - Medisinsk og gynekologisk anamnese og funn (inkl BMI)
  - Gjennomført utredning og prøvesvar (endokrinologi og infeksjonserologi kvinner, sædprøve og infeksjonserologi menn)
- Politattest
- Egengerklæring

# HENVISNING

Reproduksjonsmedisinsk avdeling – Oslo universitetssykehus (oslo-universitetssykehus.no)

Reproduksjonsmedisinsk avdeling

- Plus er nytt?
- Informasjon for pasienter
- Hviteg sjema** → Link til bla Henvisingsskjema
- Vanlige spørsmål
- For dem som skal bruke donorøyd
- Politattest (kan bli søkt)**
- For henvisende legen** → Linker til politiets nettsider, egengerklæringskjema etc.
- Individuelle gjennomgangstimer
- Ventetid
- Resultater
- Nasjonale behandlingssentre

# KVINNELIG INFERTILITET - BEHANDLINGVALG

1. Ovulasjonsforstyrrelser
2. Tubarfaktor
3. Uterinfaktor
4. Endometriose

# OVULASJONSFORSTYRRELSE – BEHANDLING VALG

- I. Ovulasjonsforstyrrelser (anovulasjon eller oligoovulasjon)
  - WHO 1: Hypogonadotrop hypogonadisme.
    - Pga stress, stor mengde trening, lav kroppsmasse, anorexi (pigletids eller stillings)

→ Livsstilsintervensjon

→ Lavdosesstimulering med hMG med siktemål å stimulere frem en follikkel og deretter time coils

→ IVF

# OVULASJONSFORSTYRRELSE - BEHANDLINGVALG

- WHO 2: Normogonadotrop normoøstrogener anovulasjon (PCOS)
  - Livsstilsintervensjon/fysisisk aktivitet
  - Metformin
  - Ovulasjonsinduksjon med perorale midler (Letrozol (off label), Kломifen (registreringsfritak)
    - kan gjøres av gynekolog som har mulighet til å følge opp behandlingen (se veileder i gynekologi)
  - Ovulasjonsinduksjon med FSH/hMG
    - gjøres ved fertilitetsavdeling eller hos gynekolog med erfaring i denne typen behandling.
  - IVF
  - laparoskopisk drilling av ovarier

## OVULASJONSFORSTYRRELSER - BEHANDLINGSVALG

- WHO 3: Hypergonadotrop hypogonadisme (prematurovarialinsuffisiens)
  - noen responderer på gonadotropinstimulering og kan gjennomgå IVF
  - eggdonasjon

## OVULASJONSFORSTYRRELSER - BEHANDLINGSVALG

- Anovulasjon pga hyperprolaktinemi
  - dopaminagonist

## TUBARFAKTOR – BEHANDLINGS VALG

- 2. Tubarfaktor
  - IVF
  - Hvis hydro/saktosalpinx
    - Laparoskopisk salpingektomi

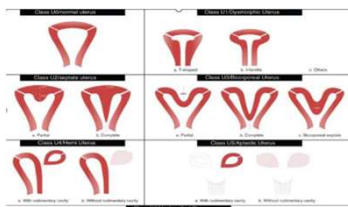
## UTERINFAKTOR – BEHANDLINGS VALG



- Myom.
  - Sammenhengen mellom myom og infertilitet er kontroversiell og det er sjelden helt sikker indikasjon for kirurgi
  - Submukøse og intramurale myomer som deformer uterinkaviteten henvises til kirurgi (Hysteroskopi evt laparoskopi)

## UTERINFAKTOR - BEHANDLINGSVALG

- Uterusanomalier
  - Hvilke septum skal opereres?
    - Habituell abort U2s
    - Kan infertilitet U2s (over 10 mm)



## SEPTUM – MØT PASIENTEN

- 35 år gammel kvinne. Henvises til IVF pga sekundær infertilitet. Habituell abort?
- Gravida 3, para 0
  - Duplexgravid, spontanabort uke 6, behandlet med revisio
  - Biokjemisk graviditet
  - Inkomplett spontanabort uke 8+3, behandlet med Cytotec
- Utredet for Hab.ab med funn av heterozygot protrombinmutasjon, ellers helt normale funn

## UTERINFAKTOR - BEHANDLINGSVALG

- Polyp.
- Hos infertile kvinner anbefales hysteroskopisk reseksjon av polyper sammenheng av sporadisk.



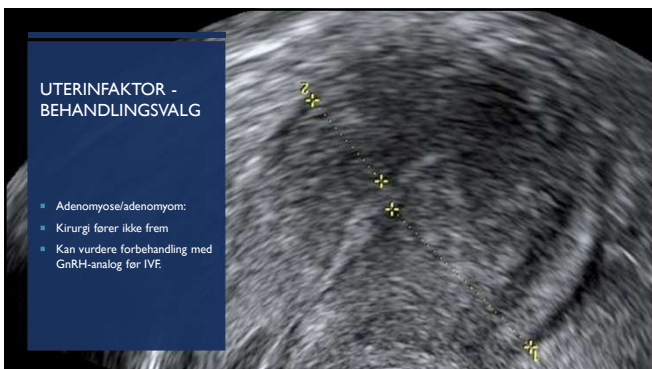
## UTERINFAKTOR - BEHANDLINGSVALG

- Synekier: Hysteroskopisk destruksjon



## UTERINFAKTOR - BEHANDLINGSVALG

- Adenomyose/adenomyom:
- Kirurgi fører ikke frem
- Kan vurdere forbehandling med GnRH-analog før IVF.



## KVINNELIG INFERTILITET – BEHANDLINGS VALG

- 4. Endometriose
  - 10-15 % av kvinner i fertil alder
  - 30-50 % av kvinner med endometriose har fertilitetsproblemer
  - 25-50 % av infertile kvinner har endometriose
  - Kvinner med endometriose bør optimalt være diagnostisert før de henvises til reproduksjonsmedisin
  - Sannsynligvis multifaktoriell påvirkning på fertiliteten. Økende fertilitetsproblematikk med økende alvorlighetsgrad av endometriose
  - Endometriose er assosiert med en inflammatorisk prosess som påvirker både ovarier, tuber og endometriet og kan ha negativ innvirkning på follikulogenese, befruktning og implantrasjon
  - Avansert endometriose påvirker anatomen i bekkenet negativt og kan påvirke eggstokkfunksjon, tubefunksjon, myometriet etc

## KVINNELIG INFERTILITET - ENDOMETRIOSE

Kirurgi???

## KVINNELIG INFERTILITET - ENDOMETRIOSE

- Hva skal behandles?
- Smertes? Infertilitet?
  - Ved smerter og anamnese talende for endometriose: Laparoskopi med sanering
  - Mål: minske symptomer. Øke sannsynlighet for spontan graviditet

## KVINNELIG INFERTILITET - ENDOMETRIOSE

- Når infertilitet er hovedproblemet

→ IVF er mest effektive behandlingsmåte

Alvorlighetsgrad av endometriose ser ut til å påvirke sannsynligheten for vellykket behandling (LBR)

Man har ikke vist at IVF-behandling øker risiko for tilbakefall av endometriose

## KVINNELIG INFERTILITET - ENDOMETRIOSE

- Tilleggsbehandling i forbindelse med IVF?
  - GnRH-agonist: GnRH-agonist 3-6 måneder før IVF øker clinical pregnancy rate (men noe mer usikkerhet rundt live birth rate)
  - Kirurgi:
    - Mild endometriose: Mulig effekt med kirurgi før IVF
    - Endometriomer: Kun anbefalt kirurgi før IVF ved sterke smerter eller om det er nødvendig for å kunne aspirere oocytter. Om kirurgi anbefales ekstirpasjon av cysten istedenfor aspirasjon av cysteinhold. Ved kirurgi på ovariene er det risiko for å påvirke fruktbarhet negativt.
    - Dyp endometriose: Ingen holdepunkter for at kirurgi bedrer resultatene ved påfølgende IVF-behandling

## KVINNELIG INFERTILITET - LESETIPS

- Uptodate
- Valder i gynekologi, Legeforeningen
- Sjøgenlitteratur: Pappa var nesten på Woodstock, Ane Barman



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

**Trine B. Haugen**  
Infertilitet - fra diagnose til behandling  
28. september 2022

Illustrasjon: Femaco/DocuMed/Phar. Genset.no

OSU/UMHET

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORUTVALGSTELETT

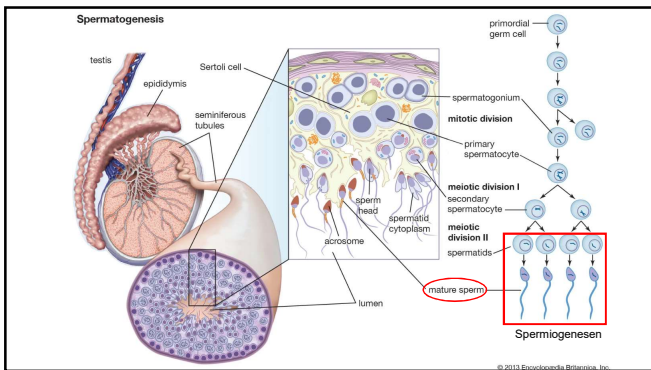
**Mannlig sub-/infertilitet**

- Epidemiologi og etiologi
  - Populasjon
  - Individ
  - Risikofaktorer
- Utredning og behandling
  - Symptomer
  - Arsak
- Evidens og konsensus

**Først litt basalkunnskap**

OSU/UMHET

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORUTVALGSTELETT

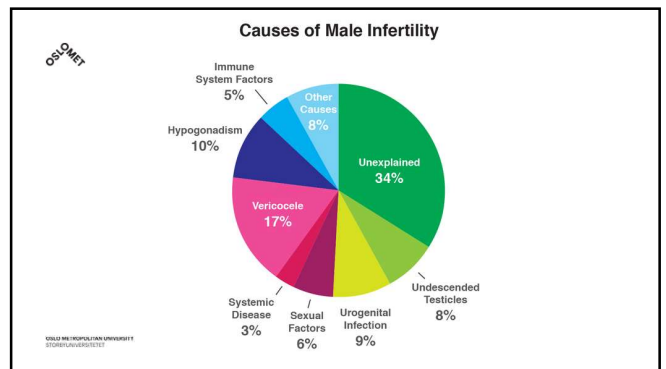
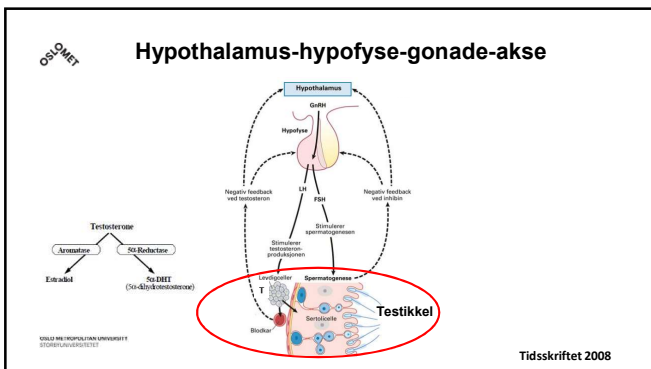


**Spermatogenesis**

- Spermatogenesis (inkl. spermiogenesis) **74 dager**
- Spermiogenesis **10 dager** (temperatur-sensitiv)
  - Protaminer erstatter histoner i kromatinet
- Modning i epididymis ca **1 uke**
- Sykdom og medikamenter kan påvirke sæd kvaliteten, feber særlig de siste 3 ukene

OSU/UMHET

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORUTVALGSTELETT



**IDIOMET Idiopatisk vs uforklarlig infertilitet**

- Nesten 30% av menn har redusert sædkvalitet uten identifiserbar årsak
- Ca 15% – 40% av menn er infertile selv om sædparametrene, anamnese og utredning viser normale funn

OXFORD UNIVERSITY PRESS

**IDIOMET** Prevalence of male infertility. Prevalence of male infertility in surveys of general populations. Male infertility was generally defined as men reporting experience of infertility (generally >12 months in duration).

Study	Prevalence (%)
Lombardi et al. (2002) n=120	15.0%
Malmqvist et al. (2012) n=1000	9.0%
Lippman et al. (2012) n=1000	12.0%
Datta et al. (2012) n=10000	10.1%

OXFORD UNIVERSITY PRESS

**IDIOMET Er sædkvaliteten fallende?**

Carlsen et al. (1992)

Levine et al. (2017)

OXFORD UNIVERSITY PRESS

**IDIOMET Are worldwide sperm counts declining?** Fertility and Sterility **2021**

PRO: Worldwide sperm counts are declining	CON: Worldwide sperm counts are not declining
Hagai Levine, M.D., M.P.H.	John T. Sigalos, M.D.
Niels Jørgensen, M.D., Ph.D.	Alexander W. Pastuszak, M.D., Ph.D.
Shanna H. Swan, Ph.D.	Dolores J. Lamb, Ph.D.

OXFORD UNIVERSITY PRESS

**Økning i testikkelkreft i den vestlige verden – Norge på verdenstoppen. Hvorfor?**

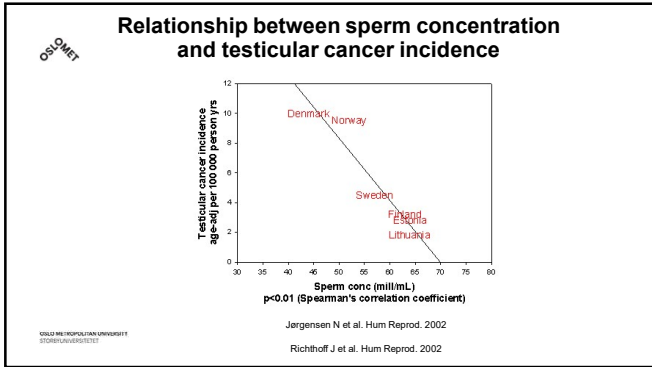
Nordic | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 9.2 - 23.06.2022

OXFORD UNIVERSITY PRESS

**IDIOMET Testikulært dysgenesisyndrom**

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

OXFORD UNIVERSITY PRESS



### Infertilitet og fertilitetsbehandling

Hans Ivar Hanevik, Sykehuset Telemark  
Sigrun Kjærad, St. Olavs Hospital  
Olav Nordbe, Stavanger universitetssjukehus  
Nan B. Oldereid, Livio IVF-klinikken Oslo  
Ida Terese Olsen, Universitetssykehuset Nord-Norge

#### Grunnleggende utredning

- Sosiale forhold: infertilitet i tidligere parforhold, omsorg for tidligere barn
- Livsstil: Tobakk, alkohol og andre rusmidler. Anabole steroider
- Systemiske sykdommer: Diabetes, autoimmune sykdommer, testosteronsubstitusjon, cytotatika-bruk
- Måltrettet anamnese: Gjort annen kvinne gravid tidligere, operasjoner i underlivet, kryptorkisme, kusma etter pubertet
- Måltrettet klinisk undersøkelse: Høyde, vekt, BMI, behåring, kroppsfasong
- Undersøkelse av genitalia: Hypospadi, testikulær maldecens, ulike brokk, tumor
- Sædprøve (via egen henvisning til fertilitetsavdeling eller spesiallaboratorier, ofte kort ventetid). Tolkning av sædprøve, se spesiallitteratur

Ytterligere utredning (avhenger av funn hos pasient/partner så langt og spesialiseringsnivå i helsejenseten)

- Blodprøver mtp endokrin funksjon som påvirker fertiliteten: FSH, LH, Prolaktin, Fri Testosteron Index
- Blodprøver mtp genetiske forhold som påvirker fertiliteten: Kromosomprøver (eks. translokasjoner, Klinefelter syndrom), se spesiallitteratur
- Blodprøver mtp seksuelt overførbare sykdommer: Serologi på HIV og Hepatitt B og C hos partet er obligat for assistert befruktning (3). Vurder å sjekke for andre seksuelt overførbare sykdommer (eks. Humant t-celleylmykrotoft virus (HTLV) type 1 og 2, Syfilis)
- Ultralud av testikler ved indikasjon (økt forekomst av testikkelkreft ved mannlig infertilitet (4))

**Mann**

### Årsaker til mannlig sub-/infertilitet

- Medfødte
- Ervervede
- Idiopatisk/uforklarlig
- Pre-testikulære
  - Hormonelle
- Testikulære
  - Testikulær dysfunksjon
- Post-testikulære
  - Transport-problemer

**Genetiske**

### Årsaker til mannlig hypogonadotrop hypogonadisme

**Anatomiske**

- Hypotalamiske svulster
- Hypotalamisk infiltrasjon, f.eks. sarkoidose og hemokromatose
- 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 testikelsvikt 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)**

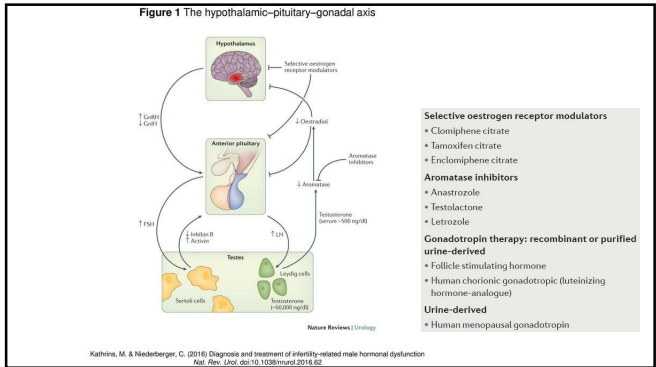
- Kongenitt adrenal hypoplasi (mutasjon i DAX-1-genet)
- Prader-Willis syndrom
- Laurence-Moon-Biedls syndrom

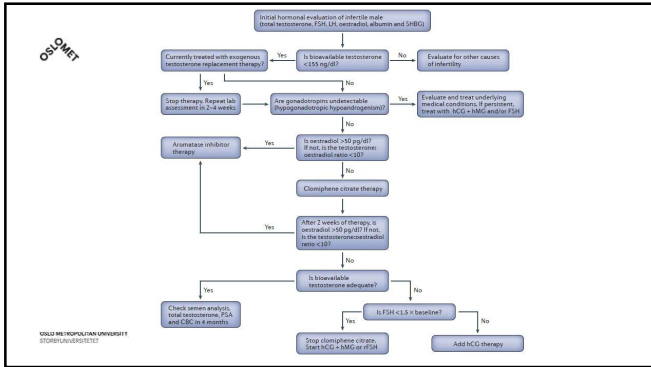
Induksjon av spermatogenese ved hypogonadotrop hypogonadisme  
Oldereid NB, Tanbo T. Tidsskriftet 2008

### Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline. Schlegel et al. Fertil Steril 2021

**Hormonal assessment expected in azoospermic men with severely impaired spermatogenesis, obstruction, and hypogonadotropic hypogonadism.**

	Severely Impaired Spermatogenesis	Obstructive Azoospermia	Hypogonadotropic Hypogonadism
LH	↑ or NI	NI	↓
FSH	↑	NI	↓
Testosterone	↓ or NI	NI	↓





## Verdens helseorganisasjon – standardisering

- Siden 1980 – retningslinjer for hvordan sædanalysen skal gjennomføres

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>

Human Reproduction, pp. 1-4, 2012  
<https://doi.org/10.1093/humrep/des388>

### Standards in semen examination: publishing reproducible and reliable data based on high-quality methodology

Björndahl L, Barratt CLR, Mortimer D, Agarwal A, Aitken RJ, Alvarez JG, Aneck-Hahn N, Arver S, Baldi E, Bassas L, Boitrelle F, Borriaman R, Carrell DT, Castilla JA, Cerezo Parra G, Check JH, Cusnicio PS, Darney SP, de Jager C, De Jonge CJ, Drevet JR, Drobnis EZ, Du Plessis SS, Eisenberg ML, Esteves SC, Evgeni EA, Ferlin A, Garrido N, Giwercman A, Goovaerts IGF, **Haugen TB**, Henkel R, Henningsohn L, Hofmann MC, Hotaling JM, Jedrzejczak P, Jouannet P, Jørgensen N, Kirkman Brown JC, Krausz C, Kurpisz M, Kvist U, Lamb DJ, Levine H, Loveland KL, McLachlan RI, Mahran A, Maree L, Martins da Silva S, Mbitzo MT, Meinhardt A, Menkveld R, Mortimer ST, Moskovtsev S, Muller CH, Munuce MJ, Muratori M, Niederberger C, O'Flaherty C, Oliva R, Ombelet W, Pacey AA, Palladino MA, Ramasamy R, Ramos L, Rives N, Roldan ER, Rothmann S, Sakkas D, Salonia A, Sánchez-Pozo MC, Sapiro R, Schlatt S, Schlegel PN, Schuppe HC, Shah R, Skakkebaek NE, Teerds K, Toskin I, Tournaye H, Turek PJ, van der Horst G, Vazquez-Levin M, Wang C, Wetzels A, Zeginiadou T, Zini A.

## Sædprøven – sædvariabler

- 2/3 fra sædblære, 1/3 fra prostata, noen få % fra epididymis, testis og bulbourethrale kjertler
- Ejakulasjonen sekvensiell
- Hoveddelen av spermier i prostatasekret
- Fåtal spermier i sekret fra sædblære

- 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

## Andre tester


- DNA-skade
- Analysen av sædvæsken
- Test på spermens funksjon
- Computer-styrte analyser
- Manglende standardisering

**Antispermieantistoffer**

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

WHO (terskel oppgitt i 2010, men ikke i 2021)

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



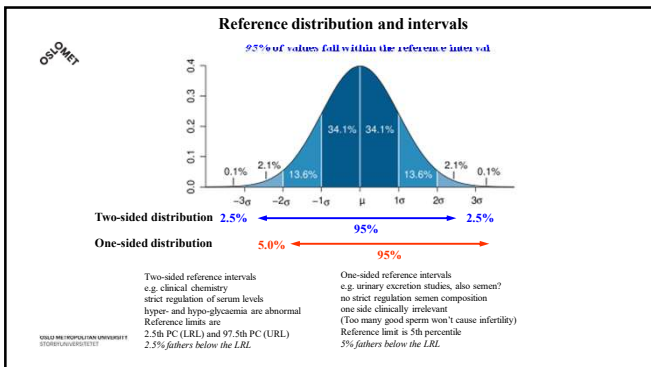
**Nomenclature WHO**

**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
- oligoasthenoteratozoospermia (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



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	
Normal forms (%)	50	30	-	4	3



**Distribution of semen examinations results 2020 - A follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010.** Campbell et al. Andrology 2021

Origin of study	Country	Continent	Number of subjects
<b>Included in WHO 2010</b>			
Australia		Oceania	206
Norway		Europe	82
United States of America		Americas	487
Denmark, Finland, France, United Kingdom		Europe	826
Denmark		Europe	199
<b>New since WHO 2010</b>			
China		Asia	1200
Egypt		Africa	240
Greece		Europe	76
Islamic Republic of Iran		Asia	168
Italy		Europe	105

	2010	2021
Semen volume (ml)	1.5	1.4
Sperm concentration (10 <sup>6</sup> per ml)	15	16
Total sperm number (10 <sup>6</sup> per ejaculate)	39	39
Total motility (PR + NP, %)	40	42
Progressive motility (PR, %)	32	30
Vitality (%)	58	54
Normal forms (%)	4	4

**WHO 2010**

**WHO 2021** 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  
STORFUNKELSTREET

**Referanseverdier**

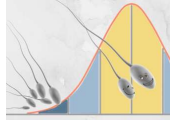

Merk –

- Ingen klar grense mellom fertile og subfertile
- Referansepopulasjonen er blandet

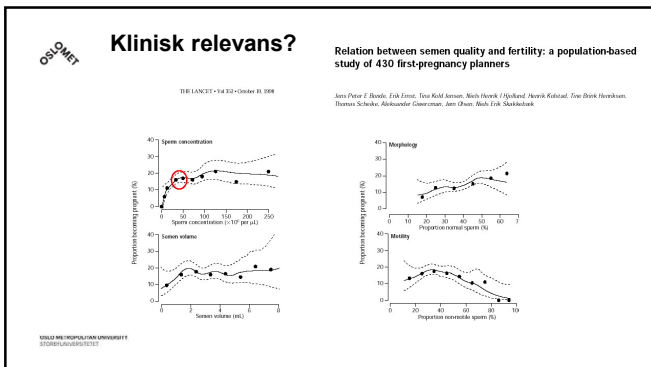
Hva skal de brukes til?

- Vurdere mannens reproduksjonsfunksjon
- Oppfølging ved behandling
- Valg av assistert befruktnings-metode
- Studier
- .....

**Decision limits?**

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNKELSTREET



**Klinisk relevans?**

**Semen parameter thresholds and time-to-conception in subfertile couples: how high is high enough?**

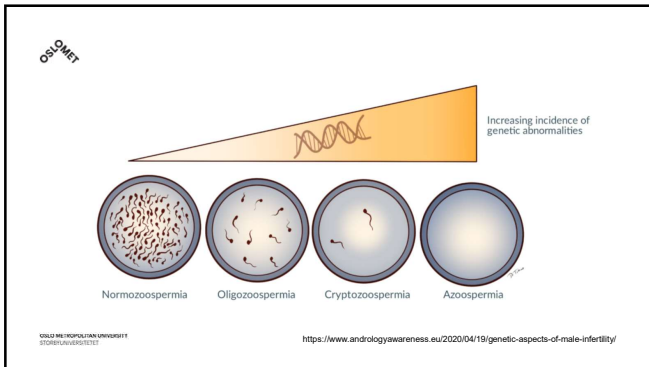
Keihani S et al. Hum Reprod. 2021;19;36:2121-33. doi: 10.1093/humrep/deab133.

Verdier godt over WHO's referanser for totalantall spermier, spermiekonsentrasjon og progressiv motilitet var assosiert med kortere tid til befruktning og høyere fertilitetsrater.

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNKELSTREET

- Årsaker til reduserte sædparametere**
- Medfødt urogenital misdannelse, f.eks. kryptorkisme
  - Malignitet, f.eks. testikkelkreft
  - Forhøyet skrotal temperatur, f.eks. varicocele
  - Endokrin dysfunksjon, f.eks. hypogonadotrop hypogonadisme
  - Genetiske avvik, f.eks. Klinefelters syndrom
  - Immunologiske faktorer, antispermie-antistoffer
- OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNKELSTREET

- Mulige genetiske bidrag til alvorlig mannlig infertilitet**
- Hypotalamus-hypofyse-akse dysfunksjon
  - Få spermier
  - Dårligere spermimotilitet og/eller morfologi
  - Duktal obstruksjon/dysfunksjon
- OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNKELSTREET



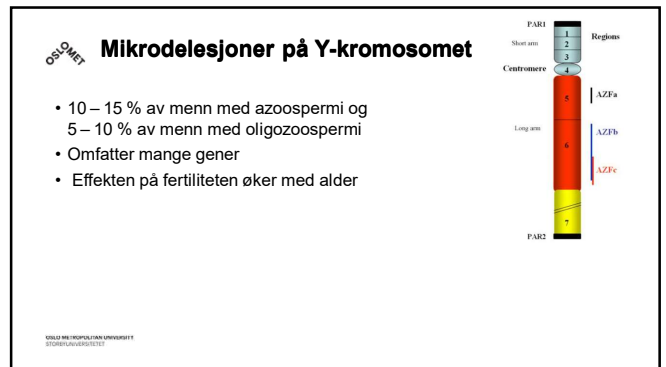
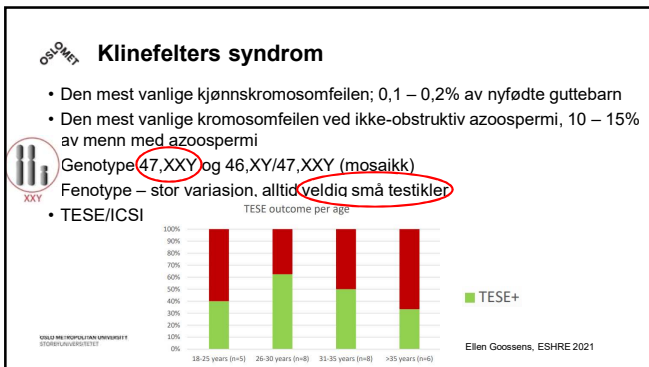
### Genetiske årsaker til mannlig infertilitet (Ørstavik KH, Tidsskriftet 2008)

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

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

**Hovedbudskap**

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



### Neste generasjon

- Klinefelters syndrom – økt risiko for å få barn med kromosomfeil
  - Sønner 47,XXY (eller mosaikk), infertile, døtre 47,XXX, fertile
- Mikrodelesjon på Y-kromosomet – overføring til sønner (infertile), ikke til døtre
- Cystisk fibrose – barna blir friske arvebærere forutsatt at mor ikke er bærer

### Male Infertility - European Association of Urology Guidelines 2022

Recommendations	Strength rating
Offer standard karyotype analysis and genetic counselling to all men with azoospermia and oligozoospermia (spermatozoa < 10 million/mL) for diagnostic purposes.	Strong
Do not test for Y-chromosome microdeletions in men with pure obstructive azoospermia as spermatogenesis will be normal.	Strong
Y-chromosome microdeletion testing may be offered in men with sperm concentrations of < 5 million sperm/mL, but must be mandatory in men with sperm concentrations of ≤ 1 million sperm/mL.	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 their daughters.	Strong
Testicular sperm extraction (any type) should not be attempted in patients with complete deletions that include the aZFa and aZFb regions, since they are a poor prognostic indicator for retrieving sperm at surgery.	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, which should include common point mutations and the 5T allele.	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 men with Klinefelter syndrome, offer long-term endocrine follow-up and appropriate medical treatment.	Strong

**OSU/OMF** **Konsensus om genetiske årsaker**

- Genetiske faktorer er relativt vanlig
- Polymorfismer har ingen stor betydning
- Multifaktorielle
- En stor andel av ikke-obstruktiv azoospermi og oligoasthenoteratozoospermi er fortsatt i kategorien idiopatisk
- Epigenetiske faktorer får økende oppmerksomhet
- Gen-miljø-interaksjon er lite studert hos mennesker

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNDUSSTREET

**OSU/OMF** **Sædkvalitet – 'arvet og ervervet'**  
**Hva påvirker sædkvaliteten?**

**Menns livsstil**  
**Miljøfaktorer**  
(varierende kunnskapsgrunnlag)

- Overvekt
- Diett
- Røyking, inkl marijuana
- Alkohol
- Søvnmonstre
- Stress
- Fysisk aktivitet

*In utero?*


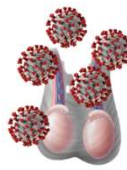




OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNDUSSTREET

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

Clinical questions	RECOMMENDATIONS through assessment of developed PICO question and associated evidence analysis	Strength of the evidence
4. What key male lifestyle factors impact on fertility?	Evidence supports a detrimental effect of obesity on many aspects of health; evidence is conflicting about a potential effect on reproductive function. Males presenting for fertility evaluation should be counseled about weight-loss strategies when the BMI and waist circumference data demonstrate obesity and especially morbid obesity.  There is insufficient evidence to conclude that exposure to heat, be it occupational or as a result of clothing or body position, affect semen quality and/or male fertility.  There is some evidence to suggest a negative effect of cigarette (tobacco) smoking on semen quality but not all studies report this. However, as smoking has an adverse effect on general health and wellbeing it is recommended that men trying for a pregnancy should abstain from smoking.	Moderate  Very low  Moderate
5. Do supplementary oral antioxidants or herbal therapies significantly influence fertility outcomes for infertile men?	There are insufficient data to recommend the use of supplemental antioxidant therapies for the treatment of men with abnormal semen parameters and/or male infertility.  There are insufficient data to recommend the use of herbal therapies for the treatment of men with abnormal semen parameters and/or male infertility.	Low  Very low

**OSU/OMF**

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNDUSSTREET



**Body Mass Index Is Associated with Impaired Semen Characteristics and Reduced Levels of Anti-Müllerian Hormone across a Wide Weight Range** PLoS One 2015; 10: e0130210

Jorunn M. Andersen<sup>1\*</sup>, Hilde Herning<sup>1</sup>, Elin L. Aschimi<sup>1</sup>, Jeran Hjeltnes<sup>2,3</sup>, Tom Maia<sup>4</sup>, Hans Ivar Hånesvik<sup>5</sup>, Mona Bungum<sup>6</sup>, Trine B. Haugen<sup>7</sup>, Ollivia Witzcak<sup>8</sup>

**Fatty acid composition of spermatozoa is associated with BMI and with semen quality**  
Andrology 2016; 4: 857-65

<sup>1</sup>J. M. Andersen, <sup>2</sup>P. O. Rønning, <sup>3</sup>H. Herning, <sup>4</sup>S. D. Bekken, <sup>5</sup>T. B. Haugen and <sup>8</sup>O. Witzcak

**Omega-3**

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORFUNDUSSTREET

**OSU/OMF** **Infeksjoner i urogenitalsystemet**

- Spermatoogenesen, modne spermier og de aksessoriske 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  
STORFUNDUSSTREET



**Unik mikrobiota i sæd? Betydning for avkommet?**

Fig. 1 Effects of the seminal microbiome on the male, the couple and their offspring.

The seminal microbiome in health and disease.  
Altnæs S, Fransasiak JM, Månar R. Nat Rev Urol. 2019

Semen Quality as a Predictor of Subsequent Morbidity: A Danish Cohort Study of 4,712 Men With Long-Term Follow-up. Latif T, Kold Jensen T, Mehlisen J, Holmboe SA, Brinth L, Pors K, Skouby SO, Jørgensen N, Lindahl-Jacobsen R. Am J Epidemiol. 2017

We found a clear association between **sperm concentration below 15 million/mL and all-cause hospitalizations** (hazard ratio = 1.5, 95% confidence interval: 1.4, 1.6) and **cardiovascular disease** (hazard ratio = 1.4, 95% confidence interval: 1.2, 1.6), compared with men with a concentration above 40 million/mL. The probabilities for hospitalizations were also higher with a low total sperm count and low motility. Men with a sperm concentration of 195–200 million/mL were, on average, hospitalized for the first time 7 years later than were men with a sperm concentration of 0–5 million/mL. **Semen quality was associated with long-term morbidity, and a significantly higher risk of hospitalization was found, in particular for cardiovascular diseases and diabetes mellitus. Our study supports the suggestion that semen quality is a strong biomarker of general health.**

Male factor infertility and risk of death: a nationwide record-linkage study.  
Glazer CH, Eisenberg ML, Tøttenborg SS, Giwercman A, Flachs EM, Bräuner EV, Vassard D, Pinborg A, Schmidt L, Bonde JP. Hum Reprod. 2019

- The risk of death between the MAR cohort (all men, regardless of infertility) and the non-MAR fathers was comparable
- medically assisted reproduction (MAR) between 1994 and 2015
- When stratified by type of male factor infertility, men with azoospermia had the highest risk of death
- No significantly elevated risk of death was observed among men with oligospermia and unspecified male factor**
- For the azoospermic men, further insight into causal pathways is needed to identify options for monitoring and prevention

**Behandling**

- Ikke-hormonell/livsstil
- Mangelfull evidens
- Hormonell
- Kirurgisk
- Assistert befruktning

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 gonadotrophins, 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 refer their sexual partners for evaluation and treatment.		Strong

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 hypogonadotropic hypogonadism.		Strong
No clear recommendation can be made for treatment of patients with idiopathic infertility using gonadotropins, anti-oestrogens, and antioxidants.		Strong

**OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET** **STORSTRAKUNIVERSITET**

## Konsensus - behandling

- Hypogonadotrop hypogonadisme - hormonterapi effektiv
- Idiopatisk infertilitet – varierende grunnlag, avhengig av hormonstatus osv
- Antioksidanter – manglende evidens
- Anti-inflammatoriske preparater ('idiopatisk' leukocytospermi, ASA)
  - NSAID – manglende evidens, symptomlindring
  - Steroider – manglende evidens
- Antibiotika – effekt ved bakteriell infeksjon, mangelfull evidens ved leukocytospermi

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORSTRAKUNIVERSITET

**OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET** **STORSTRAKUNIVERSITET**

## EAU 2020

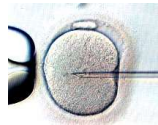
	Fertilisation method
<b>Male Factor Infertility</b>	
Sperms derived from men with azoospermia	ICSI mandatory
Severe OAT	ICSI highly recommended
Moderate OAT	IVF and ICSI equally effective
Isolated teratozoospermia	IVF and ICSI equally effective
Absolute asthenozoospermia	ICSI mandatory
Globozoospermia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

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORSTRAKUNIVERSITET

**OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET** **STORSTRAKUNIVERSITET**

## ICSI – ved dårlig sædkvalitet

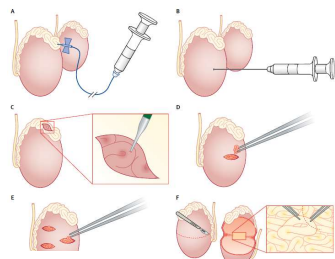
- ICSI
  - TESA
  - TESE
  - PESA
  - Mikro-TESE



OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORSTRAKUNIVERSITET

**OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET** **STORSTRAKUNIVERSITET**

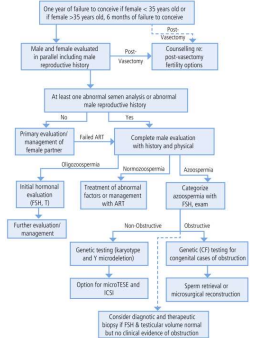
## Surgical sperm retrieval procedures Tournaye et al. 2017



- A. Percutaneous epididymal sperm aspiration
- B. Testicular fine needle aspiration
- C. Microsurgical epididymal sperm aspiration
- D. Testicular biopsy for testicular sperm extraction
- E. Testicular sperm extraction
- F. Microdissection testicular sperm extraction

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORSTRAKUNIVERSITET

**OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET** **STORSTRAKUNIVERSITET**



OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORSTRAKUNIVERSITET

© 2020 American Urological Association Education and Research, Inc. and American Society for Reproductive Medicine. All Rights Reserved.

**OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET** **STORSTRAKUNIVERSITET**

## Utvalgte referanser om anbefalinger

- 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28981651/>
- The European Association of Urology (EAU) European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. Eur Urol. 2021;80,603-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34511305/>
- Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. Schlegel et al. Fertil Steril. 2021;115:54-61. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.015.
- Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. Schlegel et al. Fertil Steril. 2021;115:62-69. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.016.
- European Academy of Andrology. Clinical Guidelines <https://www.andrologyacademy.net/eaac-clinical-guidelines>
- Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. Tournaye et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:544-53
- Concepts in diagnosis and therapy for male reproductive impairment. Tournaye et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:554-64
- The current status and future of andrology: A consensus report from the Cairo workshop group. Andrology. 2020;8:27-52
- Infertility: Practical Clinical Issues for Routine Investigation of the Male Partner. Alberto Ferlin, Carlo Foresta J Clin Med. 2020;6:1644

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORSTRAKUNIVERSITET



Male Reproductive Health Initiative

MRHI

Andronet



COST Action CA2019  
European Male Health  
Network

Takk for oppmerksomheten



OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET  
STORSTREKESLETTEN

[www.instagram.com/mannlig.reproduksjon/](http://www.instagram.com/mannlig.reproduksjon/)

# Hormonstimulering - preparater og protokoller

Hannah Ni Bhriain Russell  
Gynekolog  
Livio IVF-klinikken Oslo

LIVIO

## Interessekonflikter

- Ingen

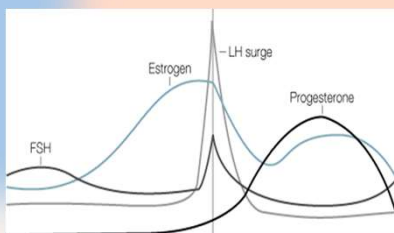


2

Hannah NiBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

LIVIO

## Menstruasjonssyklus



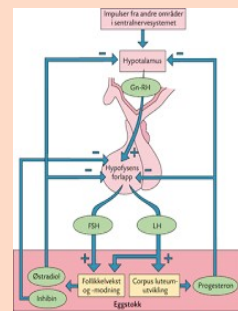
Hannah NiBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

## Hypotalamus-Hypofyse-gonade akse

GnRH (Gonadotropin releasing hormone) Utskilles fra hypothalamus: Stimulerer hypofysen til å produsere Gonadotropiner FSH (Follikelstimulerende hormon) & LH (Luteiniserende Hormon) som stimulerer vekst & modning av follikler.

FSH reseptorene i Granulosaceller i ovarial follikel øker, og østradiolstigning fører til negativ feedback til hypofysen og signal at 1 follikel har blitt dominant.

LH reseptorene i thecaceller -androgen & progesteron produksjon



Hannah NiBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

## Det som skal beskrives...

- **Hormon Stimulering av ovariene**
  - For å planlegge coitus/inseminasjon
  - +- ovulasjon Induksjon og lutealfasestøtte. letrozol/clomifencitrat/lav dose FSH
- **Inseminasjon (IUI : 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

Hannah NiBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

## 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.



Hannah NiBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

## 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 & flerlinger.

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

**Letrozole (femar):** aromatasehemmere

Øker FSH-modning av flere follikler, øker østradiol-

Tykk endometriet og ovulasjon kun 1-2 egg!

Kontraindisert: graviditet/ amming- graviditets test først.

**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)



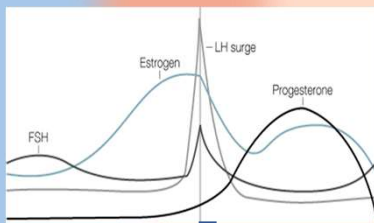
Hannah Nibhrain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

## Inseminasjon

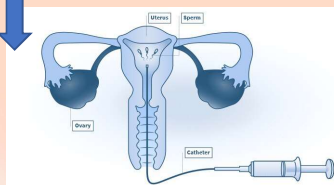
- Artificial Insemination by partner/Donor (AIH/AID)
- IUI: Intrauterin Inseminasjon
- Naturlig syklus
  - +hcg
  - letrozol/CC + hcg
  - FSH + hcg.
- UL ca sd 10 (avh syklus lengden)
- LH testing urin hjemme fra sd 10
- IUI når follikkel klar til hcg eller +LH test
- OBS: informasjon & avbryte ved flere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



Hannah Nibhrain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

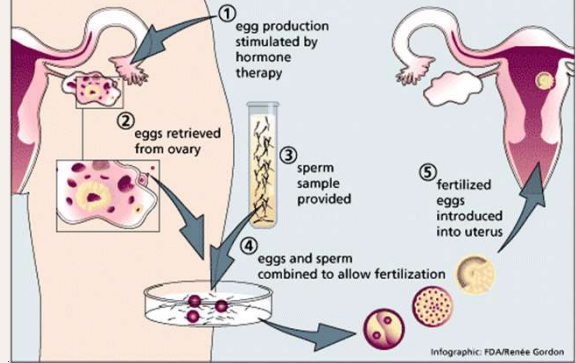


ovulasjons «vinduet»



Hannah Nibhrain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

## In Vitro Fertilization



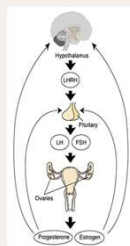
10

Hannah Nibhrain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

LIVIO

## Oversikt IVF

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



11

Hannah Nibhrain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

LIVIO

## 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 relativt til den individuelle pasient.
- Ideelt: å kunne fryse overtallige embryo
- Unngå overstimulering



12

Hannah Nibhrain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

LIVIO

## Stimulering med Gonadotropiner Hvor mye?



Dose avhengig av respons forventet utfra :

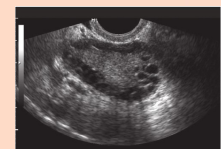
- AFC (antral follikkel antall)
- Hormonverdier, inkl AMH
- Tidligere respons på stimulering
- BMI

Individuell behandling & færre OHSS

Hannah NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022



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



Hannah NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

## FSH preparater: injeksjoner

- Rekombinant / human urin derived
  - Bemfola follitropin alpha
  - Gonal F follitropin alpha
  - Rekovellet follitropin delta
  - Pergoveris humant alpha FSH/LH
- Urinbasert
  - Menopur
  - Fostimon

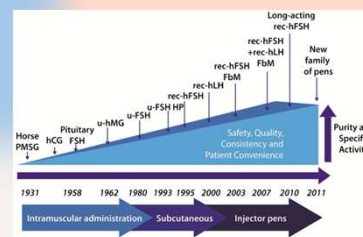


Hannah NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

## 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 NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

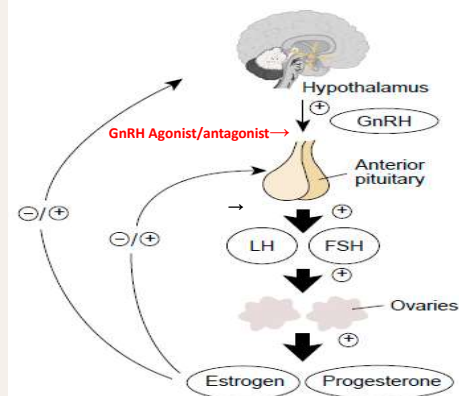
## Hindre spontan LH-topp & ovulasjon

- 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 NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

## Female HPG Axis



18

Hannah NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

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 NBHriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

LIVIO

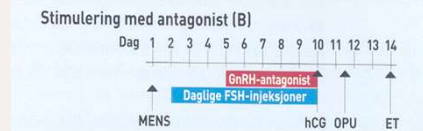
## GnRH-antagonist – Kort protokoll

### Ulemper:

- mindre fleksibel start
- mer sprøyter

### Fordeler:

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



20

Hannah NBHriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

LIVIO

## Egg modning-ovulasjon

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

SMÅB: Fremtidig tegn på anntid feilbakt i den enkelte kjønnsbase i utgangspunkt under: Tidspunkt for injeksjon av HCG

Time	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Utslag											

Vannvekt (kg): <10 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 >20

Størrelse (mm): \_\_\_\_\_ mm \_\_\_\_\_ mm

Endometriale sykdommer: \_\_\_\_\_ mm  Epider  Papill  Vippel eller

Kommentar: \_\_\_\_\_

Dato: \_\_\_\_\_ Signatur: \_\_\_\_\_

Dual trigger for eggmodning? –

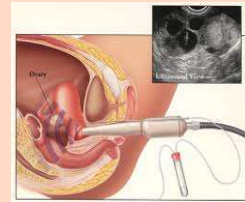
Kun med antagonist, gnrh agonist gis samtidig med ovulasjon induksjon.

Hannah NBHriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022



## Oocyt/egguttak aspirasjon/egguthenting

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



Hannah NBHriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

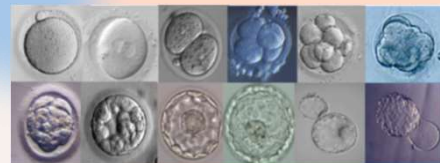
## Fertilisering med IVF eller ICSI



Hannah NBHriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

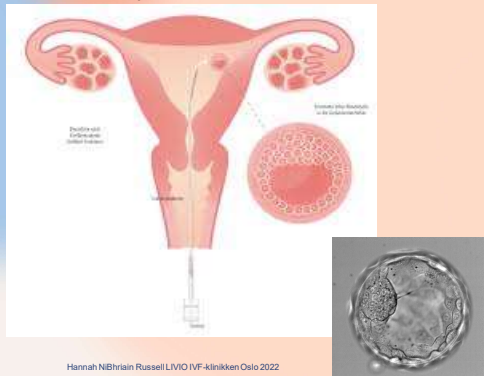


## IVF/ICSI -Blastocyst dyrkning-Timelapse



Hannah NBHriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

## Embryo Transfer



Hannah NIBhrain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

## Lutealfase støtte med progesteron

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

Crinone (applikator+gel)

Cyclogest (vaginorium)

Lutinus (applikator+vaginal tablett)

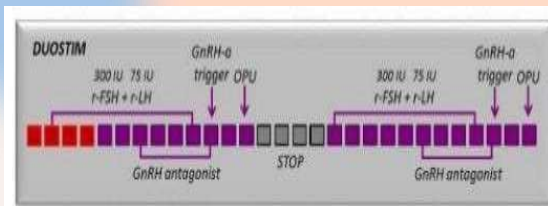
Utrogestan (vaginalkapsel)

1-3 ganger daglig avhengig av preparatet/ behandling.



Hannah NIBhrain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

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



Hannah NIBhrain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

## Lavdose stim protokoll, Naturlig syklus 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 NIBhrain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

## 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 egg-løsnings-sprøyte 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.

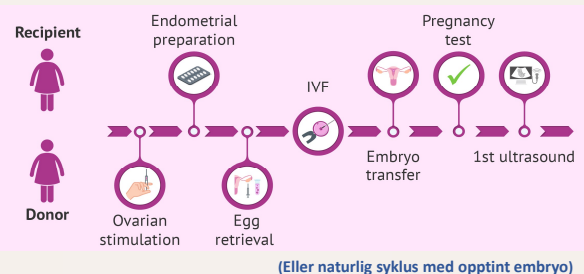


29

Hannah NIBhrain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

LIVIO

## Eggdonasjon/pardonasjon



## Oocytt frys...

COH, ovulasjon induksjon, egguttak, frys.

30

Hannah NIBhrain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

LIVIO



**Box 2: Fertility interventions offered by UK centres**  
*ASB-ones (n=27)*

thebmj  
 BMJ/2016/355:i295 doi: 10.1136/bmj.i295

Ovulation reserve test and anti-müllerian hormone and antral follicle count  
 Thyroid antibodies  
 Assisted hatching  
 Blastocyst culture  
 Sperm DNA test  
 Hysteroscopy  
 Time lapse embryo imaging (including Prime vision and Embryoscope)  
 Endometrial scratching  
 Adherence compounds (Embryglue)  
 Endometrial receptivity array (ERA)  
 Anovules  
 Oral antioxidant treatment  
 Denuclearised 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 (PGS-A)  
 Cytokine testing (Th1, Th2) and treatment  
 Autoimmunity to the HCG receptor  
 Intrafallopian infusion  
 Embryogen  
 Quail therapy  
 Aspirin  
 Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI)  
 Surgical sperm retrieval  
 Artificial oocyte activation  
 Spermflow

**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

**HFEA vurdering oppdatert 2020:  
 Ingen fikk grønt lys for standard bruk**

Hannah NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

## 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 (dihydroepiandrosterion)
- GH (Veksthormon)
- Antioxidant-coenzym Q10
- Immunterapi & m.m.....

**Ingen fikk grønt lys til standard bruk**

Hannah NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

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



33  
 Hannah NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022  
 LIVIO

## Viktig...

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

34  
 Hannah NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022  
 LIVIO

## Tusen Takk for oppmerksomheten



Hannah NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2022

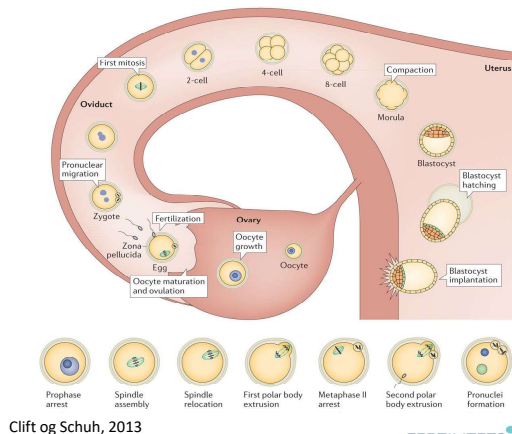
# Assistert befruktning i laboratoriet

Mette Haug Stensen  
PhD  
Senior klinisk embryolog  
Laboratoriesjef



FERTILITETSSENTERET

## Naturlig oocyt – og embryoutvikling

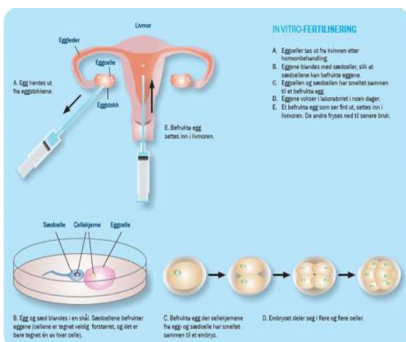


Clift og Schuh, 2013

FERTILITETSSENTERET

## Hva skjer i laboratoriet ved en behandling?

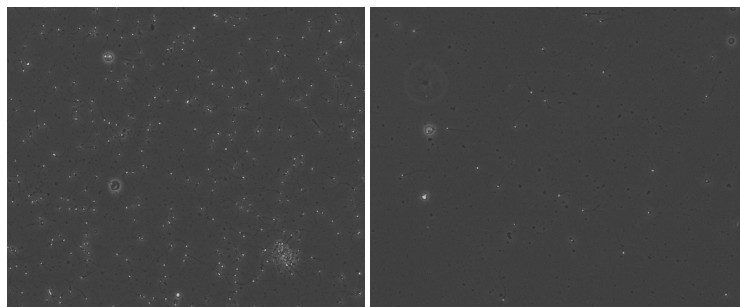
- Dag 0: sædanalyse, sædpreparering, egguttak (ovum pick up = OPU), inseminering (IVF/ICSI)
- Dag 1: bedømmelse av befruktning
- Dag 2 – 5: vurdering av embryokvalitet og utvalgelse av embryo til tilbakasetting av livmor (embryotransfer)
- Dag 2 – 5: Embryotransfer (ET) - tilbakeføring
- Dag 0 – 6: Kryopreservering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



Bioteknologirådet

FERTILITETSSENTERET

## DAG 0: SÆDANALYSE



IVF?

ICSI?

- Analyserer konsentrasjon og motilitet
- Evt andre faktorer av betydning

FERTILITETSSENTERET

## DAG 0: Preparering av sædprøven

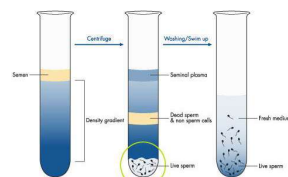
- Preparerer sædprøver med bevegelige spermier
- Swim up: sæd på bunnen av reagensglass med medium over i varmeskap (37 °C) eller lufttemperatur - ca 45 min - 1 time
- Beste svømmerne øverst, de døde på bunnen
- Fjerne sædplasma
- hindrer kapasitering samt fjerning av prostaglandiner som kan forårsake kontraksjoner i livmor



FERTILITETSSENTERET

## DAG 0: Preparering av sædprøven – gradient sentrifugering

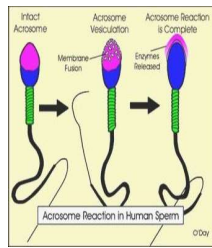
- Sæd på toppen
- Sentrifugeres gjennom flere lag medium med ulik tetthet
- Beste sædcellene på bunnen
- Grums og andre celler over
- Sædprøver med få sædceller
- Kapasitering



FERTILITETSSENTERET

## Kapasitering av spermier

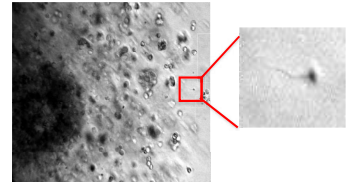
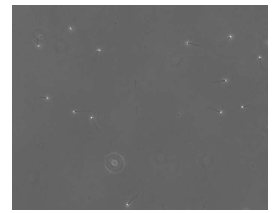
- Kapasitet til å bindes til og penetrere oocytten
- Økning i membranens fluiditet
- Hyperaktiv bevegelse
- Ca 6 timer, 37 - 39 °C
- Fjerner epididymale og seminal plasma proteiner rundt spermene
- Follikelvæsken kan forårsake kapasitering
- Akrosomreaksjon:
  - 1) ytre akrosomale membraner smelter sammen med plasmamembranen på hodet til spermien
  - 2) Akrosomale granuler brytes ned; frigir lysiner
  - 3) Plasmamembranen på spermiehodet og oocytts plasmamembran fusjonerer



FERTILITETSSENTERET

## DAG 0: IVF/ICSI

- Avgjør befruktningsmåte: IVF/ICSI
- IVF: 50 000 – 100 000 preparerte spermier til hvert egg i et fertiliseringsmedium



FERTILITETSSENTERET

## IVF/ICSI:

### DAG 0: egguthenting (OPU = ovum pick up)

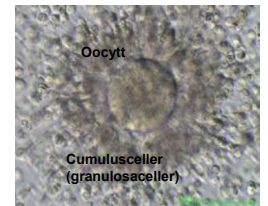
- Forbereder skåler med medium dagen før
- Follikelvæske med egg (oocyt)
- Observeres i et mikroskop av embryolog -ca 100 µm i diameter
- Antall egg (gjennomsnittlig 8- 10 stk)
- NB: temperatur!



FERTILITETSSENTERET

## DAG 0: Kvalitet/modenhet oocytter

- Modne oocytter for å fertiliseres
- IVF: kompaktheten av cumulus celler rundt egget (cumulus oophorus)
- ICSI – eggene må vurderes om modne (MII)
- Fjerne granulosa cumulusceller (fysisk beskyttelse, vekstfaktorer, hormoner, næringsstoffer, aminosyrer) rundt egget- denudering
- Legges i HYASE/cumulase
- Pipeteres inn og ut av denuderings - pipette



FERTILITETSSENTERET

## Dag 0: Intracytoplasmisk spermieinjeksjon (ICSI) (mikroinjeksjon)



GV = germinal vesikkel  
MI = metafase I

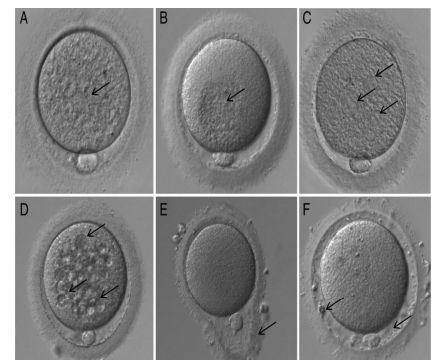
MI = metafase II  
ZP = Zona Pellucida

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

FERTILITETSSENTERET

## Dag 0: OOCYTTKVALITET

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



Rienzi et al, 2010

- Inne i cytoplasma viktigst?

FERTILITETSSENTERET

## DAG 0: ICSI - PROSEDYRE

- Modne egg (MII)  
gjennomgått reduksjonsdeling  
(første runde meiose)

- Injiseres med en immobilisert spermie



## ICSI



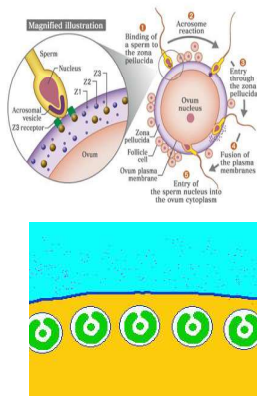
FERTILITETSSENTERET

FERTILITETSSENTERET

## 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)



FERTILITETSSENTERET

## DAG 1: FERTILISERING

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



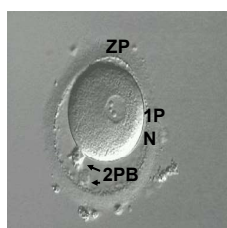
Ikke fertilisert  
0 pronuclei = PN, 1PB



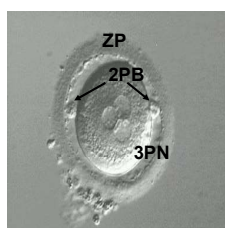
Fertilisert = zygote  
2PN, 2PB

FERTILITETSSENTERET

## DAG 1: UNORMAL FERTILISERING



1PN, 2PB

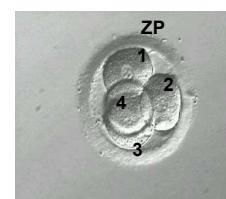
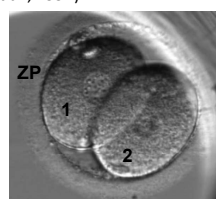


3 PN, 2PB

FERTILITETSSENTERET

## DAG 1/DAG 2: EMBRYOUTVIKLING

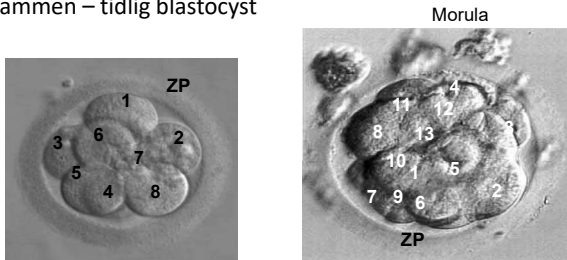
- Early cleavage 25 – 27 timer (ICSI) og 27 – 29 timer (IVF) etter inseminering/mikroinjeksjon: 2 celler (blastomerer) – økt graviditets- og implantasjonsrate, lavere kromosomfeil (Sakkas, et al., 1998; Lundin et al., 2001)
- Dag 2: 44 – 48 timer etter inseminering: 2 – 6 celler; 4 celler foretrekkes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



FERTILITETSSENTERET

## DAG 3/DAG 4: EMBRYOUTVIKLING

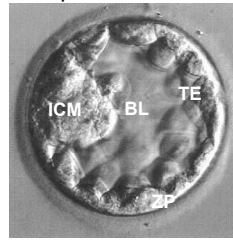
- Dag 3: 64 – 72 timer etter inseminering: 4 – 10 celler; 8 celler foretrekkes - tidlig morula? (Racowsky et al., 2011)
- Dag 4: morula: ≈ 16 celler. Kompaksjon: tight junctions og desmosomer holder cellene tett sammen – tidlig blastocyst



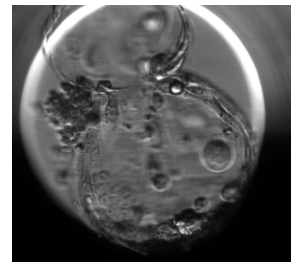
FERTILITETSSENTERET

## 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

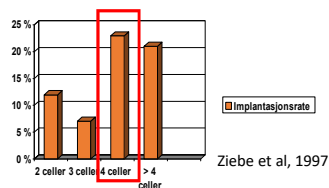


- Hatching (klekking): trophectodermcellene kommer ut av Zona Pellucida

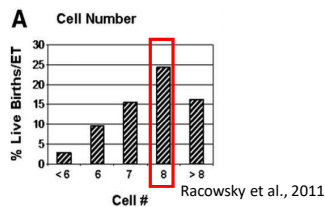
FERTILITETSSENTERET

## EMBRYOMORFOLOGI – delingshastighet

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



Ziebe et al., 1997

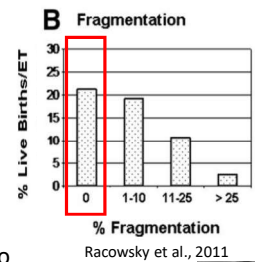


Racowsky et al., 2011

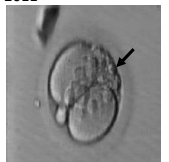
FERTILITETSSENTERET

## EMBRYOMORFOLOGI - fragmentering

- Korrelerer med kromosomfeil (Plachot et al., 1987; Pellestor et al., 1994; Munné 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 (celle)?



Racowsky et al., 2011



FERTILITETSSENTERET

## EMBRYOMORFOLOGI – antall kjerner

- Ën synlig kjerne i hver blastomer
- Multinukleære blastomerer: binukleære, multinukleære, mikronukleære



FERTILITETSSENTERET

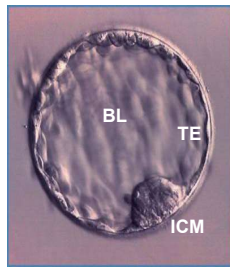
## Multinukleære embryo

- Dess flere blastomerer med Ën synlig kjerne, jo høyere graviditetsrate (Palmstierna et al., 1998)
- Multinukleære blastomerer korrelerer med kromosomale avvik (Hardarson et al., 2001; Sun et al., 2018)
- Embryo med multinukleære blastomerer er assosiert med lavere implantasjons-, graviditets- og fødselsrate (Van Royen et al., 2003; Ergin et al., 2014)
- Høyere spontanabort rate (Sun et al., 2018)

FERTILITETSSENTERET

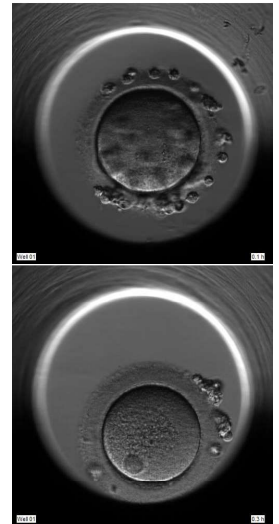
# BLASTOCYSTMORFOLOGI

- 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)



# Time-lapse teknologi

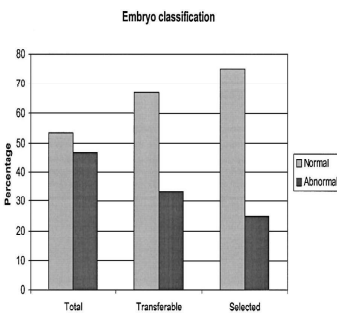
- Integrert mikroskop i en inkubator
- Observerer dynamiske prosesser
- Morfokinetikk = morfologi + time-lapse
- Unormale delinger (1→3, 2→5), reverserte delinger (Rubio et al., 2012)
- “Feil” korrigeres?
- Studie: ekskludering av celler ved celledeling (samarbeid med OsloMet)



# SELEKSJON AV EMBRYO

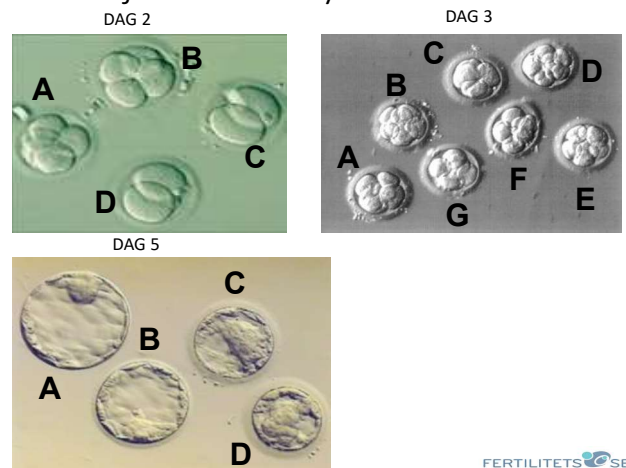
Velger det embryoet med størst sannsynlighet for graviditet til embryotransfer (ET)

- Viktigste parameter:
  1. Embryo: antall celler, etterfulgt av fragmenteringsgrad, størrelse på blastomerer, kjerner, delingsparametre
  2. Morula: antall celler, kompaktet, ekskludering av celler?
  3. Blastocyst: ekspanderingsgrad, inner cell mass (antall celler/kompaktet), trophoctoderm (antall celler/kompaktet)
- Øker sannsynligheten for å sette tilbake et normalt embryo
- Subjektivt, stor grad av intervariasjon og intravariasjon



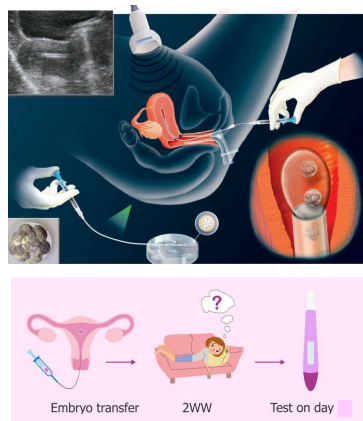
Ziebe et al., 2003

# Seleksjon av embryo

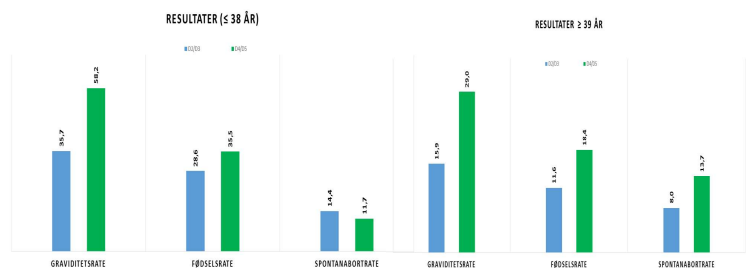


# DAG 2-5: EMBRYOTRANSFER

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



# Resultater ART



## Frys/tin av oocytter/embryo/morula/blastocyster

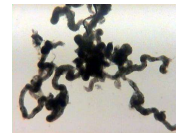
- Frys = kryopreservering
- Fryseprosessen: frysemedium inn som hindrer isdannelse, lagres i strå i flytende nitrogen (-196°C) eller nitrogendamp
- Oocytter/(zygoter)/embryo/morula/blastocyster kan lagres inntil kvinnen fyller 46 år (Bioteknologiloven)
- Tineprosessen: frysemedium ut, væske fra mediumet inn i cellene
- Minst 50% av et embryos blastomerer (celler) må overleve
- Times til livmorslimhinnen – embryotransfer
- Lagring av oocytter for ikke-medisinske årsaker (brukes før kvinnen fyller 46 år)
- Fryse sæd



FERTILITETSSENTERET

## PESA/TESA/m-TESE

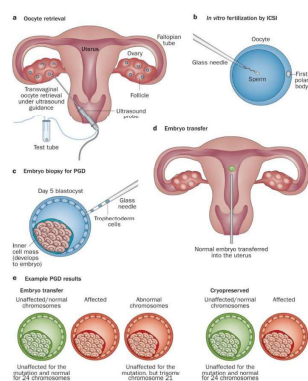
- Ingen spermier i ejakulætet (azoospermi/retrograd/sterilisert)
- TESA = testikulær sperm aspirasjon
- PESA = percutanøs epidymal sperm aspirasjon
- m-TESE: mikro-TESE (operativt sæduttak med mikroskop) Klinikkk Hausken
- Moser/kutter opp tråder av vev med spermier
- Bevegelige (TESA/PESA) eller ikke-bevegelige spermier (TESA)
- ICSI
- Evt frys



FERTILITETSSENTERET

## PGD/PGT = Preimplantasjons genetisk diagnostikk/testing

- Alvorlig genetiske sykdommer med stor fare for overføring til eventuelle barn
- Maternelle og paternelle sykdommer
- Vevstype – stamcelle donør for søsken med alvorlig, arvelig sykdom
- Blastomerer eller trofektoderm-celler
- Mosaikker
- Biopsi – genetisk analyse – seleksjon og transfer uaffektet embryo/blastocyst
- Spesialisthelsetjenesten avgjør hvem som skal få gjøre PGT (OUS, St.Olavs)
- Preimplantasjons genetisk screening (PGS) er forbudt i Norge



FERTILITETSSENTERET

## PGT St.Olavs



FERTILITETSSENTERET

## Utfordringer på klinikk - TEAM

- Nok antall spermier til ICSI? (PESA/TESA/fryse spermier)
- IVF eller ICSI?
- Dyrkning til dag 2/dag 3/ dag 4/ dag 5?
- Hvilket embryo skal velges til embryotransfer?
- Fryse ned embryo? Hvilken dag?
- Fryse ned oocytter?
- Donorbehandling?



FERTILITETSSENTERET

## AI/KI som et hjelpemiddel?

- Raskere
- Mindre subjektivt
- Gi objektivt hjelp + årsak til hvorfor
- Forbedre resultater?

Human Reproduction, Vol.36, No.8, pp. 2429-2442, 2021  
Advance Access Publication on July 20, 2021 doi:10.1093/humrep/dab144

human reproduction MINI REVIEW

### Artificial intelligence in the fertility clinic: status, pitfalls and possibilities

M.A. Riegler<sup>1</sup>, M.H. Stensen<sup>2</sup>, O. Witczak<sup>3</sup>, J.M. Andersen<sup>4</sup>, S.A. Hicks<sup>1,4</sup>, H.L. Hammer<sup>1,4</sup>, E. Delbarre<sup>1,4</sup>, P. Hålvorset<sup>1,4</sup>, A. Yazidi<sup>1</sup>, N. Holst<sup>1</sup>, and T.B. Haugen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Health, Systems, Simula Metropolitan Center for Digital Engineering, Oslo, Norway; <sup>2</sup>Trondheim University, Oslo, Norway; <sup>3</sup>Department of Life Sciences and Health, Faculty of Health Sciences, OsloMet – Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway; <sup>4</sup>Department of Computer Science, Faculty of Technology, Arts and Design, OsloMet – Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

\*Correspondence address: Department of Health, Systems, Simula Metropolitan Center for Digital Engineering, Oslo 0487, Norway.  
E-mail: rieha@simula.no (M.A. Riegler) https://doi.org/10.1093/humrep/dab144

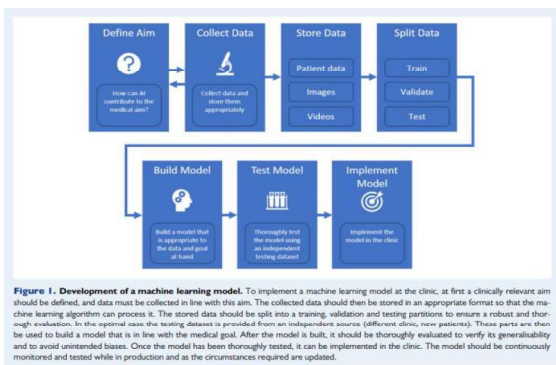
Submitted on May 18, 2021; resubmitted on June 21, 2021; editorial decision on June 23, 2021

simulamet

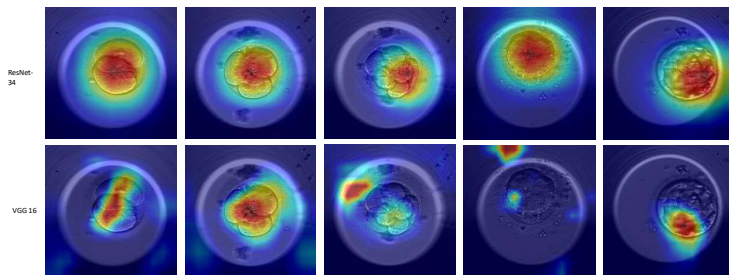


FERTILITETSSENTERET

# AI i en fertilitetsklinikk

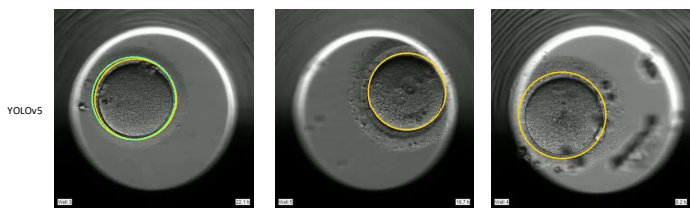


# Heat-maps in evaluering av AI-modell



Sharma et al., in prep

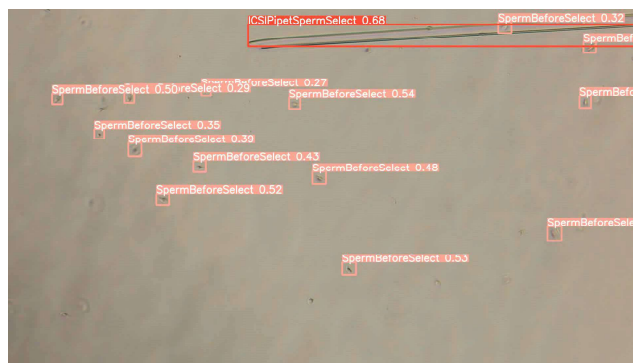
# Automatisk detektering av celledelinger



«YOU LOOK ONLY ONCE»

Sharma et al., in prep

# AI ved ICSI



YOLOv5





# Komplikasjoner ved assistert befruktning

Infertilitet - fra diagnose til behandling  
O 34926  
Marte Myhre Reigstad

## Komplikasjoner ved assistert befruktning

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.
- 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 protrauert 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 bukromfang

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, størrelse av ovarier

• UL abdomen - ascites

• Rtg Thorax/DVT utredning

## Behandling OHSS

• Forebygge!

• «Freeze all»

- Informere på forhånd
- Prognose

• Symptomatisk behandling – tappe ascites (vaginalt) eller pleura

• Tromboseprofylakse

## Forebygging

1. Identifisere risikopasienter

- PCOS
- Høyt antall antralfollikler/høyt AMH nivå
- Mange egg ved egguttak
- Alder (<30)
- Vekt ?
- Tidligere OHSS
- Graviditet

2. Forsiktig dosering av gonadotropiner

## Behandling OHSS

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

## Behandling OHSS

- Innleggelse:
  - Klinisk ascites
  - Alvorlig hemokonsentrasjon
  - Organpåvirkning
- Behandling
  - Tappe ascites/dren
  - Evt drenering 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

Endometriumpunksjon  
IBD pasienter  
Bekkenadheranser (f eks etter PID)  
Antibiotikaproyfakse

## Tromboser

- Økt trombosetendens – trolig pga økte østrogennivåer, og OHSS (hemokonsentrasjon)
- Oftest ved IVF forsøk som medfører graviditet
- Atypisk lokalisasjon
- Sjelden men beskrevet høy mortalitet.
- Lav terskel for CT/MR ved mistanke.

## Torsjon av ovarier

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

## Svangerskapskomplikasjoner

- Flerligner
- Nedadgående i senere år
- Risiko for barna:
  - Prematuritet
  - SGA (small for gestational age)
  - Misdannelser
- Risiko for mor:
  - Gestasjonell diabetes
  - Preeklamsi
  - 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

- Hormoners rolle
- Sårbare perioder av embryoutvikling.
- ART barna blir eldre og flere
- Større grupper av behandlede mødre

## Kreft hos kvinner etter IVF

- Generelt: IVF er trygt, og få signifikante økninger
- Økt risiko for eggstokk- and bryst kreft?
- Høyere risiko blant *nulliparae*
- Mindre konklusivt for 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 unnfanget etter ART, muligens også Hodgkin lymfom.
- Fortsatt få barnekreft i IVF gruppen
- Nyere data?

## Somatisk sykdom blant IVF-barn

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

## Somatisk sykdom blant IVF-barn

- Astma
- Allergi
- Infeksjoner



## Kognitiv funksjon

- Har vært antydnet økt, men trolig assosiasjon til prematuritet.
- Små forskjeller i akademiske ferdigheter
- Mulig mental retardasjon, utviklingsforstyrrelser og adferdsforstyrrelser etter ART??



## Fertilitet

- 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 tromboserisiko!

Individuelt tilpasset stimulering

Langtidsutfall – ser ut til å gå bra, men det er ennå tidlig mtp barnas



## FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING VED OUS

- NASJONAL FUNKSJON

## FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING

- 1) fertilitetsbevarende behandling generelt
- 2) Nasjonal funksjon ved OUS
- 3) Henvisning og samarbeid

## FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING

- Definisjon: Fertilitetsbevarende behandling innebærer uttak og nedfrysning av ubefruktede egg, befruktede egg eller eggstokkvev til senere bruk, der pasienten skal gjennomgå behandling eller har en medisinsk tilstand som med stor sannsynlighet vil føre til sterilitet.

## FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING

- **Indikasjon:**
  - pasienten har **tilstand eller sykdom** som innebærer risiko for tidlig tap av fertilitet, eller
  - pasienten **skal gjennomgå behandling** med høy risiko for sterilitet (i praksis 50 %)
- **Kontraindikasjon:**
  - pasienten har allerede **tap** eller svært svekket ovarialreserve
  - pasienten ikke har en realistisk mulighet å bli gravid senere, for eksempel hvis hun samtidig også skal gjennomgå hysterektomi. Unntak er pasienter hvor partnerdonasjon av egg er aktuelt.
- **Relative kontraindikasjoner**
  - forventet fertilitetstap er lavt, f.eks. lavdosebehandling med cellegift;
  - forventet nytte av fertilitetsbevarende behandling er lav, f.eks. alder over 39 år;
  - stor risiko for komplikasjoner eller forverring av grunnlstand, f.eks. utsettelse av behandling eller bivirkning av hormonstimulering.

## FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING

- **Tilstand/sykdom** som innebærer tap av fertilitet:
  - Tilstand som gir økt risiko for prematur ovarialinsuffisiens
- **Behandling** som innebærer høy risiko for tap av fertilitet:
  - Cytostatika (iført, strålebehandling). Ulike cytostatika påvirker fertiliteten ulikt.
  - Strålebehandling mot abdomen/bekken
  - Ovarialkirurgi
  - Annen bekkenkirurgi

## FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING

- **Hva sier loven?**
  - Kun virksomheter som er godkjent etter bioteknologiloven § 7-1 og § 2-11 kan lagre ubefruktede egg, eggstokkvev eller befruktede egg.
  - Oocytter og ovarialvev kan oppbevares så lenge hensynet til kvinnen tilsier det. Ved kvinnens død skal ubefruktede egg og lagret eggstokkvev destrueres. Kvinner som skal motta assistert befruktning kan ikke være eldre enn fylte 46 år ved inseminasjon eller innsetting av befruktet egg (§2-3a).
  - Ved graviditetsønske må pasienten gjennom utredning for assistert befruktning. Tilbud om lagring av biologisk materiale gir ingen automatisk rett til fremtidig tilbakesettning eller annen form for behandling.

## FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING

- Hva koster det for pasienten?
- Medisinkostnader dekkes av det helseforetak der pasienten er hjemmehørende
- Pasienten betaler kun pasientavgift

## FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING

- Behandlingsalternativer:
  1. Lagring av ubefruktede egg
  2. Lagring av befruktede egg (embryo)
  3. Lagring av eggstokkvev
  4. Kjemoprotektiv behandling med GnRH-agonist. (tilleggsbehandling, men ikke anbefalt som eneste tiltak)

## FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING

1. Lagring av ubefruktede egg
  - Innebefrer hormonestimulering med FSH og transvaginalt uttak av egg. Pasienten må ha kommet i puberteten. Det er også en forutsetning at videre planlagt behandling kan utsettes de to ukene (ca) behandlingen tar. Ved brystkreft: anbefales behandling med Tamoxifen/Letrozol under FSH-stimulering for å motvirke den endogene østadiolstigningen.
2. Lagring av befruktede egg
  - Tilvarende behandling og forutsetninger som nevnt over, men forutsetter i tillegg at pasienten lever i et stabilt parforhold. Befruktede egg kan lagres til kvinnen er 46 år og så lenge paret fortsatt lever sammen.

Kvinner som lever i parforhold kan velge å lagre ubefruktede egg, og man kombinere de to i samme behandling

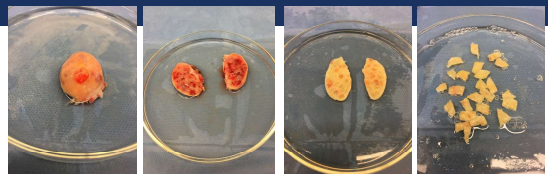
## FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING NASJONAL FUNKSJON

3. Lagring av eggstokkvev
  - Innebefrer laparoskopisk unilaterale ooforektomi evt laparoskopisk biopsiering av ovarialcortex.
  - Inngrepet utføres ved OUS eller ved uttakssenter ved regionskehusene. Eggstokkvevet lagres ved OUS.
  - Kvinner som ønsker dette bør henvises til OUS for informasjon og vurdering
  - Tjenesten har en egen nettside med pasientinformasjon og informasjon til henvisende leger

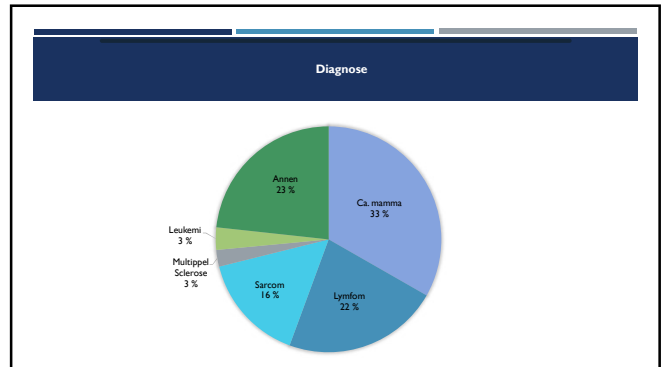
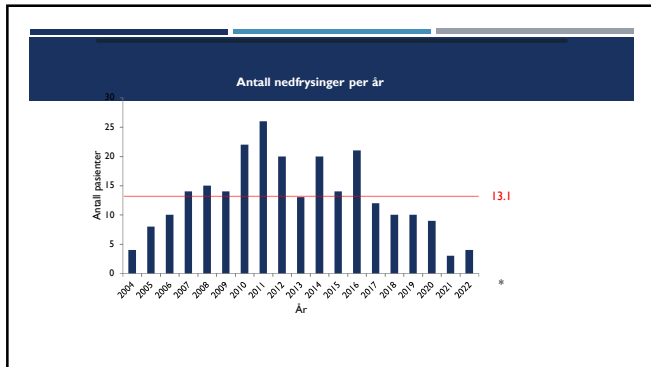
## FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING NASJONAL FUNKSJON

- Hvilke pasienter kan være aktuelle for behandling med lagring av eggstokkvev:
  - kvinner under 35 år
  - ingen barn fra før
  - tilstrekkelig eggstokkfunksjon ved tidspunkt for uttak av vev
  - behandling eller tilstand som gir høy risiko (> 50%) for sterilitet
  - lav risiko for spredning til eggstokk
  - reell mulighet for fremtidig svangerskap etter behandling
  - ikke tid til å bruke 14 dager på hormonestimulering.

## KRYOPRESERVERING AV OVARIALVEV

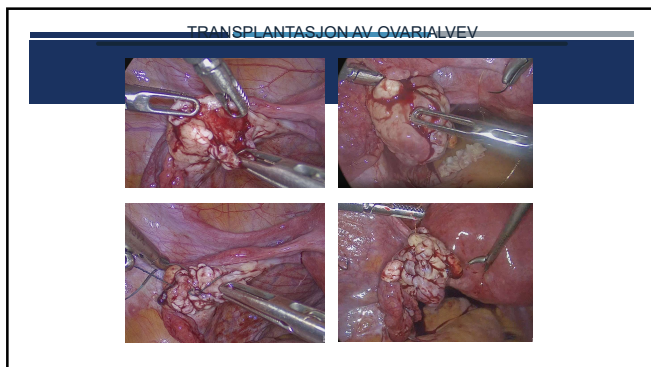
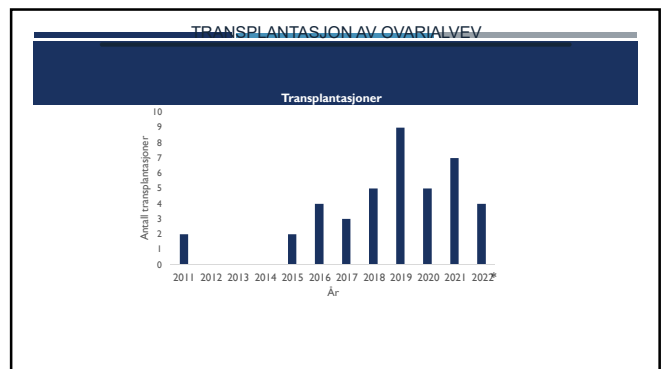


- Frysemedia: saltvann (PBS), ethylene glycol, sukrose -> beskytter vevet i fryseprosessen
- Lang nedfrysingsprotoll: gradvis nedkjøling til -196°C
- Lagring: dedikert nitrogentank (gassfase) hos RMA



### FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING NASJONAL FUNKSJON

- Lagret eggstokkvev oppbevares så lenge hensynet til kvinnen tilsier det.
- Kvinner som har eggstokkvev lagret oppfordres til å ta kontakt relativt raskt ved graviditetsønske.
- Hvis de ikke oppnår graviditet uten behandling vil det være aktuelt å retransplantere eggstokkvev. Dette gjøres også ved laparoskopisk kirurgi. Det er en forutsetning for retransplantasjon at kvinnen er erklært frisk og at det ikke er fare for spredning av sykdommen via det retransplanterte eggstokkvevet. (Leukemi)
- Eggstokkvevet retransplanteres oftest i den gjenværende eggstokken evt i bekkenperitoneum. Man kan bli gravid enten spontant eller via IVE.
- Eggstokkfunksjonen overvåkes tett etter ovarialvevstransplantasjon. Pasienter kan måtte retransplanteres flere ganger.
- Det er fortsatt få pasienter på verdensbasis som har blitt gravide etter denne typen behandling



### FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING

- **Prognose / sannsynlighet for vellykket graviditet**
- Sparsomt kunnskapsgrunnlag.
- En studie har antydnet at for å oppnå et svangerskap, må det fryses 12 oocytter hvis kvinnen er 30 – 36 år og 30 oocytter ved 36–39 års alder [10]. Noen data tyder på at kreftpasienter har dårligere sjanser for graviditet enn andre som har gjennomgått assistert befruktning.

Det er født flere friske barn i Norge etter tilbakesetting av nedfrosset og opptint eggstokkvev. Per september 2022 har 28 pasienter gjennomgått til sammen 41 transplantasjoner.

- Det er født 10 barn etter behandlingen. En pågående graviditet



## FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING NASJONAL FUNKSJON

Nasjonal behandlingstjeneste for fertilitetsbevarende behandling med autogt ovarialvev har åpent 365 dager i året.

Behandlingstjenesten skal være lett tilgjengelig og ønsker at pasienter blir henvist så raskt som mulig slik at det er tid til å informere og gjøre kloke avveininger i forhold til behandlingsvalg.

Henvisning kan sendes skriftlig, alternativt kan man kontakte reproduksjonsmedisinsk avdeling på vakttelefon:

**913 83 201**

Behandlingstjenesten samarbeider tett med alle offentlige IVF-klinikker ved regionsykehusene i tillegg til intervensjonssenteret på Rikshospitalet og onkologene.