



Infertilitet - fra diagnose til behandling

Torsdag 12. oktober 2021

Program

08.30 **Velkommen**

v/Marte Myhre Reigstad

08.35 **Kvinnelig infertilitet – diagnostikk og utredning**

v/Nan B. Oldereid

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

v/Trine B. Haugen

10.35 Pause

10.50 **Kvinnelig infertilitet – henvisning og behandlingsvalg**

v/Ingrid E. Stål

11.35 **Hormonstimulering - preparater og protokoller**

v/Hannah Lena Russell

12.00 Lunsj

13.00 **Fertilitetsbevarende behandling ved OUS – nasjonal funksjon**

v/Ingrid E. Stål

13.45 **Assistert befruktning i laboratoriet**

v/Mette Haug Stensen

14.30 Pause

14.40 **Assistert befruktning – komplikasjoner og kreftisiko etter behandling**

v/Marte M. Reigstad

15.25 **Den «nye» bioteknologiloven**

v/Nan B. Oldereid

16.15 Spørsmål

16.30 Slutt

LIVIO
IVF-klinikken
Oslo

Kvinnelig infertilitet - diagnostikk og utredning

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

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
- Optimalisering av fertilitet

LIVIO

Fruktbarhet og alder



LIVIO

Antall barn/kvinne

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



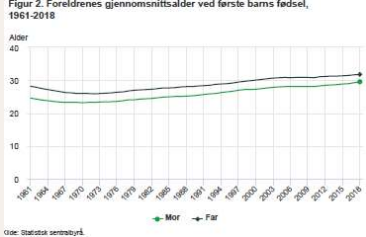
2008: 1,96 barn/kvinne
2020: 1,48 barn/kvinne

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

LIVIO

Maternell alder ved 1.fødsel

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



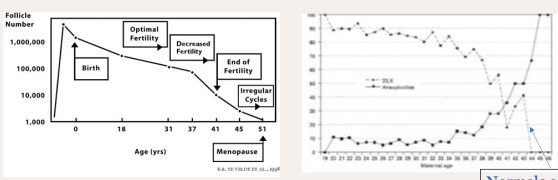
Mor:
1984: 25 år
2018: 29,5 år
2020: 29,9 år

Oslo: 31,5 år

Far
2020: 32,1 år

LIVIO

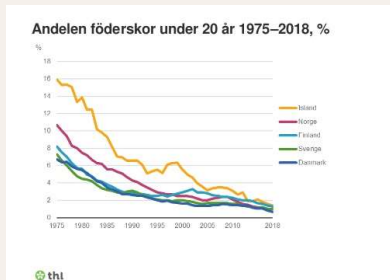
Viktigste faktor for at fertilitetsbehandling er vellykket er kvinnens ALDER



Normale egg

LIVIO

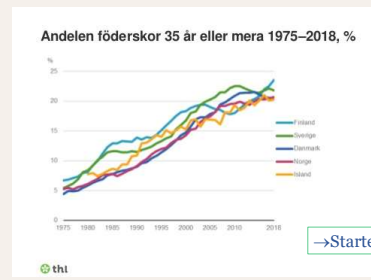
Maternell ålder og fertilitet



<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 ålder og fertilitet



→ Starter senere – får færre barn

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

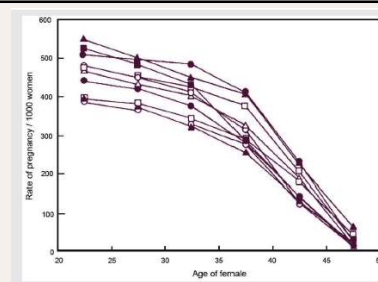
Nordisk perinatal statistik 2018

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 Menken et al (4). The 10 populations (in descending order of age 20 to 20 are: Netherlands, marriages 1921-30 (solid triangles); Geneva bourgeoisie, husbands born 1600-49 (solid squares); Canada, marriages 1700-30 (open circles); Normandy, marriages 1760-90 (open squares); Hutcheson, marriages before 1921 (open squares); Tulla, marriages of Europeans 1840-59 (open triangles); Normandy, marriages 1674-1742 (solid circles); Norway, marriages 1874-76 (open squares); Isle, village marriages, 1940-50 (solid triangles); Geneva bourgeoisie, husbands born before 1600 (open circles).

ASRM. Optimizing natural fertility. Fert Stool 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

LIVIO

Alder og eggkvalitet

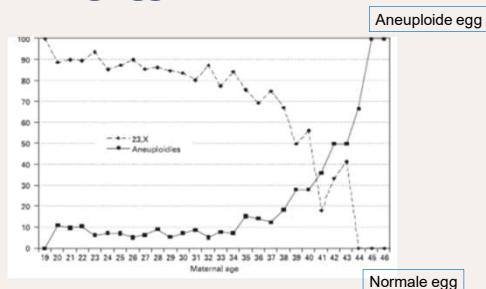
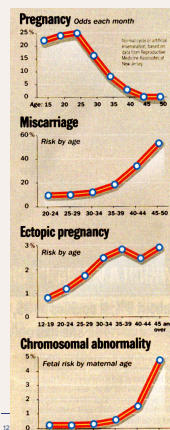


Fig. 1. Rate of haploidy and the global incidence of aneuploidy according to maternal age in a sample of 1,397 human oocyte II karyotypes

Pellestor et al, Cytogenet Genome Res, 2005

LIVIO



Økende maternell alder:

Ved **20 år** – spontanabort ca.9%

Ved **35 år** – spontanabort doubles

Tidlig **40 år** – sp.ab. risiko doubles igjen

Ved **42 år** – omtrent 90% av gjenværende egg er unormale

Økt risiko for trisomier

ASRM

LIVIO

Maternell alder og svangerskapsutfall

Økende alder øker risiko for:

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

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



LIVIO

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

Louise C. Kenny¹, Tina Lavender², Roseanne McNamee³, Sinead M. O'Neill¹, Tracey Mills¹, Ali S. Khashan^{4,5}

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 rd percentile)	0.740, 0.739	0.91 (0.85-0.97)	0.750, 0.81	1.00 (0.92-1.08)	0.830, 0.97	1.13 (0.97-1.33)
VSGA (<-3 rd percentile)	0.750, 0.739	0.90 (0.86-0.95)	0.740, 0.79	0.98 (0.92-1.04)	0.820, 0.92	1.11 (0.98-1.25)
LGA (>+90 th percentile)	1.301, 1.46	1.23 (1.19-1.27)	1.591, 1.80	1.31 (1.26-1.36)	1.631, 1.75	1.32 (1.22-1.42)
VLGA (>+90 th percentile)	1.401, 1.311	1.28 (1.21-1.32)	1.601, 1.87	1.36 (1.29-1.42)	1.801, 1.91	1.44 (1.31-1.58)
ILGA (>+90 th percentile)	1.491, 1.571	1.38 (1.32-1.38)	1.701, 1.96	1.43 (1.32-1.55)	1.751, 1.96	1.46 (1.29-1.65)
Macrosomia (>4.5kg)	1.381, 1.46	1.22 (1.13-1.31)	1.531, 1.67	1.26 (1.15-1.38)	1.621, 1.86	1.31 (1.11-1.54)
All Caesarean deliveries	1.301, 1.39	1.33 (1.32-1.37)	1.601, 1.74	1.59 (1.56-1.62)	1.861, 1.92	1.83 (1.77-1.90)
Emergency Caesarean deliveries	1.211, 1.24	1.28 (1.24-1.31)	1.281, 1.33	1.41 (1.36-1.45)	1.481, 1.58	1.63 (1.54-1.73)
Elective Caesarean deliveries	1.531, 1.37	1.43 (1.39-1.47)	1.961, 2.02	1.77 (1.72-1.83)	2.272, 1.5, 2.38	2.03 (1.93-2.13)
Preterm delivery (<37 weeks)	1.000, 1.04	1.07 (1.03-1.12)	1.151, 1.21	1.25 (1.19-1.31)	1.101, 1.27	1.24 (1.13-1.37)
Very preterm delivery (<32 weeks)	0.800, 1.06	1.05 (0.96-1.15)	1.030, 1.26	1.25 (1.15-1.36)	1.140, 1.46	1.24 (1.11-1.39)
Stillborn	1.110, 1.27	1.23 (1.16-1.43)	1.231, 1.40	1.41 (1.35-1.47)	1.621, 2.2, 1.64	1.83 (1.72-1.97)
Neonatal death	1.070, 1.31	1.18 (0.95-1.45)	1.050, 1.36	1.18 (0.91-1.54)	1.050, 1.34	1.18 (0.91-1.54)

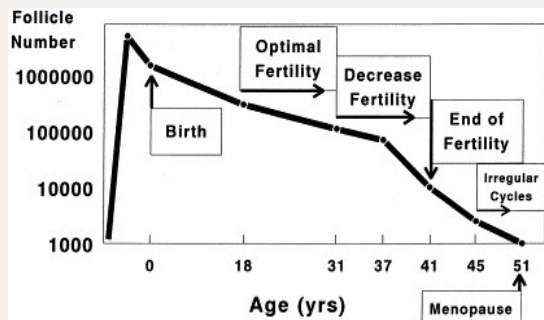
*Adjusted for: parity, maternal BMI, social deprivation score and ethnic origin
 †Model based on 2007-2008 data only. ESGA (Extremely small for gestational age, <-3rd percentile); VSGA (Very small for gestational age, <-5th percentile); SGA (Small for gestational age, <-10th percentile); LGA (Large for gestational age, >+90th percentile); VLGA (Very large for gestational age, >+95th percentile); ILGA (Extremely large for gestational age, >+97th percentile).
 doi:10.1371/journal.pone.0090883.t002

Ref kategori: 20-29 år

PLOSOne 2013

LIVIO

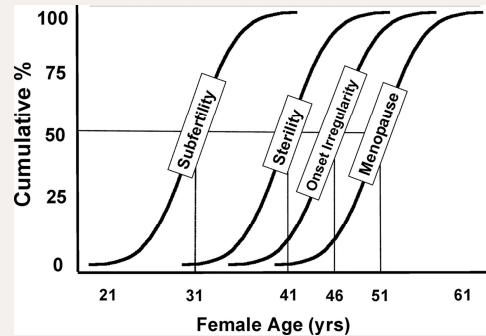
Follikelantall over tid - kvantitet



15

LIVIO

“The fixed interval hypothesis”



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

16

LIVIO

Definisjoner

Infertilitet – fertilitet – fruktbarhet – fekunditet – sterilitet

Brukes litt forskjellig innen epidemiologi, demografi, innen klinikken

WHO:

Definisjon av infertilitet:

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

≈ 10-15% av alle par

17

LIVIO

Ufrivillig barnløshet

1. året: 15% oppnår ikke graviditet
2. året: 50% oppnår graviditet spontant
3. året: 14% av gjenværende oppnår graviditet spontant

→ Færre enn 5% barnløse etter 3 år

• Te Velde 2002 HRU

Prognostiske faktorer:

- Kvinnens **alder** – infertilitetsvarighet – primær/sekundær infertilitet

18

LIVIO

Annen infertilitet

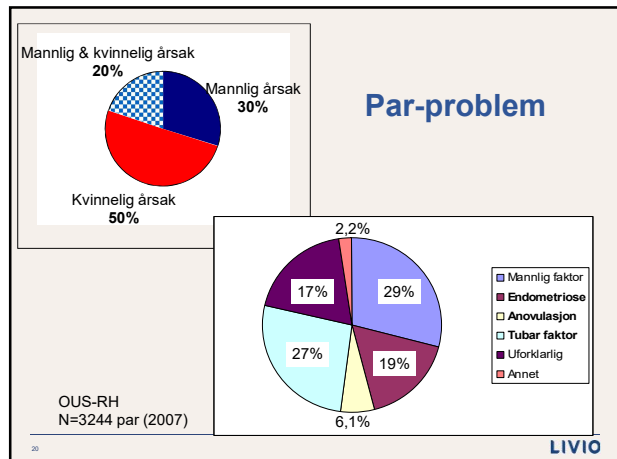
Ikke relatert til WHO's definisjon

– fertilitetsbehandling aktuelt:

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

19

LIVIO



20

LIVIO

Infertilitetsutredning inkluderer begge!

- **Begge til samtale/utredning**

→ "Fellesprosjekt"

→ Infertilitet er et parproblem

→ **Kvinnens alder/inf-varighet**

Kvinnen gjennomgått diverse utredninger og behandling inkludert:

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

Mannen produserer ingen spermier!



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:
 - Allmenlege
 - 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
 - Overvektskirurgi
 - 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

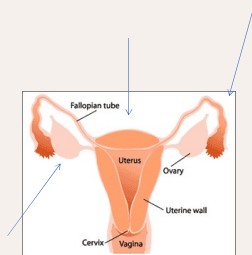
Utredning - undersøkelse

Gyn.us.

- Cervixcytologi hvis indisert
- Chlamydia us

Hos gynekologen:

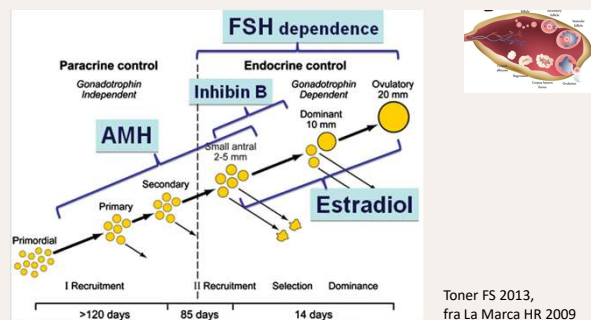
- Ultralyd (når i syklus?)
 - Antrafollikkel antall
 - Endometriet
 - Genitale misdannelser?
 - Cyster? Endometriom?
 - Myomer? Intrakavitære? Polypper?
- Ovarial reserve
- Ovulatorisk dysfunksjon?
- Tubar årsak? Hydrosalpinx?
- Uterine årsaker?



27

LIVIO

Ovarialreserve: AMH/AFC



Toner FS 2013, fra La Marca HR 2009

28

LIVIO

Redusert ovarial reserve

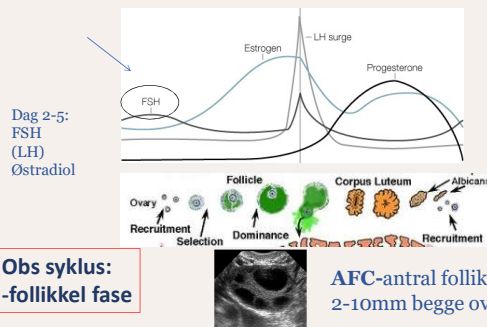
ACOG Committee opinion, 2019

- Relativ dårlig prediksjon av fremtidig graviditet
 - Predikerer redusert respons på ovarialstimulering
 - Relatere til alder
 - Ingen absolutte kriterier
 - AMH (1ng/ml tilsvarer ≈ 7 pmol/l)
 - AMH < 7 pmol/l
 - AFC
 - $< 5-7$ follikler
 - FSH*
 - > 10 IU/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 Stanford¹, Sydney K Willis², Elizabeth E Hatch², Kenneth J Rothman^{2,3}, Lauren A Wise²

• Human Reproduction Update, 10.9.20

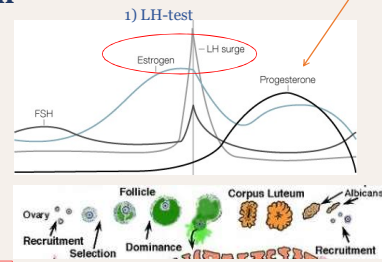
→Bruk av ulike apper økte fekunditet 12-20% per syklus



LIVIO

Ovulasjon

2) Progesteron: ≈ en uke for forventet mens



Obs syklus:
-luteal fase



3) Temperatur-kurve

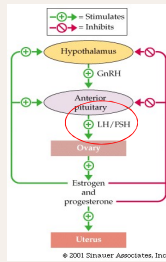
LIVIO

Anovulasjon

- Overordnet svikt (Hypogonadotrop hypogonadisme)
 - Spiseforstyrrelse med lav fettprosent
 - Lave verdier FSH/LH/Ostradiol
 - P-pille-amenore
 - Ofte normale verdier

- Ovariell årsak
 - PCOS

- Overvekt
- Hyperprolaktinemi
- Hypothyreose



LIVIO

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 (11-19 → 12AF)
 - Ovarievolum >10cm³ (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
 - FTI>0,6
 - Androstendion og DHEAs (begrenset nytte)



* NGF – veileder 2020

LIVIO

PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors

BJOG 2016

FJ Broekmans,¹ EAM Koozekanani,² D Vollenberg,³ JS Lavenex,⁴ MJ Eijkerman,⁵ BCM Fauser⁶
Department of Reproductive Medicine and Gynecology, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands; ¹Division of Reproductive Medicine and ²Department of Family Health Science, Boston Medical Center, Boston, The Netherlands; ³Department of Reproductive Medicine and Gynecology, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; ⁴Department of Reproductive Medicine and Gynecology, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; ⁵Department of Reproductive Medicine and Gynecology, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; ⁶Department of Reproductive Medicine and Gynecology, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Table 1. Criteria for PCOS diagnosis according to NIH and Rotterdam consensus

Factor	Definition and cutoff	NIH-PCOS (Rot-PCOS, no PCO)	Rot-PCOS no hyperandrogenism	Rot-PCOS normal cycle	Rot-PCOS full
Oligoanovulation	WHO-II classification: Oligomenorrhoea (35–182 days) or amenorrhoea (>182 days) and FSH 1–10 IU/L, with normal E2	+	+	+	+
Hyperandrogenism	Clinical: hirsutism (Ferriman-Gallwey score ≥ 9) and/or biochemical: FFA* > 4.5	+	+	+	+
PCO on transvaginal sonography	Volume: one or two ovaries > 10 cm ³ and/or follicle count (2–9 mm): one or two ovaries ≥ 12 follicle	+	+	+	+

*FAI = (Total testosterone × 100)/SHBG.

LIVIO

PCOS



- Overvekt/fedme:
 - økt midje/hofte 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?)

LIVIO

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-



LIVIO

Tubar årsak?



- Risiko
 - Operative inngrep- perforert appendicitt
 - Chlamydia – med symptomer, gjentatte infeksjoner
 - Myomer – intramurale

- Diagnostikk
 - Røntgen HSG
 - **Ultralydperfusjon** - sonohysterografi
 - HSS/HyCoSy/Eccovist eller luft/vann
 - Etter mens/for eggøsning
 - Funn avhengig av erfaring



38

LIVIO

Årsaker i uterus?

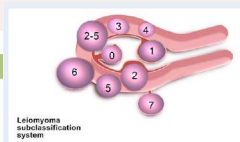
- Endometriepolypper
- Synekier
- Anomalier – 3D like bra som MR
- Myomer – intrakavitære, submukøse som buker inn i kaviteten

Human Reproduction Update, Vol.21, No.6 pp. 664–696, 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 Donnez¹ and Marie-Madeleine Dolmans²



39

LIVIO

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

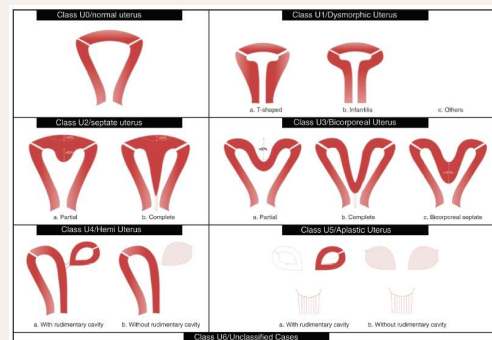


Figure 2. ES-RE/ESGE classification of uterine anomalies: schematic representation (Class U2: internal indentation >50% of the uterine wall thickness and external contour straight or with indentation <50%; Class U3: external indentation >50% of the uterine wall thickness, Class U3b: width of the fundal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

40

LIVIO

Optimizing natural fertility: a committee opinion

2017

Fertility&Sterility

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

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

41

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
- Høyst graviditet/syklus ved daglig coitus (evt hver annen dag)
- Halvert suksess ved ukentlig coitus
 - Wilcox et al., NEJM, 1995

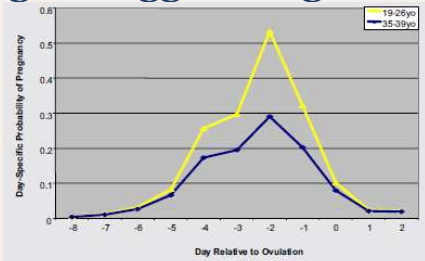
✓ Skal ikke «spare» til eggøsningen!

- Stress? Parets preferanse

42

LIVIO

Det fertile vinduet: 5 dager → eggløsningen

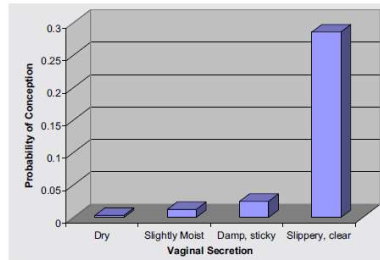


Probability of pregnancy by cycle day, involving recurrent intercourse, by age. Data from Stanford and Dunson (16).

ASRM. Optimizing natural fertility. Fertil Steril 2016.

43

LIVIO



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

ASRM. Optimizing natural fertility. Fertil Steril 2016.

**Optimizing natural fertility:
a committee opinion**

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



Tobakk og reproduksjon

• Kvinner:

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



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

45

LIVIO

Tobakk og IVF

- 8457 kvinner/1. IVF-forsøk (Nederland)



- Røykende kvinner hadde 28% redusert sannsynlighet for å føde barn etter behandlingen
- Røyking har samme betydning ved IVF som å øke kvinnens alder med >10år fra 20-30år

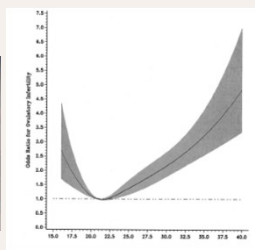
- Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF

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

46

LIVIO

Sammenheng: ovulasjonsforstyrrelser & BMI



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

47

LIVIO

Høy BMI og spontan aborter

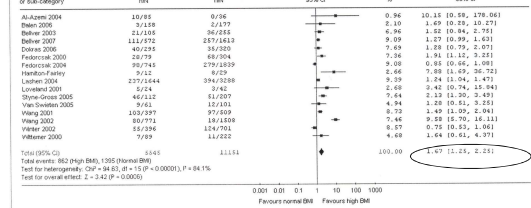
FIGURE 2

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

Review: obesity and miscarriage (Version 05)

Comparison: 01 obesity and miscarriage

Outcome: 01 risk of miscarriage



Metwally. A meta-analysis of obesity and miscarriage. Fertil Steril 2008

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

49

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**

50

LIVIO

«Orthoreksi»



Overdreven interesse for sunn mat & ofte mye trening

51

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



52

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

53

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

54

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?

55

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 Dysfunctional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Moderate Dysfunctional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	Severe Dysfunctional	<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 the lowest is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the lowest score.

Lowest Score: Left + Right = LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	Age in < 30 years	2	LF Score > 7 (3 High score)		3
	Age in 30 to 39 years	1	LF Score = 6 (2 Moderate score)		2
	Age in ≥ 40 years	0	LF Score = 5 (1 Low score)		0
Years infertile	Years infertile in < 3	2	AFS Endometriosis Score		1
	Years infertile in ≥ 3	0	AFS Endometriosis Lesion Score in ≤ 10		1
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Stage Score		1
	If there is no history of a prior pregnancy	0	AFS Stage Score in ≥ 3		0
Total Historical Factors		<input type="text"/>	Total Surgical Factors		<input type="text"/>
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS		<input type="text"/>	EFI Score		<input type="text"/>

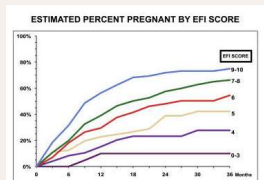
- Intraoperativt skoringssystem
- Kirurgisk
- ASRM

- 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 →



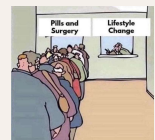
Adamson GD & Pasta DJ
Fertil Steril 2010

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 mm. 2020/2021

nan.oldereid@livio.no

ORU/UMHET

Mannlig infertilitet – årsaker, utredning og behandling



Point of View – Part 2 Einangrenn & Dringset Köttesen
Bygghar F. Landmark

Trine B. Haugen
Reproduktiv helse hos menn



Infertilitet - fra diagnose til behandling
12. oktober 2021

GULLHEDS HIGGOLAND UNIVERSITET
STORSTUNINGSTET

ORU/UMHET

Mannlig infertilitet

- **Arsaker**
 - Individ
 - Populasjon
 - Risikofaktorer
- **Utredning**
 - Kunnskap og patologi
 - Ny WHO-manual for sædanalyser
- **Behandling**
 - Praksis og anbefalinger
 - Assistert befruktning

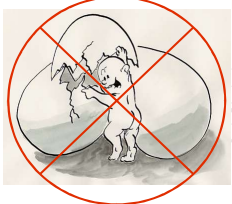



GULLHEDS HIGGOLAND UNIVERSITET
STORSTUNINGSTET

ORU/UMHET

Infertilitet

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



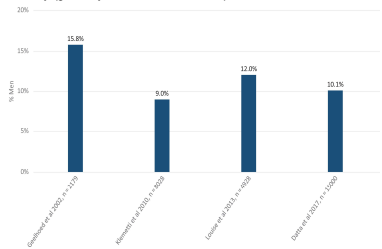
Bygghar F. Landmark

- Samlet fruktbarhetstall (SFT) 1,48 barn per kvinne (2020, SSB)

GULLHEDS HIGGOLAND UNIVERSITET
STORSTUNINGSTET

ORU/UMHET

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).



Survey	% Male
Gilbertson et al. (1992), n=1213	15.8%
Wahlsten et al. (2010), n=1003	9.7%
Unger et al. (2012), n=2028	12.0%
Chen et al. (2013), n=1000	10.1%

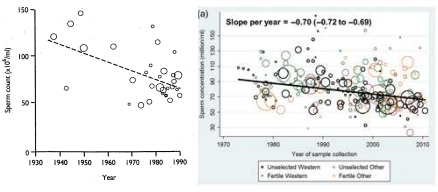
GULLHEDS HIGGOLAND UNIVERSITET
STORSTUNINGSTET

HMJ REPROD UPDATE, VOLUME 23, ISSUE 6, NOVEMBER/DECEMBER 2017, PAGES 660-680.

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

ORU/UMHET

Er sædkvaliteten fallende?



Carlsen et al. (1992)

Levine et al. (2017)

Slope per year = -0.70 (-0.72 to -0.69)

GULLHEDS HIGGOLAND UNIVERSITET
STORSTUNINGSTET

ORU/UMHET

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



GULLHEDS HIGGOLAND UNIVERSITET
STORSTUNINGSTET

NORDCAN | IARC - All Rights Reserved 2021 - Data version: 9.1

Testikulært dysgenesisyndrom

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

OUS MET
GULL MIE TROPOLJAN UNIVERSITET
STORFUNDUSSTELLETT

Causes of male infertility

IT TAKES TWO TO TANGO

OUS MET
GULL MIE TROPOLJAN UNIVERSITET
STORFUNDUSSTELLETT

Hypotalamus-hypofyse-gonade-akse

Tidsskriftet 2008

OUS MET
GULL MIE TROPOLJAN UNIVERSITET
STORFUNDUSSTELLETT

Testis

Lengdesnitt av testikkel, tvversnitt av sædkanalen

OUS MET
GULL MIE TROPOLJAN UNIVERSITET
STORFUNDUSSTELLETT

Spermatogenesisen

Spermatogenesisen (inkl. spermiogenesis) **74 dager**

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

Modning i epididymis ca **1 uke**

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

Ved avvikende prøvesvar - ny prøve etter 3 mnd

OUS MET
GULL MIE TROPOLJAN UNIVERSITET
STORFUNDUSSTELLETT

Symptoms

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

MAYO CLINIC

OUS MET
GULL MIE TROPOLJAN UNIVERSITET
STORFUNDUSSTELLETT

European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. Eur Urol Sept 2021

Recognised causes of impaired sperm parameters

Pathology	Example
Congenital urogenital abnormality	Cryptorchidism
Acquired urogenital abnormality	Vasectomy
Malignancy	Testicular cancer
Elevated scrotal temperature	Varicocele
Endocrine dysfunction	Hypogonadotropic hypogonadism
Genetic abnormalities	Klinefelter syndrome
Immunological factors	Antisperm antibodies

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET
STORSTUNINGSTETET

Infertility: Practical Clinical Issues for Routine Investigation of the Male Partner
Alberto Ferlin, Carlo Foresta J Clin Med. 2020;6:1644

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

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET
STORSTUNINGSTETET

Arsaker til mannlig hypogonadotrop hypogonadisme

Anatomiske

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

Funksjonelle

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

Hovedbudskap

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

Normal variant

- Forsinket pubertet

Genetiske og idiopatiske

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

Syndromer (sjeldne)

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

Injeksjon av spermatogenese ved hypogonadotrop hypogonadisme
Olderid NB, Tanbo T. Tidsskriftet 2008

Verdens helseorganisasjon – standardisering

• Siden 1980 – retningslinjer for hvordan sædanalysen skal gjennomføres

1980: Laboratory manual for the examination and processing of human semen (4th Edition)

1987: WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (5th Edition)

1992: WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (6th Edition)

1999: WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (7th Edition)

2010: WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (8th Edition)

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

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
 - Få spermier i sekret fra sædblære
- Standard sædvariabler
 - Volum, konsentrasjon, antall
 - Motilitet
 - Morfologi
 - Vitalitet


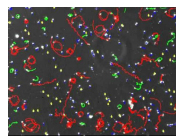
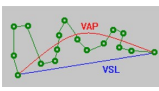
Spermien

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
 - Langsamt progressive
 - Non-progressive
 - Immotile

Andre tester

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


OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET
STORFUNKJØNVEI 101

Antispermieantistoffer

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

WHO (terskel oppgitt i 2010, ikke i 2021)

- Motile spermatozoa with bound particles/beads % ≥ 50

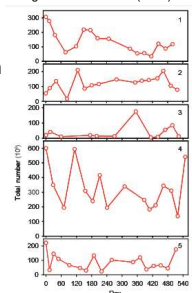


OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET
STORFUNKJØNVEI 101

Variasjon i sædprøven hos samme mann

- Abstinensid
- Feber
- Tid før analyse
- Medisiner
- Alder
- Og andre faktorer.....

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

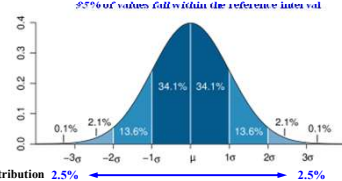


Data courtesy of Schering Plough and Bayer Schering Pharma AG.

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET
STORFUNKJØNVEI 101

Reference distribution and intervals

95% of values fall within the reference interval



Two-sided distribution 2.5% 95% 2.5%

One-sided distribution 5.0% 95%

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


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

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET
STORFUNKJØNVEI 101

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



OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET
STORFUNKJØNVEI 101

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

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET
STORFUNKJØNVEI 101

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

WHO 2010

Other consensus threshold values	
pH	≥7.2
Peroxidase-positive leukocytes (10 ⁶ 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

Klinisk relevans?

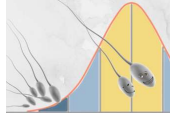
Semen parameter thresholds and time-to-conception in subfertile couples: how high is high enough?
 Keihani S et al. Hum Reprod. 2021;19:36:2121-33. doi: 10.1093/humrep/deab133.

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

Referanseverdier

Merk –


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



Hva skal de brukes til?

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

Decision limits?



Nomenklatur WHO

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

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

Other

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

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

Table 3. 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	↓

OSU/OMET

Ferlin and Foresta 2020

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

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

OSU/OMET

OSU/OMET

Sædkvalitet – 'arvet og ervervet'

Hva påvirker sædkvaliteten?

Menns livsstil
Miljøfaktorer
(varierende kunnskapsgrunnlag)

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

In utero?




OSU/OMET

Brynjør F. Landmark

OSU/OMET

Hva viser studiene?

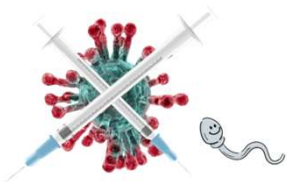


OSU/OMET

OSU/OMET

Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination.

Gonzalez et al. JAMA 2021



OSU/OMET

OSU/OMET

Infeksjoner i urogenitalsystemet

- Spermatogenesis, 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.

OSU/OMET

OSU/OMET

Unik mikrobiota i sæd? Betydning for avkommet?

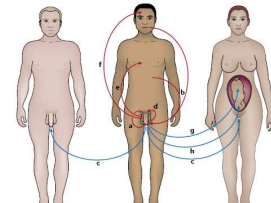


Fig. 1 | Effects of the seminal microbiome on the male, the couple and their offspring.

The seminal microbiome in health and disease.
Altmée S, Fransiak JM, Mänder R. Nat Rev Urol. 2019

OSU/OMET

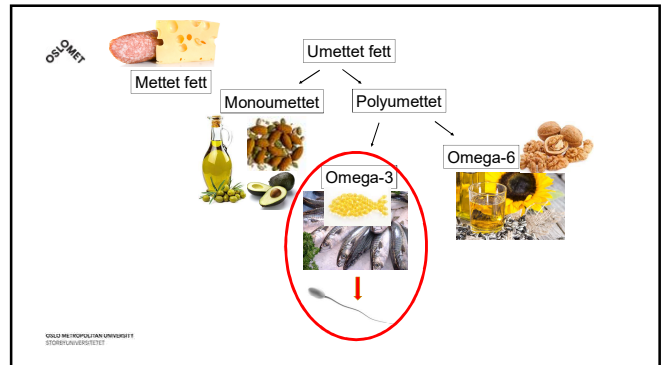


Body Mass Index Is Associated with Impaired Semen Characteristics and Reduced Levels of Anti-Müllerian Hormone across a Wide Weight Range.
Andersen JM, Herring H, Aschim EL, Hjeltneseth J, Mala T, Hanevik HL, Bungum M, **Haugen TB**, Witczak O.
PLOS One. 2015 Jun 12;10(6):e0130210. doi: 10.1371/journal.pone.0130210. eCollection 2015.

Fatty acid composition of spermatozoa is associated with BMI and with semen quality

^{1,2} M. Andersen, P. O. Børnning, H. Herring, S. D. Bekken, T. B. Haugen and T. O. Witczak
¹ Faculty of Health Sciences, Oslo and Akershus University College of Applied Sciences, Oslo, Norway and ² Faculty of Technology, Art and Design, Oslo and Akershus University College of Applied Sciences, Oslo

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET
STORFUNDINGSSTIFTET



Mulige genetiske bidrag til alvorlig mannlig infertilitet

- Hypotalamus-hypofyse-akse dysfunksjon
- Få spermier
- Dårligere spermimotoilitet og/eller morfologi
- Duktal obstruksjon/dysfunksjon

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET
STORFUNDINGSSTIFTET

Male infertility phenotypes

- Congenital hypogonadotropic hypogonadism (cHH)
- Congenital absence of vas deferens (CAVD)
- Monomorphic teratozoospermia and asthenozoospermia
- Impaired sperm capacitation and fertilizing capacity
- Oligo/azoospermia due to karyotype anomalies
- Oligo/azoospermia due to Y chromosome microdeletions
- Oligo/azoospermia due to X-linked genetic factors
- Oligo/azoospermia due to autosomal monogenic causes

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET
STORFUNDINGSSTIFTET

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

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

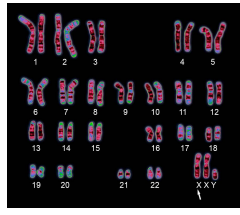
Genetisk årsak	Fenotype	Prevalens (%)
Kromosomfeil	Azoospermi-normospermi	2-10
Klinefelters syndrom	Azoospermi Oligospermi	5-10 2-5
Robertsonske translokasjoner	Azoospermi-oligospermi	0,5-1,0
Resiproke translokasjoner	Azoospermi-oligospermi	0,5-1,0
Y-kromosomdelesjoner	Azoospermi-oligospermi	5-10
Enkeltgenmutasjoner		
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 mikrodelsjoner av AZFc subtype på Y-kromosomet
- Behandling av mannlig infertilitet med spermieuthenting betyr lite for overføring av infertilitet til neste generasjon

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET
STORFUNDINGSSTIFTET

Klinefelters syndrom



47XXY

Britannica

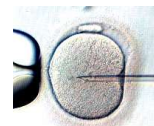
OSLO METROPOLITAN UNIVERSITET
STORFUNDINGSSTIFTET

Konsensus om genetiske årsaker

- Multifaktoriell
- Genetiske faktorer er relativt vanlig
- Polymorfismer har ingen stor betydning
- 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

Behandling

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



Konsensus - behandling

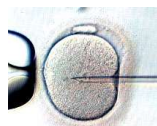
- Hypogonadotrop hypogonadisme - hormonterapi effektiv
- Idiopatisk infertilitet – varierende grunnlag, avhengig av hormonstatus osv
- Antioksidanter – manglende evidens
- Anti-inflammatoriske preparater ('idiopatisk' leukocytospermi, ASA)
 - NSAID – manglende evidens, symptomlindring
 - Steroider –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

EAU 2020

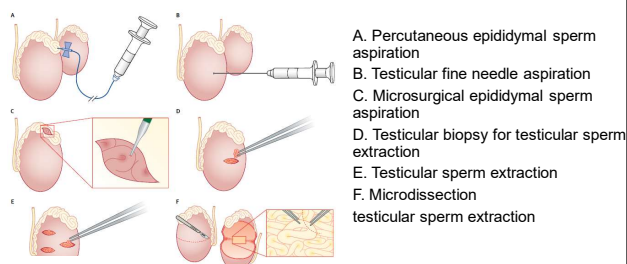
	Fertilisation method
Male Factor Infertility	
Sperms derived from men with azoospermia	ICSI mandatory
Severe OAT	ICSI highly recommended
Moderate OAT	IVF and ICSI equally effective
Isolated teratozoospermia	IVF and ICSI equally effective
Absolute asthenozoospermia	ICSI mandatory
Globozoospermia	ICSI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

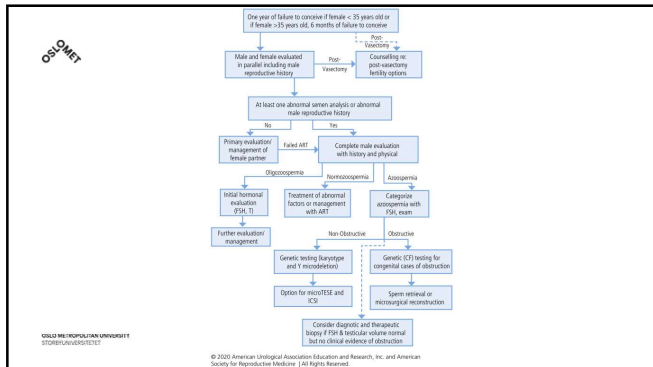
ICSI – ved dårlig sædkvalitet

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



Surgical sperm retrieval procedures Tournaye et al. 2017





Norsk gynekologisk forening

Veileder i gynekologi (2021)

Infertilitet og fertilitetsbehandling

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

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, Mehlsen 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.**

– implikasjoner for pasienten?
– og helsevesenet?

Utvalgte referanser om oppdaterte 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
- The European Association of Urology (EAU) European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. Eur Urol. (in press, available online) <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283821019825?via%3Dihub>
- 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;3:27-52
- Infertility: Practical Clinical Issues for Routine Investigation of the Male Partner. Alberto Ferlin, Carlo Foresta J Clin Med. 2020;6:1644

KVINNELIG INFERTILITET

HENVISNING OG BEHANDLINGSVALG
INGRID ERIKSSVEEN, STÅL, OUS

HENVISNING

- Henvisningens formål er å gi god informasjon om pasienten(e) som henvises slik at vi kan gjøre en vurdering av om de er ferdigutredet, om de skal tilbys behandling og hvilken behandling de bør tilbys
- Hvilke opplysninger bør den 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 infeksjonsserologi kvinner, sædprøve og infeksjonsserologi menn)
- Politattest
- Egengerklæring

HENVISNING

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

Reproduksjonsmedisinsk avdeling

Hvis er nytt?

Informasjon for pasienter

Hvis er nytt?

Vanlige spørsmål

For dem som skal bruke donoræd

Hvordan skal det være?

For henvisende lege?

Relevante prøvetilsendelser

Verneid

Resultater

Nasjonale behandlingssenter

Link til bla Henvisingsskjema

Linker til politiets nettsider, egengerklæringskjema etc.

OVULASJONSFORSTYRELSER – BEHANDLINGSVALG

I. Ovulasjonsforstyrrelser (anovulasjon eller oligoovulasjon)

- WHO 1: Hypogonadotrop hypogonadisme.
 - Pga stress, stor mengde trening, lav kroppslig/BMI, anorexi (spisende eller tilfelle)
 - Livstilsintervensjon
 - Lavdoserstimulering med HMG med siktemål å stimulere frem en follikkel og deretter time coitus
 - IVF

OVULASJONSFORSTYRELSER - BEHANDLINGSVALG

- WHO 2: Normogonadotrop normoøstrogen anovulasjon (PCOS)
 - Livstilsintervensjon
 - Letrozostimulering
 - Lavdoserstimulering med FSH/hMG med siktemål å stimulere frem en follikkel og deretter time coitus
 - IVF
 - laparoskopisk ovarian drilling

OVULASJONSFORSTYRELSER - BEHANDLINGSVALG

- WHO 3: Hypergonadotrop hypogonadisme (primær ovarialsvikt)
 - noen responderer på gonadotropinestimulering og kan gjennomgå IVF
 - eggdonasjon

OVULASJONSFORSTYRRELSER - BEHANDLINGSVALG

- Anovulasjon pga hyperprolaktinemi

→ dopaminagonist

TUBARFAKTOR – BEHANDLINGS VALG

- 2. Tubarfaktor

→ IVF

Hvis hydrosalpinx

→ Laparoskopisk salpingektomi

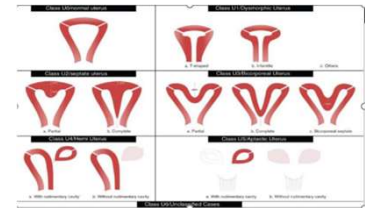
UTERINFAKTOR – BEHANDLINGS VALG



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

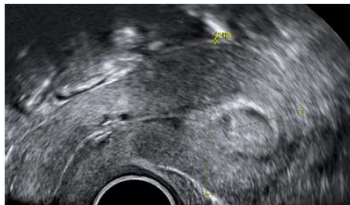
UTERINFAKTOR - BEHANDLINGSVALG

- Uterusanomalier
 - Hvilke septum skal opereres?
 - Habituell abort: U2a
 - Kun inferiøse: U2b (over 10 mm)



UTERINFAKTOR - BEHANDLINGSVALG

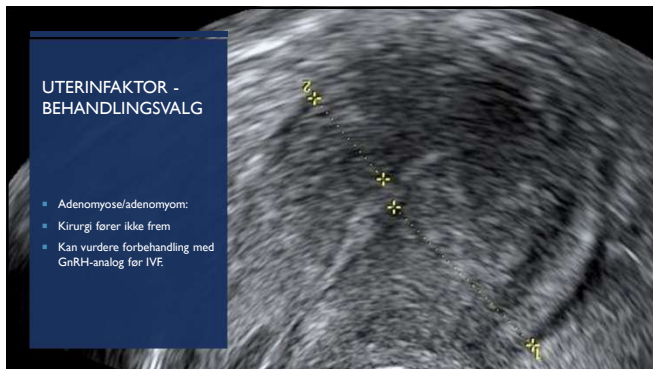
- Polyp.
 - Hos infertile kvinner anbefales hysteroskopisk reseksjon av polypier sammenhengt med inseminasjon.



UTERINFAKTOR - BEHANDLINGSVALG

- Synekier: Hysteroskopisk destruksjon





KVINNELIG INFERTILITET – BEHANDLINGSVALG

- 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 folliculogenese, befruktning og implantering
 - Avansert endometriose påvirker anatomen i bekkenet negativt og kan påvirke eggstokkfunksjon, tubefunksjon, myometriet etc

KVINNELIG INFERTILITET - ENDOMETRIOSE

Kirurgi???

KVINNELIG INFERTILITET - ENDOMETRIOSE

- Hva skal behandles?
- Smerter? 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: Cochrane review 2006: 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 ekstrapasjon av cysten ledet etter 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

Hormonstimulering - preparater og protokoller

Hannah Ni Bhriain Russell
Gynekolog
Livio IVF-klinikken Oslo

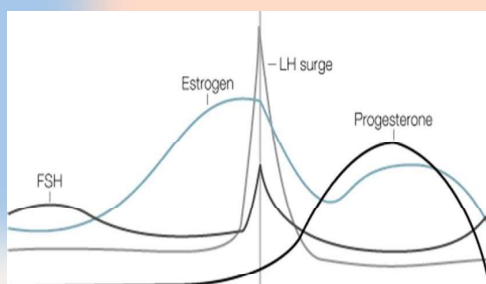
LIVIO

Interessekonflikter

- Ingen

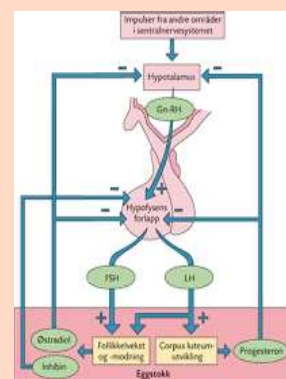


Menstruasjonssyklus



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



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

Hjelp med å oppnå ovulasjon

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

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



Preparater



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

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

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

Letrozole (femar): aromatasehemmere

Øker FSH-modning av flere follikler, øker østradiol-

Tykk endometriet og ovuasjon kun 1-2 egg!

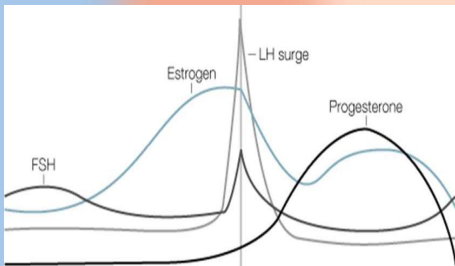
Kontraindisert: graviditet/ amming- graviditets test først.

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)

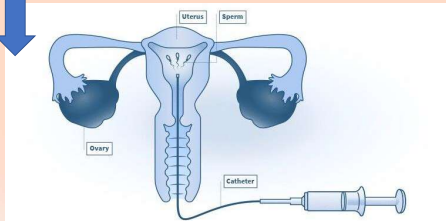


Inseminasjon

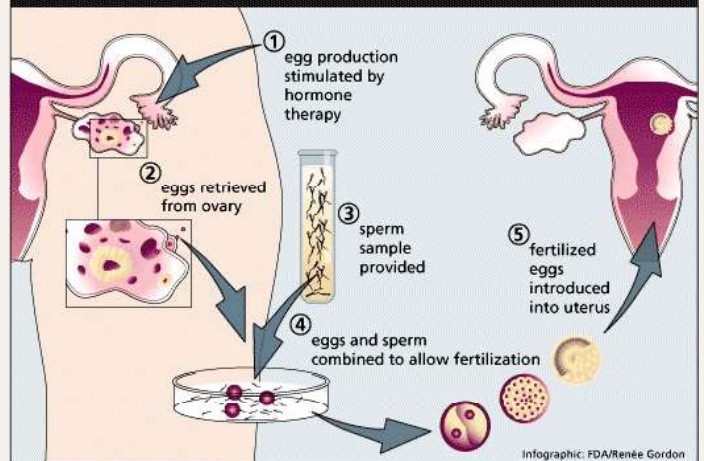
- Artificial Insemination by partner/Donor (AIH/AID)
- IUI: Intrauterin Inseminasjon
- Naturlig syklus
 - +hcg
 - letrozol/CC + hcg
 - FSH + hcg.
- UL ca sd 10 (avh syklus lengden)
- LH testing urin hjemme fra sd 10
- IUI når follikkel klar til hcg eller +LH test
- OBS: informasjon & avbryte ved flere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



ovulasjons «vinduet»

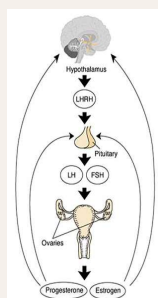


In Vitro Fertilization



Oversikt IVF

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



Hormonstimulering og follikkel modning i ovariene ved assistert befruktning

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

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

- Ideelt: å kunne fryse overtallige embryo
- Unngå overstimulering



Stimulering med Gonadotropiner

Hvor mye?



Dose avhengig av respons forventet utfra :

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

Individuell behandling & færre OHSS

Hannah NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021



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



Hannah NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

FSH preparater: injeksjoner

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

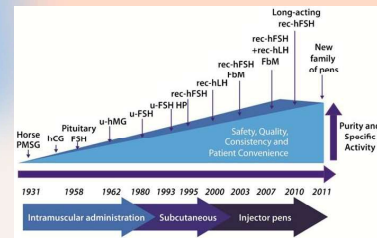


Hannah NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

FSH preparater (2)

uFSH=urinderivert FSH

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



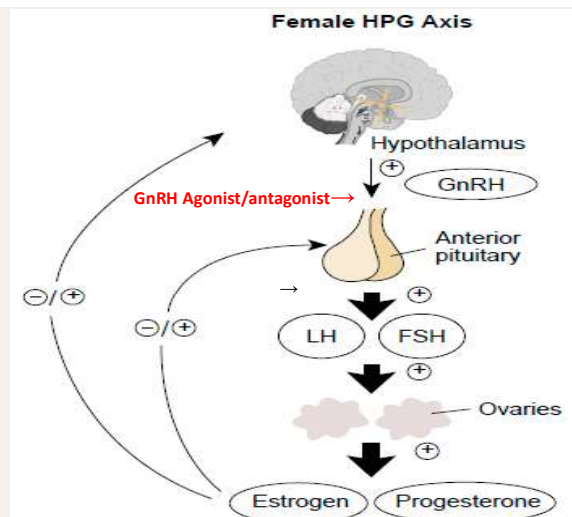
Hannah NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

Hindre spontan LH-topp & ovulasjon

1. GnRH-agonist (nedregulering/ lang protokoll)
nesespray: Nafarelin (Synarela)/Buserelin (suprecur)
2. 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 2021



18

Hannah NBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

GnRH-agonist – nespray/lang protokoll

Ulemper:

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

Fordeler:

- bedre logistikk muligheter



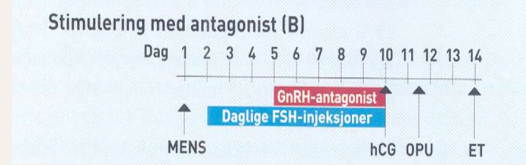
GnRH-antagonist – Kort protokoll

Ulemper:

- mindre fleksibel start
- mer sprøyter

Fordeler:

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



Egg modning-ovulasjon

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

SVAR: (Vennligst oppgi antall follikler i den enkelte størrelsen i tillegg under. Tallene oppdateres mm.)

Høyre	<10	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Venstre	<10	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20

Største follikel (diameter mm) Hø: _____ mm Ve: _____ mm

Endometriets tykkelse: _____ mm hypo iso hyper trippel ekko

Kommentar: _____

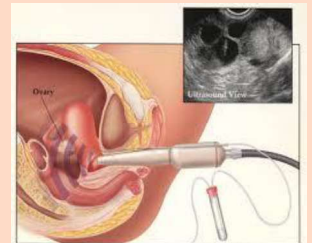
Dato: _____ Signatur: _____

Dual trigger for eggmodning? –
Kun med antagonist, gnrh agonist
gis samtidig med ovulasjon induksjon.



Oocyt/egguttak aspirasjon/egguthenting

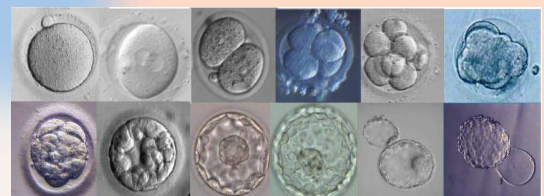
Bedøvelse/ smertestillende po/sc/iv
Avslappende preparater
+/- anti-emetika



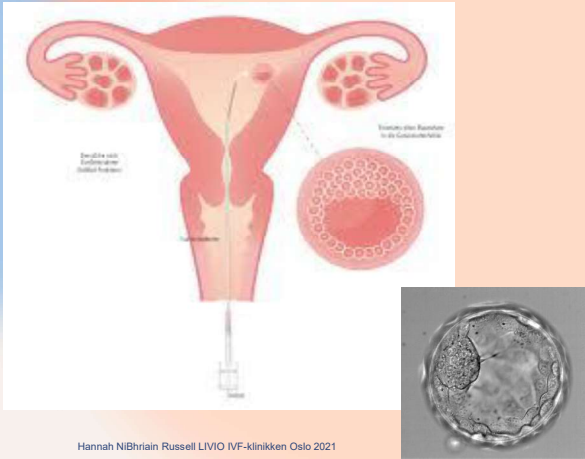
Fertilisering med IVF eller ICSI



IVF/ICSI -Blastocyst dyrkning-Timelapse



Embryo Transfer



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

Lutealfase støtte med progesteron

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

Crinone (applikator+gel)

Cyclogest (Vagitorium)

Lutinus (applikator+vaginal tablett)

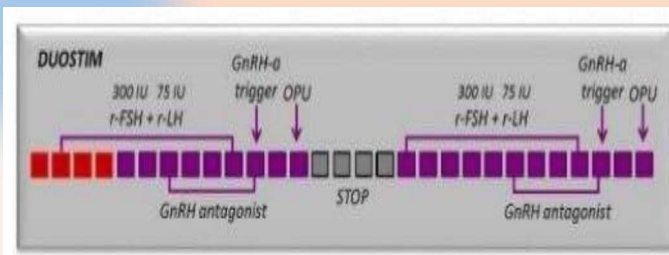
Utrogestan (vaginalkapsel)

1-3 ganger daglig avhengig av preparatet/ behandling.



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

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



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

Lavdose stim protokoll, Naturlig IVF

For hvem?

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

Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

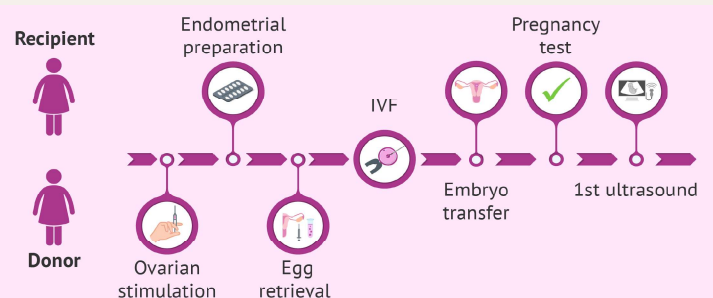
FER – frozen embryo replacement- med moderne tekniker - Like bra som fersk (NEJM 2018)

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



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

Eggdonasjon/pardonasjon



(Eller naturlig syklus med opptint embryo)

Oocyt frys...

COH, ovulasjon induksjon, egguttak, frys.

Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

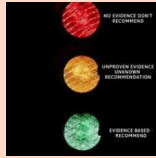
Box 2: Fertility interventions offered by UK centres

Add-ons (n=27)

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



BMJ/2016;355:i6295 doi: 10.1136/bmj.i6295



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

Lack of evidence for interventions offered in UK fertility centres
Cari 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 NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

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

Ingen fikk grønt lys til standard bruk



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

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



33

Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

LIVIO

Viktig...

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



34

Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

LIVIO

Tusen Takk for oppmerksomheten



Hannah NIBhriain Russell LIVIO IVF-klinikken Oslo 2021

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 som med stor sannsynlighet vil føre til sterilitet.

FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING

- **Indikasjon:**
 - pasienten har **tilstand eller sykdom** som innebærer risiko for for tidlig tap av fertilitet, eller
 - pasienten **skal gjennomgå behandling** med høy risiko for sterilitet.
- **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 ovarialsvikt
- **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 østrogenstigningen.
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 regionsykehusene. 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.

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 IVF.
- 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 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 april 2020 har 7 av 20 kvinner (35%) blitt gravide etter autotransplantasjon av eggstokkvev ved OUS

FERTILITETSBEVARENDE BEHANDLING NASJONAL FUNKSJON

Nasjonal behandlingstjeneste for fertilitetsbevarende behandling med autologt ovarialvev har åpnet 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.

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

913 83 201

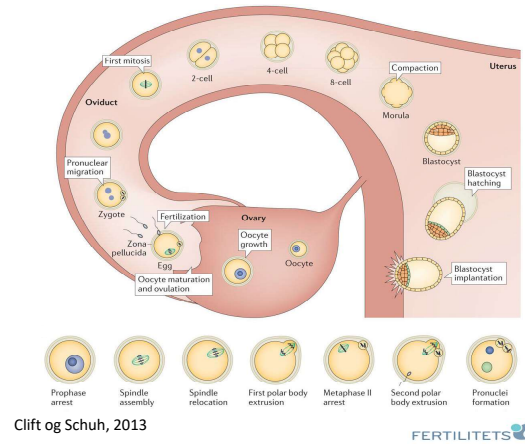
Behandlingstjenesten samarbeider tett med alle offentlige IVF-klinikker ved regionsykehusene i tillegg til intervensjonssenteret på Rikshospitalet og onkologene.

Assistert befruktning i laboratoriet

Mette Haug Stensen
PhD
Senior klinisk embryolog
Laboratoriesjef

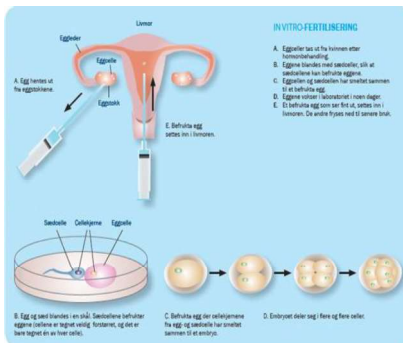


Naturlig oocyt – og embryoutvikling



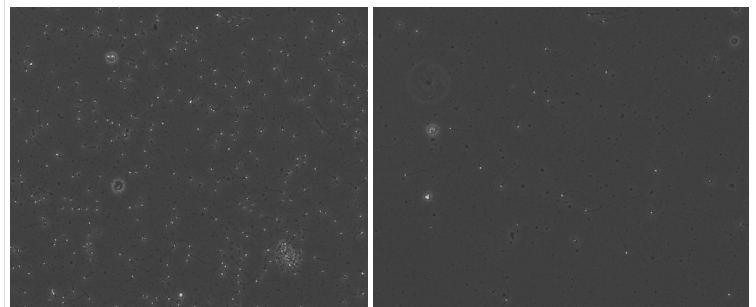
Hva skjer i laboratoriet ved en behandling?

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



Bioteknologirådet

DAG 0: SÆDANALYSE



IVF?

ICSI?

- Analyserer konsentrasjon og motilitet
- Evt andre faktorer av betydning

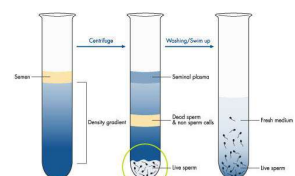
DAG 0: Preparering av sædprøven

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



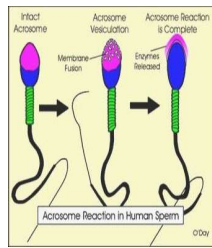
DAG 0: Preparering av sædprøven – gradient sentrifugering

- 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



Kapasitering av spermier

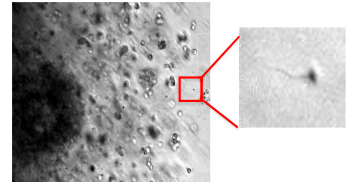
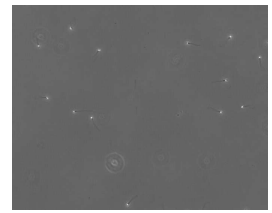
- Kapasitet til å bindes til og penetrere oocytten
- Økning i membranens fluiditet
- Hyperaktiv bevegelse
- Ca 6 timer, 37 - 39 °C
- Fjerner epididymale og seminal plasma proteiner rundt spermene
- Follikelvæsken kan forårsake kapasitering
- Akrosomreaksjon:
 - 1) ytre akrosomale membraner smelter sammen 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 fertiliseringsmedium



FERTILITETSSENTERET

IVF/ICSI:

DAG 0: egguthenting (OPU = ovum pick up)

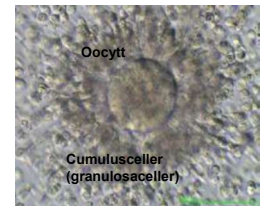
- Forbereder skåler med medium dagen før
- Follikelvæske med egg (oocyt)
- Observeres i et mikroskop av embryolog -ca 100 µm i diameter
- Antall egg (gjennomsnittlig 8- 10 stk)
- NB: temperatur!



FERTILITETSSENTERET

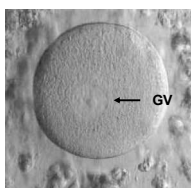
DAG 0: Kvalitet/modenhet oocytter

- Modne oocytter for å fertiliseres
- IVF: kompaktheten av cumulus celler rundt egget (cumulus oophorus)
- ICSI – eggene må vurderes om modne (MII)
- Fjerne granulosa cumulusceller rundt (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

GV = germinal vesikkel



MI

MI = metafase I



MII

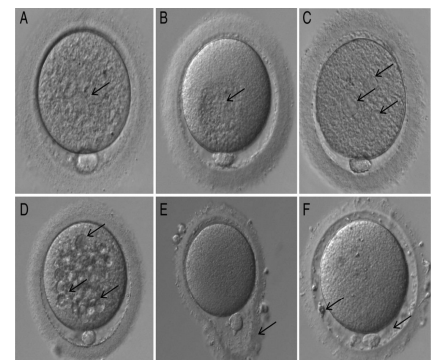
MII = metafase II
ZP = Zona Pellucida

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

FERTILITETSSENTERET

Dag 0: OOCYTTKVALITET

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



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



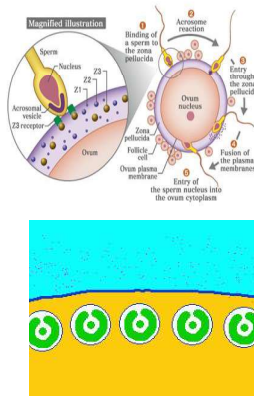
ICSI



DAG 1: FERTILISERING (BEFRUKTNING)

IVF:

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

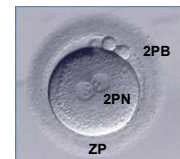


DAG 1: FERTILISERING

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

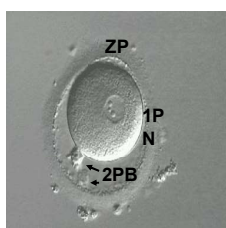


Ikke fertilisert
0 pronuclei = PN, 1PB

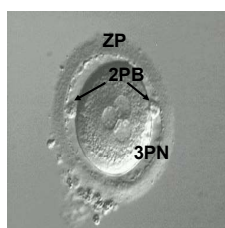


Fertilisert = zygote
2PN, 2PB

DAG 1: UNORMAL FERTILISERING



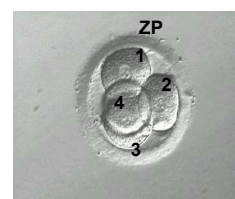
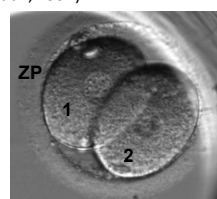
1PN, 2PB



3 PN, 2PB

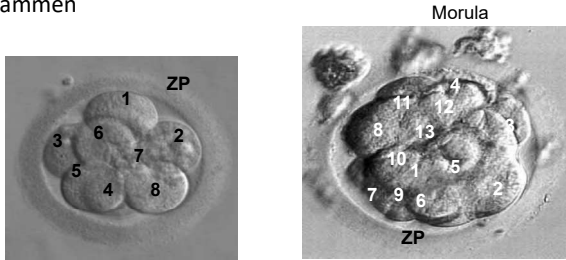
DAG 1/DAG 2: EMBRYOUTVIKLING

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



DAG 3/DAG 4: EMBRYOUTVIKLING

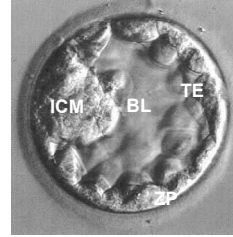
- Dag 3: 64 – 72 timer etter inseminering: 4 – 10 celler; 8 celler foretrekkes - early morula? (Racowsky et al., 2011)
- Dag 4: morula: ≈ 16 celler. Kompaksjon: tight junctions og desmosomer holder cellene tett sammen



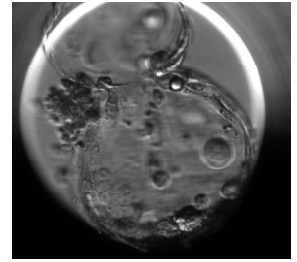
FERTILITETSSENTERET

Dag 5 - 6: EMBRYOUTVIKLING

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



ICM = inner cell mass
TE = trophectoderm
BL = blastocoel

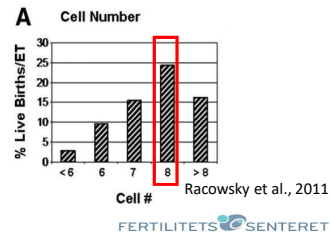
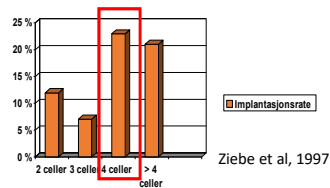


- Hatching (klekking): trophectodermcellene kommer ut av Zona Pellucida

FERTILITETSSENTERET

EMBRYOMORFOLOGI – delingshastighet

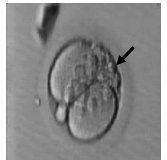
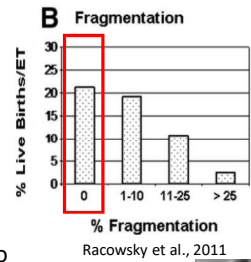
- Dag 1: early cleavage(?)
- Dag 2: 4 celler
- Dag 3: 8 celler
- Synkronisert deling – (2,4,8,16....)
- Dag 4: morula
- Dag 5: blastocyst/ekspandert blastocyst
- Dag 6 blastocyst/ekspandert blastocyst - FRYS



FERTILITETSSENTERET

EMBRYOMORFOLOGI - fragmentering

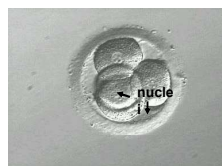
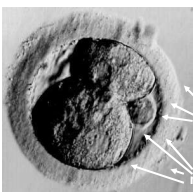
- Korrelerer med kromosomfeil (Plachot et al., 1987; Pellestor et al., 1994; Munnè og Cohen, 1998)
- Korrelerer negativt med graviditets- og implantasjonsrater (Ziebe et al., 1997)
- Kan inneholde kromosomer (Chavez, et al., 2012)
- Svært ofte sett i humane embryo
- Kan endres gjennom embryoutviklingen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



FERTILITETSSENTERET

EMBRYOMORFOLOGI – antall kjerner

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



FERTILITETSSENTERET

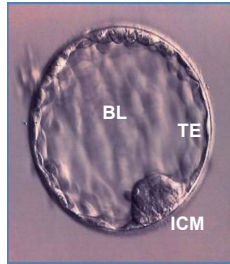
Multinukleære embryo

- Dess flere blastomerer med en 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

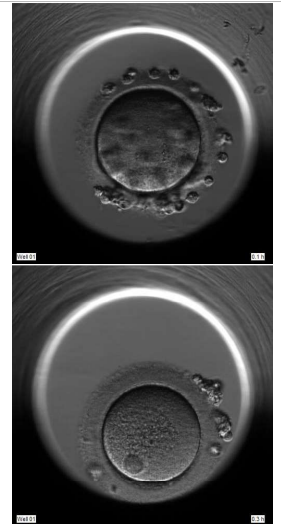
- Størrelse (ekspandert) (blastocoel)
- Inner cell mass (ICM): antall celler og kompaksjon
- Trophectoderm (TE): struktur og antall celler, Zona Pellucida: tynn
- Tidligere embryoutvikling også viktig; hurtig deling – oftere kromosomfeil (Kroener et al., 2015)



FERTILITETSSENTERET

Time-lapse teknologi

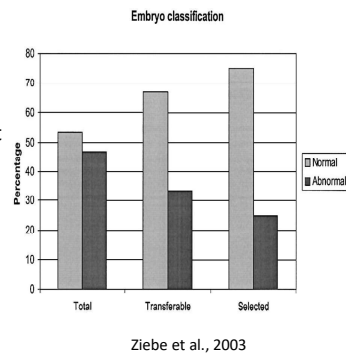
- Integrert mikroskop i en inkubator
- Observerer dynamiske prosesser
- Morfokinetikk = morfologi + time-lapse
- Unormale delinger (1→3, 2→5), reverserte delinger (Rubio et al., 2012)
- Ikke nok bevis for å velge time-lapse inkubator over "vanlig inkubator" (Armstrong et al., 2015: Cochrane)
- "Feil"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



FERTILITETSSENTERET

SELEKSJON AV EMBRYO

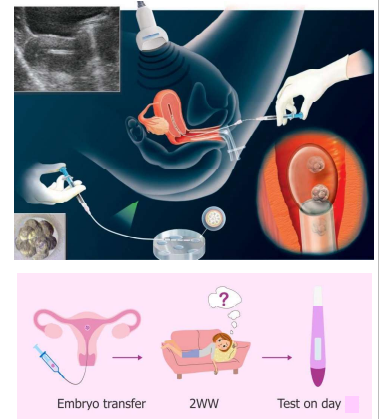
- Velger embryo(et) med størst sannsynlighet for graviditet
- Viktigste parameter:
 1. Embryo: antall celler, etterfulgt av fragmenteringsgrad og størrelse på blastomerer
 2. Blastocyst: ekspanderingsgrad, inner cell mass (antall celler/kompakthet), trophectoderm (antall celler/kompakthet)
- Øker sannsynligheten for å sette tilbake et normalt embryo
- Subjektivt, stor grad av intervariasjon og intravariasjon



FERTILITETSSENTERET

DAG 2-5: EMBRYOTRANSFER

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



FERTILITETSSENTERET

Frys/tin av oocytter/embryo/morula/blastocyster

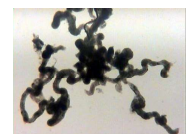
- Fryse = kryopreservering
- Fryseprosessen: frysemedium inn som hindrer isdannelse, lagres i strå i flytende nitrogen (-196°C) eller nitrogendamp
- Oocytter/embryo/morula/blastocyster kan lagres til kvinnen fyller 46 år (Bioteknologiloven)
- Tineprosessen: frysemedium ut, væske fra mediumet inn i cellene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



FERTILITETSSENTERET

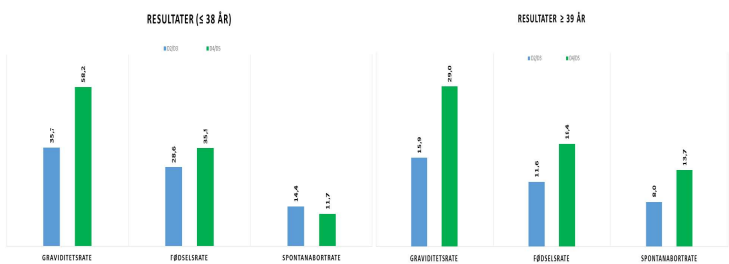
PESA/TESA/m-TESE

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



FERTILITETSSENTERET

Resultater ART



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?
- Single embryo transfer eller dobbel embryo transfer?
- Fryse ned embryo? Hvilken dag?
- Fryse ned oocytter?
- Donorbehandling?



AI/KI som et hjelpemiddel?

Human Reproduction, Vol.36, No.9, pp. 2429-2442, 2021
Advance Access Publication on July 27, 2021 | doi:10.1093/hrop/dnab148

human reproduction MINI REVIEW

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

M.A. Riegler^{1,4}, M.H. Stensen², O. Witczak³, J.M. Andersen³, S.A. Hicks^{1,4}, H.L. Hammer^{1,4}, E. Delbarre^{1,4}, F. Halvorsen^{1,4}, A. Yazidi¹, N. Holst², and T.B. Haugen¹

¹Department of Health Systems, Simula Metropolitan Center for Digital Engineering, Oslo, Norway; ²Telediagnostics, Oslo, Norway; ³Department of Life Sciences and Health, Study of Health Sciences, OsloMet—Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway; ⁴Department of Computer Science, Faculty of Technology, Art and Design, OsloMet—Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

*Correspondence address: Department of Health Systems, Simula Metropolitan Center for Digital Engineering, Oslo 0167, Norway. E-mail: m.riegler@simula.no (M. Riegler) or h.haugen@simula.no (T.B. Haugen)

Submitted on May 19, 2021; resubmitted on June 21, 2021; editorial decision on June 22, 2021

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

simulamet



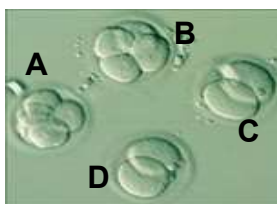
AI i en fertilitetsklinikk



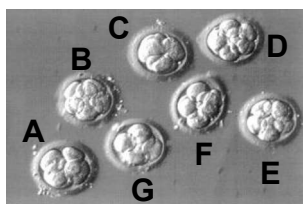
Figure 1. Development of a machine learning model. To implement a machine learning model at the clinic, at first a clinically relevant aim should be defined, and data must be collected in line with this aim. The collected data should then be stored in an appropriate format so that the machine learning algorithm can process it. The stored data should be split into a training, validation and testing partitions to ensure a robust and thorough evaluation. In the optimal case the testing dataset is provided from an independent source (different clinic, new patients). These parts are then used to build a model that is in line with the medical goal. After the model is built, it should be thoroughly evaluated to verify its generalisability and to avoid unintended biases. Once the model has been thoroughly tested, it can be implemented in the clinic. The model should be continuously monitored and tested while in production and as the circumstances required are updated.

Seleksjon av embryo

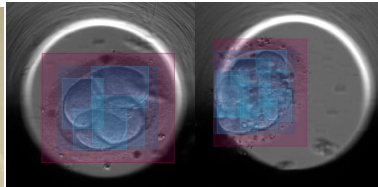
DAG 2



DAG 3



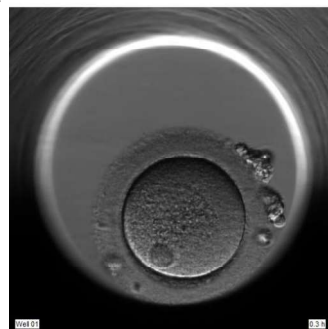
DAG 5



Casus 1

33 år, 3 tidligere forsøk annet sted (ett forsøk ikke ET pga embryo arrest)

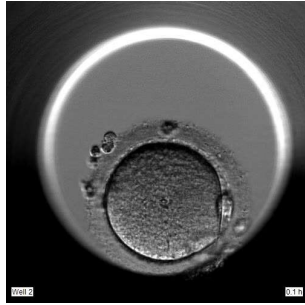
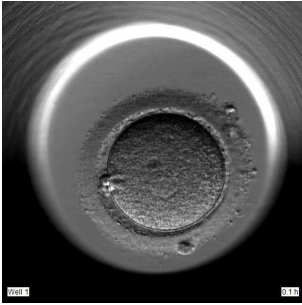
- 1.forsøk: naturlig syklus uten ET (ingen fert)
- 2.forsøk: 3 oocytter, 2 2PN, 1 morula dag 5 + 1 embryo totalt fragmentert



Casus 2

29 år, normalvektig
1 pmol AMH, forhøyet FSH (46U/L)
1 antral follikkel totalt (begge
ovarier)

Mannen klar oligozoospermi



FERTILITETSSENTERET



FERTILITETSSENTERET

Komplikasjoner ved assistert befruktning

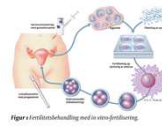
Infertilitet - fra diagnose til behandling
Tirsdag 12. oktober Oslo

Marte Myhre Reigstad
Oslo Universitetssykehus

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

Klassifisering OHSS

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

Tidlig vs sen OHSS

Tidlig OHSS

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

Sen OHSS

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

Dyspnoe

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

• «Freeze all»

• Symptomatisk behandling

• Tromboseprofylakse

• Dopamin agonister?

• Avbryte forsøk?

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
- Behandling
 - Smertebehandling (IKKE NSAIDS)
 - Væskeinntak styres etter tørste (per os)
 - Lett aktivitet
 - Monitorerer vekt, bukomfang, TVUL, Lab

Behandling OHSS

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

Komplikasjoner etter OPU

Blødninger etter OPU

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

Infeksjon etter OPU

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, høy mortalitet.
- Lav terskel for CT/MR ved mistanke.

Torsjon av ovarier

- Sjelden men alvorlig
- Symptomer
 - Kræftige, 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
- Misfanger: 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, kjent 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 – vet lite om barnas helse



Den “nye” bioteknologiloven

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

Infertilitet fra diagnose til
behandling
12. Oktober 2021

- Gammel lov
- **Ny bioteknologilov**
 - **Assistert befruktning**
- Litt generelt og også noe fra gammel lov som kan være greit å vite...?

2

LIVIO

«Modernisering» av bioteknologiloven 8. juni 2020

26.Mai -20

Fra 1. juli 2020

- Fertilitetsbehandling for enslige kvinner
- Nedfrysing av egg uten sykdom (→ «egendonasjon»)

Fra 1. januar 2021:

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

3

26. mai 20

LIVIO

Assistert befruktning med IVF

1978 Louise Brown

1984 Norges første IVF-barn



4

LIVIO

Assistert befruktning i Norge

- 1987 "Lov om kunstig befruktning"
 - Norge - første land i verden med lov om kunstig befruktning
 - Ekteskap var et krav for behandling
- 1994 "Lov om medisinsk bruk av bioteknologi"
 - Ekteskap ikke lenger krav, samboeri ekteskapsliknende forhold
 - 1995: ICSI (mikroinjeksjon) med ejakulerte spermier tillatt
- 2003 "Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi" (Bioteknologiloven)
 - Planlagt gjennomgang etter 5 år!

Siste endringer vedtatt juni-20, 17 år!
www.lovdatab.no

LIVIO

Hva skjer i 2003 og videre frem til 2020...

- Embryo kan lagres i 5 år (fra tidligere 3år)
- PGD – ved kjønnsbunden sykdom (?), endret – PGD-nemnd avgjør
- Sæddonasjon: ikke lenger anonym men «åpen» donasjon – barnet rett til å kjenne genetisk opphav etter fylt 18 år
- Norske offentlige sædbanker – OUS og Haugesund
- Donerte spermier tillatt også ved IVF
- Assistert befruktning med spermier fra testikkel og bitestikkel
- Tillatt å fryse ovarialvev og ubefruktede egg før fertilitetsreduserende behandling
- Sæddonasjon tillatt for likekjønnede kvinnelige par

6

LIVIO

Regulering av assistert befruktning i Norge?

«Celle- og vevsdirektivet» 2004

Sørge for **kvalitet og sikkerhet** ved donasjon og behandling inkludert lagring av celler og vev

- Sikre «sporing» av celler og vev
- SEC-kode



7

LIVIO

Biomedisinkonvensjonens artikkel 13

Endring av menneskets arveanlegg:

En inngripen som søker å modifisere menneskets arveanlegg, kan bare foretas til preventive, diagnostiske eller terapeutiske formål, og bare dersom den ikke har som siktemål å skape en modifikasjon i eventuelle etterkommeres arveanlegg

<https://www.bioteknologiradet.no/2021/09/i-genialt-mitokondriedonasjon-hva-er-det-egentlig/#:~:text=Biomedisinkonvensjonens%20artikkel%2013,eventuelle%20etterkommeres%20arveanlegg>

8

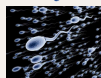
LIVIO

Forbudt in Norge

- Embryodonasjon
- Dobbeldonasjon dvs både egg- og sæddonasjon



&



- Surrogati

9

LIVIO

Hvor mange har søkt behandling utenlands tidligere?



- Stork-klinikken Danmark:

med donorsæd. For eksempel ga Stork-klinikken i København i perioden 2006–2010 minst 1820 inseminasjonsbehandlinger til enslige norske kvinner.

- Behandling i Danmark 2016 for norske innbyggere:
 - >1700 (inseminasjon+IVF) behandlinger totalt
 - 1000 inseminasjoner og 700 ivf
 - Fordeling par - enslige kvinner?

10

LIVIO

Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven)

Kapittel 2. Assistert befruktning

§ 2-1. Definisjoner
I denne lov forstås med:

- a) assistert befruktning: inseminasjon og befruktning utenfor kroppen;
- b) inseminasjon: innføring av sæd i kvinnen på annen måte enn ved samleie;
- c) befruktning utenfor kroppen: befruktning av egg utenfor kvinnens kropp.

11

LIVIO

Endringer fra 1/7-2020 assistert befruktning

- Assistert befruktning til enslige
- Kvinne som skal motta assistert befruktning kan ikke være eldre enn fylte 46 år
- Femårsgrense for lagring av embryo oppheves
 - Oppbevare embryo til kvinnen fyller 46 år
- Lagre ubefruktede egg til kvinner med medisinske tilstander som fører til redusert fertilitet
- Lagre ubefruktede egg uten medisinsk grunn
 - egenbetaling



12

LIVIO

Endringer fra 1/7-2020 assistert befruktning

§ 2-17:

Gjenlevende samboer/ektefelle kan benytte sæd fra avdøde eller egg som er befruktet med avdødes sæd.

Det må dokumenteres at dette er avdødes ønske

13

LIVIO

Endringer fra 1/7-2020 assistert befruktning

• Preimplantasjonsgenetisk diagnostikk (PGD/PGT)

- PGT-nemnda legges ned 1. juli 2020
 - Vurdering av hvem som tilbys testing gjøres av spesialisthelsetjenesten
 - Legges under annet lovverk (- klagerett)
 - Ta utgangspunkt i nemnd-vurderingene
 - Henvises St Olavs eller OUS
 - Sverige eller Belgia
- PGT kan tilbys enslige

14

LIVIO

Fra «Orientering om endringer i bioteknologiloven» 19.juni 2020 HOD

Assistert befruktning fra 1/7-20 §

I [bioteknologiloven](#) § 2-6 annet ledd stilles det krav om at den som søker om assistert befruktning skal legge frem en **barneomsorgsattest** som nevnt i [politiregisterloven § 39 første ledd](#). Kravet om å legge frem barneomsorgsattest gjelder **alle par eller enslige** som søker assistert befruktning fra 1. juli 2020.

15

LIVIO

§ 2-6. Avgjørelse om behandling §

- Egnethetsvurdering gjelder for alle som søker assistert befruktning
 - Beslutningen skal bygge på **medisinske og psykososiale vurderinger**
 - Omsorgsevne og hensynet til barnets beste
 - Beslutning om behandling treffes av lege
- Hvis nødvendig for å supplere opplysningene som gis av kvinnen/paret selv ved samtale/helseinfo-skjema:
 - legen kan innhente relevant informasjon fra offentlige instanser
 - helse, økonomi, bolig osv – krever samtykke fra den opplysningene gjelder.
 - Behandlende lege kan be om vurdering fra en instans bestemt av departementet (BU/Fetat) ved tvil om omsorgsevne til kvinne/paret som søker
- Barneomsorgsattest innhentes før godkjenning

16

LIVIO

Assistert befruktning: singel – solomor - enslig



17

Bilde: Fra foreningen Ønskebarn, www.onskebarn.no

LIVIO

Fra «Orientering om endringer i bioteknologiloven» 19.juni 2020 HOD

Assistert befruktning til enslige Hva sier loven?

§2.2 Bare søker som bor alene regnes som enslig

- Som i adopsjonloven
- Fra Helse- og omsorgsdepartementet:
 - Kvinne som bor alene, men fortsatt er gift, kan ikke søke som enslig. Ektefelle må samtykke og omsorgsevnen til ektefellen vurderes
 - Kvinne i kjæresteforhold med en hun ikke bor sammen med, regnes som enslig
 - Kvinner som søker må bo alene dvs ikke sammen med andre «voksenpersoner», eks ikke bo i kollektiv
 - Ikke hjemmel til å vurdere andre voksenpersoner

§

18

LIVIO

Assistert befruktning til enslige § Hva sier loven?

- **Vurderingen** av om en enslig kvinne er egnet til å være forelder skal **i utgangspunktet være den samme som ved vurdering av par**. Det er søkers omsorgsevne og hensynet til barnets beste som står sentralt i en slik vurdering
- Sentralt for vurderingen av en ensliges omsorgsevne er **om kvinnen vil kunne ivareta barnets behov på en god måte som enslig forelder**

19

LIVIO

Assistert befruktning til enslige § Hva sier loven?

Dette innebærer at det kan være behov for å legge større vekt på **kvinnens helse**, enn der søker er et par. Det kan også innebære at det bør legges særlig vekt på kvinnens **sosiale nettverk**.

Et sosialt nettverk kan gi kvinnen mulighet til å få støtte og avlastning i foreldrerollen.

Et godt sosialt nettverk kan også ha betydning for økt trygghet for barnet, særlig dersom moren blir syk eller dør.

Den konkrete vurderingen av egnethet hos enslige som søker assistert befruktning **kan** med andre ord **være noe annerledes** enn for par. Det handler **samtidig ikke om nye eller andre vilkår enn det som allerede gjelder for par**. Det er kun visse momenter som kan bli tillagt større vekt for enslige enn for par som søker assistert befruktning.

20

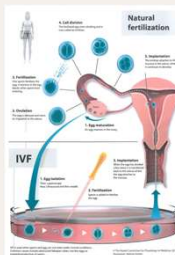
LIVIO

Bioteknologilovens § 2-4:

Befruktning utenfor kroppen kan bare finne sted dersom en kvinne eller en mann er befruktningsudyktig eller ved uforklarlig befruktningsudyktighet, eller når kvinnen selv har eller er bærer av alvorlig arvelig sykdom

Grunner til å prøve IVF – singel kvinne:

- Forsøkt inseminasjon uten å lykkes
- Tidligere infertilitet
- Ved tett(e) eggledere
- Ved mistanke om endometriose
- Ved aldersfaktor



21

LIVIO

Hvilken behandling?

AID - Inseminasjon
– **bør og skal være førstevalg for de fleste**

IVF - «Prøverørsbefruktning»

Kostnader til behandling

- På offentlige sykehus: egenandel 1500,- per behandling ved inseminasjon og ved IVF inntil 3 ganger –
 - **Ventetid og aldersgrenser**
- Ved privat klinikk varierer noe – ingen refusjon behandling
 - Utgifter til sædstrå i tillegg
- Medisiner som overstiger ≈18400,- ved opptil 3 IVF-forsøk dekkes av Helfo ved offentlig/privat

22

LIVIO

Hvordan velges sæd som benyttes?

- Veileder Helsedirektoratet:
 - Behandlende lege velger basert på fysiske karakteristika
 - Kvinnen har ikke anledning til å velge helt fritt
 - Kvinnen/parets ønsker vektlegges – høyde, etnisitet, farger
 - Unngå samme donor som andre bekjente/venner
- «Åpen» donor
 - barnet kan få opplysninger om donor ved fylte 18 år → 15 år
- Alle donorer registreres i et nasjonalt sentralt register
- En sæddonor kan gi opphav til barn i 6 familier i Norge
- Donor har ingen juridiske plikter eller rettigheter i forhold til fødte barn



23

LIVIO

Sædbanker

- Norske offentlige sædbanker
 - Oslo Universitets sykehus – OUS
 - (Sykehuset i Haugesund – har godkjenning)
 - St. Olavs hospital Trondheim – godkjenning
- Privat
 - European sperm bank (D)
 - Cryos (Dansk)
 - Livio (Sverige/Island)
 - Livio IVF-klinikken Oslo godkjent fra des.-20



24

LIVIO

Hvilke klinikker tilbyr behandling i dag?

- Oslo Universitetssykehus
- St Olavs Hospital?
- Alle de private fertilitetsklinikkene er per idag godkjent for assistert befruktning med donorsæd
 - Oslo, Stavanger, Haugesund, Bergen, Trondheim



25

LIVIO

Endringer fra 1/1-2021

Fra 1. januar 2021

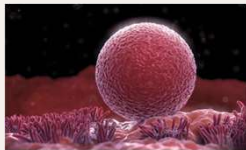
- Eggdonasjon
- Partnerdonasjon
- Aldersgrense for når barnet har rett til å vite sæd- eller eggdonors identitet – fra 18 år til 15 år
 - Dvs ved behandling etter lovendringen
- Foreldre: Plikt til å informere barnet om at det er blitt til ved egg- eller sæddonasjon

§

26

LIVIO

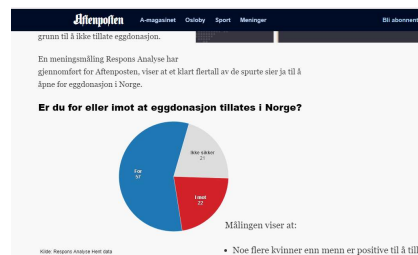
Eggdonasjon - et vanskelig tema for Stortinget og Bioteknologirådet siden 2003



27

LIVIO

Hva mente befolkningen? (Aftenposten januar 2017)



28

Og våre yngre politikere?



Grønt= ja til eggdonasjon
Rødt= nei til eggdonasjon

Fra Bioteknologidagen febr. 2020

29

LIVIO

Eggdonasjon - hvor kommer eggene fra?

4.5.6 Bioteknologirådets uttalelse

Bioteknologirådet har drøftet om forbudet mot eggdonasjon bør oppheves og er delt i sitt syn. Et flertall (9 av 15 medlemmer) foreslår at det åpnes for eggdonasjon i Norge. Medlemmene har ulike begrunnelser for standpunktet og setter ulike betingelser for å tillate eggdonasjon.

To av medlemmene mener at eggdonasjon bør tillates bare dersom:

- de donerte eggene er overskuddsegg fra behandling med prøverørsbefruktning etter at slik behandling er avsluttet og
- de donerte eggene befruktes med partnerens sæd, slik at det er en genetisk forbindelse mellom barnet og en av foreldrene.

10.03.2020

Bioteknologirådet snur – vil ha eggbank og tillate assistert befruktning for enslige

Bioteknologirådet endrer mening og sier ja til assistert befruktning for enslige og sidestiller eggdonasjon med sæddonasjon. – Kjempegledelig, sier Frp

Fra Aftenposten 10.03.20

- Overskuddsegg finnes ikke
- Overskuddsembryo – dvs befruktede egg finnes

30

LIVIO

Hvorfor finnes ikke overskuddsegg?

• Gode frysemetoder

- Gode resultater ved behandling med opptinte embryo
 - Frosne/opptinte befructede egg gir like ofte barn per behandling som ferske
 - av og til også kanskje bedre resultater!
 - «Ønske om å få noe på frys»
- Enklere enn «fersk» behandling, «naturlig syklus»
- Paret ønsker frosne embryo i reserve hvis ikke lykkes
- For søsken senere

31

LIVIO

Hvorfor overskuddsegg ikke bør brukes

- Oftest en medisinsk grunn til IVF-behandlingen
 - Barnløshet skyldes ofte sykdom (kjent/uforklart)
- Eggene kan være av redusert kvalitet?
 - Kanskje redusert sannsynlighet for vellykket behandling?
- **Etisk vanskelig** for en kvinne som ikke lykkes!

32

LIVIO

Natural fertilization

1. Egg maturation: An egg matures in the ovary.
2. Ovulation: The egg is released from the ovary.
3. Fertilization: One sperm fertilizes the egg, resulting in a zygote.
4. Cell division: The zygote divides and develops into an embryo.
5. Implantation: The embryo implants in the uterus, where it continues to develop.

IVF

1. Egg isolation: Eggs are removed from the ovaries.
2. Fertilization: Sperm is added to fertilize the egg.
3. Implantation: The fertilized egg is implanted back into the uterus.

• Hvordan foregår eggdonasjon:

- Kvinnen som donerer egg gjennomfører en hormonstimulering 7-14 dager
 - Mer skånsomt
 - eggdonoren skal ikke bli gravid
- Henter ut egg som ved IVF behandling
 - ✓ Befrukte egg med sæd fra mannen i paret
 - ✓ fryse befructede egg
 - ✓ Settes tilbake i mottakers livmor senere
 - ✓ Fryse ubefrukte egg
 - ✓ Tine – befructe – ET
 - ✓ (Fersk – benyttes lite idag)

LIVIO

Fordeler med eggdonasjon i Norge/Norden

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

34

LIVIO

Kasus Eggdonasjon

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

✓ Søster ønsker å donere egg?

✓ **Ikke tillatt med kjent donor i Norge**

35

LIVIO

Eggdonasjon

- Eggdonasjon blir tillatt for gifte og samboere i ekteskapsliknende forhold. Forutsetning at barnet har genetisk forbindelse til én av foreldrene.
- Eggdonor må være mellom 25 og 35 år, og kan donere maks tre ganger.
- Ikke tillatt med kjent donor.
- Eggdonoren vil bli kompensert
- Motivet for å donere er altruisme og ikke økonomisk vinning.
- Import av egg skal skje gjennom et nordisk samarbeid.
- Som i dag er det behandlende lege som velger egnet donor i Norge.

36

LIVIO

Eggdonasjon

- Kan utføres både i offentlig og privat virksomhet
 - Prioritering - hva som skal bekostes hvor? Og til hvem?
 - Idag er bare private godkjent
 - Livio godkjent april-21 – rekruttering, donasjon
 - (St Olavs har muligens søkt?)
- Altruistisk med økonomisk kompensasjon
 - Sverige: 7.000-11.800,- sek
 - Danmark. 7.000,- dkr
 - Norge: 5.300,- dvs 5% av 1G

37

LIVIO

Kasus: Partnerdonasjon av egg/embryo – «eggdonasjon»



- Likekjønnet kvinnelig par
 - Kvinne A har gode egg, risiko for komplikasjoner i graviditet – eks operert for muskelknuter
 - Kvinnelig partner/ektefelle B har redusert eggkammer, men normal livmor og er ellers frisk – **graviditet tryggere hos henne**
- Egg fra kvinne A → kvinne B
 - **Tillatt januar-21: Partnerdonasjon av egg i paret med medisinsk grunn**
- **Tillatt 4. juni-21: partnerdonasjon tillatt uten medisinsk grunn**
- Et barn vil ha biologisk tilknytning til begge mødrene
 - til mor A som gir sitt egg (genetisk) og biologisk tilknytning til mor B som går gjennom graviditet

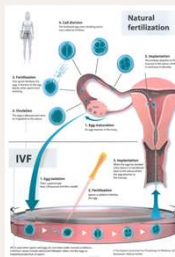
38

LIVIO

Bioteknologilovens § 2-4:

Befruktning utenfor kroppen kan bare finne sted dersom en kvinne eller en mann er befruktningsudyktig eller ved uforklarlig befruktningsudyktighet, eller når kvinnen selv har eller er bærer av alvorlig arvelig sykdom

§ 2-4: Gjelder ikke for partnerdonasjon av egg



39

LIVIO

Kasus

- Frisk kvinne kreft som fikk cellegift som 14-åring og ektefellen har ingen sædceller
 - Dobbeldonasjon? Dvs både sædceller og egg
 - Embryodonasjon – overtallige embryo finnes
 - Etilsk vanskelig
 - Barnet vil i så fall ha «helsesøken» i andre familier
- **Ikke tillatt idag i Norge**

40

LIVIO

Fosterdiagnostikk - anmodningsvedtak

- Stortinget ber regjeringen sørge for at:
 - Tidlig ultralyd blir et tilbud til alle
 - Alder for fosterdiagnostikk senkes fra >38år til >35 år
 - NIPT-test blir tillatt å utføre i Norge for alle gravide kvinner

41

LIVIO



Forslag til organisering og innføring av tilbud om NIPT og ultralydundersøkelser i første trimester

Helse- og omsorgsdepartementets svar på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet etter Stortingets behandling av prop. 34 L. (2019–2020)
Endringer i bioteknologiloven mv.

42

LIVIO

Stortinget ber regjeringen sørge for å

- jobbe for å endre **Biomedisinkonvensjonen** eller forståelsen av den
 - for å sikre at mitokondriedonasjon kan bli tillatt i Norge når metoden er trygg og faglig forsvarlig
- Gjør det mulig for kvinner med syke mitokondrier å få friske barn
- Metoden er kontroversiell fordi barnet som blir født vil ha DNA i mitokondriene fra en kvinne som donerer et friskt egg. DNA i cellekjernen vil være fra mor og far
- Ingen barn født etter behandling for mitokondriesykdom

43

LIVIO

Forskning

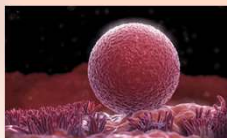
- Genredigering blir tillatt på befruktede egg i forskning frem til dag 14 etter befruktning
 - Skal destrueres innen 14 dager etter befruktning
- Befruktede egg og kjønnsceller som har vært gjenstand for forskning, må ikke settes inn i en kvinne. Skal destrueres

44

LIVIO

<https://www.stortinget.no/no/Saker-og-publikasjoner/Vedtak/Beslutninger/Lovvedtak/2019-2020/vedtak-201920-104/>

Spørsmål!



nan.oldereid@livio.no