

Fertilitetsbehandling

Endokrinologien bak det kvinnelige reproduksjonssystemet

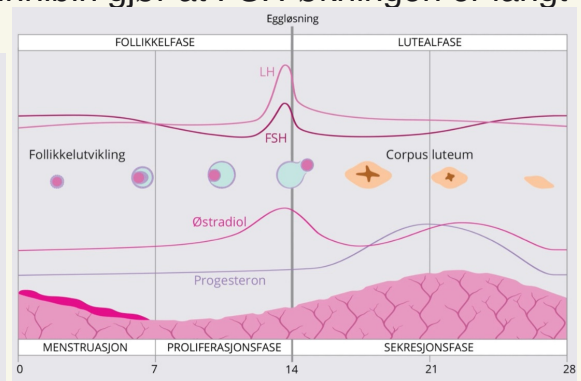
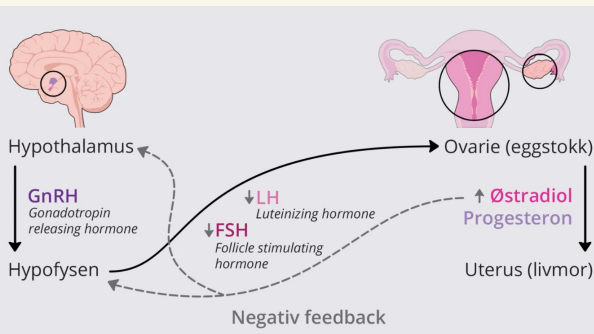
GnRH skilles ut fra hypothalamus og stimulerer til frigjøring av gonadotropionene, FSH og LH fra hypofysen:

- FSH stimulerer til follikkelvekst i ovariet og dannelsen av østradiol
- LH induserer til eggløsning og opprettholdelsen av Corpus luteums produksjon av progesteron

Regulering via feedback:

Negativ Feedback: I første del av follikkelfasen hemmer østradiol sekresjonen av både Gn-RH fra hypothalamus og LH og FSH fra hypofyseforlappen.

Positiv Feedback: I de siste 3–4 dagene av follikkelfasen øker østradiolsyntesen kraftig i den dominante follikkelen noe som stimulerer sekresjonen av Gn-RH ved positiv tilbakekoplingsvirkning. Det gir en kraftig økning i LH-sekresjonen, som utløser ovulasjonen (eggløsningen). Den negative tilbakekoplingsvirkningen av inhibin gjør at FSH-økningen er langt mindre.



Gravid eller Ikke Gravid?

Gravid: Egget blir befruktet og det produseres hCG som binder seg til LH-reseptorer og påvirker Corpus luteum til videre sekresjon av progesteron som er nødvendig for å opprettholde livmorens slimhinne og støtte graviditeten.

Ikke Gravid: Hvis egget ikke blir befruktet, vil corpus luteum gradvis brytes ned, og produksjonen av progesteron vil avta. Dette fører til en reduksjon i nivået av hormoner som opprettholder livmorens slimhinne, og dette resulterer i menstruasjonen, hvor livmorveggen (endometrium) blir avstøtt.

Behandlingsprinsipper ved In Vitro-Fertilisering (IVF)

In vitro-fertilisering (prøverørsbehandling), er en form for assistert befruktning der egget blir befruktet utenfor livmoren, i laboratoriet. IVF kan benyttes ved de fleste former for infertilitet som f.eks. ved tette eller skadde eggledere, alvorlig endometriose, når mannen har nedsatt sæd kvalitet eller ved uforklarlig barnløshet.

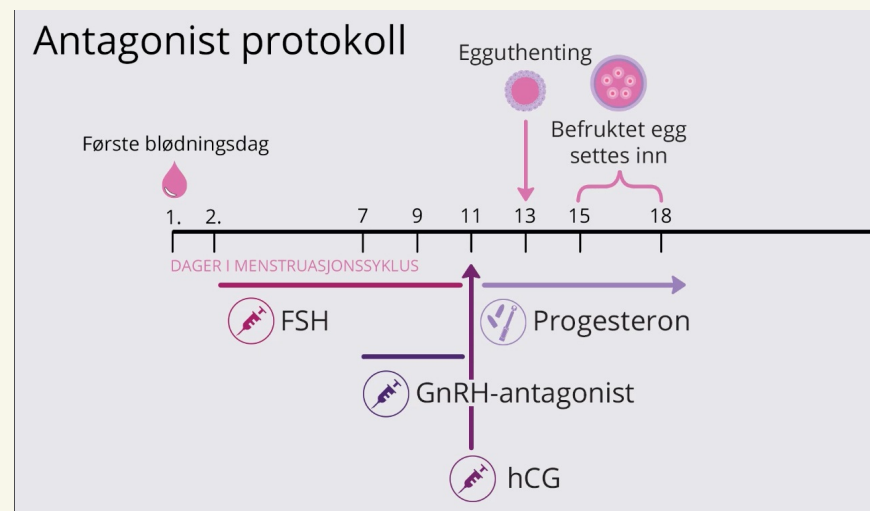
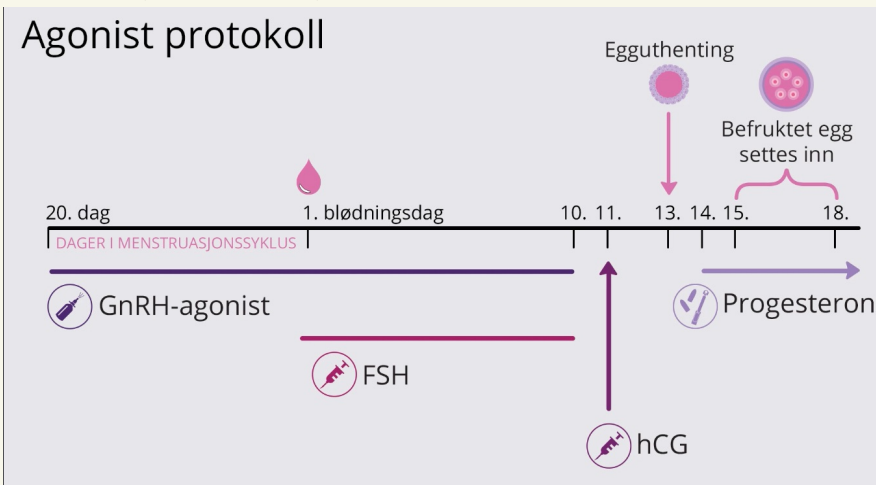
Vi kan dele det i flere steg:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Steg 1: Hormonstimulering | Steg 2: Ultralyd | Steg 3: Egguthenting |
| Steg 4: Prøverørsbefruktning | Steg 5: Tilbakesetting | |
| Steg 6: Tiden før testing | Steg 7: Graviditetstest | |

Steg 1 Hormonstimulering:

- **FSH-analoger:**
- Trenger ca. 8-12 egg per behandlingssyklus for å ha en rimelig sjans til å lykkes med fertilitetsbehandling.
- Da får man injeksjoner med rekombinant FSH eller urinbasert FSH for å få flere egg å vokse frem.
- Injiseres subkutan daglig, vanligvis fra dag 2 eller 3 i menstruasjonssyklusen og frem til optimal folikkelvekst og igangsetting av eggøsning med hCG.
- Eksempler på FSH-analoger: Bemfola, Gonal-F, Rekovelle, Menopur
- **For å unngå for tidlig eggøsning må kvinnens egen hormonproduksjon dempes. Dette kan gjøres på to måter:**
- **Kort protokoll:**
- Starter direkte med stimulering.
- GnRH-antagonister injiseres subkutan daglig, vanligvis på dag 5 eller 6 av FSH-stimuleringen frem til dagen hCG skal settes.
- GnRH-antagonister binder til GnRH reseptorer i hypofysen og blokkerer frigjøring av LH og FSH
- Eksempler på GnRH-antagonister: Cetrotide pulver til injeksjonsvæske (Cetrorelix), Fyremadel injeksjon (ganirelix).
- **NB! Både kort protokoll og lang protokoll anses for å være likeverdige, men iblant kan det være grunner for å velge den ene metoden framfor den andre. Hvilken metode som passer bestemmes av legen.**

- **Lang protokoll:**
- Har en nedreguleringsfase: GnRH-agonist gis vanligvis ca. 1 uke før forventet menstruasjon. Først vil hypofysen slippe ut ekstra FSH og LH, men ved kontinuerlig stimulering vil kroppens egen gonadotropinsekresjon (FSH og LH) nedreguleres.
- Gis enten i ett eller begge nesebor daglig som nesespray, eller injiseres subkutant daglig.
- Eksempler på GnRH-agonister: Synarela nesespray (Nafarelin), Gonapeptyl injeksjon (Triptorelin)
- Etter nedregulering daglig i 2 uker med GnRH-agonist, stimuleres ovariene med FSH (ev. i kombinasjon med LH), samtidig som man fortsetter å gi GnRH-agonist.



Steg 2 Ultralyd

Etter 8-10 dager med injeksjoner møter kvinnen for

ultralysundersøkelse: Hvis eggposene er ikke modne enda så får hun en ny kontroll. Når eggposene har nått et passe antall og størrelser får hun beskjed om tidspunkt for egglosningssprøyte og egguthenting.

Steg 3 Egglosningssprøyte og Egguthenting

Egglosningssprøyten (hCG) skal vanligvis gis om kvelden, 35-36 timer før egguttaket. For eks. Ovitrelle injeksjon

(Koriongonadotropin) og Gonasi Set (Koriongonadotropin). Eggene hentes ut gjennom skjeden med en tynn nål ved hjelp av ultralyd.

Samme morgen som egguthenting leverer mannen sædprøve, de beste sædcellene oppkonsentreres og brukes til å befrukte kvinnens egg.

Steg 4 og 5 Prøverørsbefruktning og Tilbakesetting

Til hvert av eggene som hentes ut tilsettes mange tusen spermier.

Befruktingen foregår under stabile forhold i et varmeskap med kamreraovervåkning. Befruktede egg (embryo) dyrkes i 2-5 dager, og det beste embryoet blir deretter satt tilbake i kvinnens livmor.

Dersom det er flere egnede befruktede egg, kan de fryses ned og settes tilbake til kvinnes livmor på et senere tidspunkt.

Steg 6 Tiden før testing

Rett etter egguthenting starter kvinnen med Progesteron hver dag i ca. 2-3 uker. Dette gjør forholdene inne i livmoren optimale slik at embryoet skal kunne feste seg. Det finnes flere typer

støttebehandling:

- **Vaginalkapsler/tabletter (Utrogestan/Lutinus):** Disse skal tas 3 ganger daglig morgen middag og kveld
- **Vaginalgel (Crinone):** Det skal tas 2 ganger daglig, morgen og ettermiddag.

NB! Kvinnen bør fortsette med støttebehandlingen selv om det oppstår en blødning

Steg 7 Graviditetstest

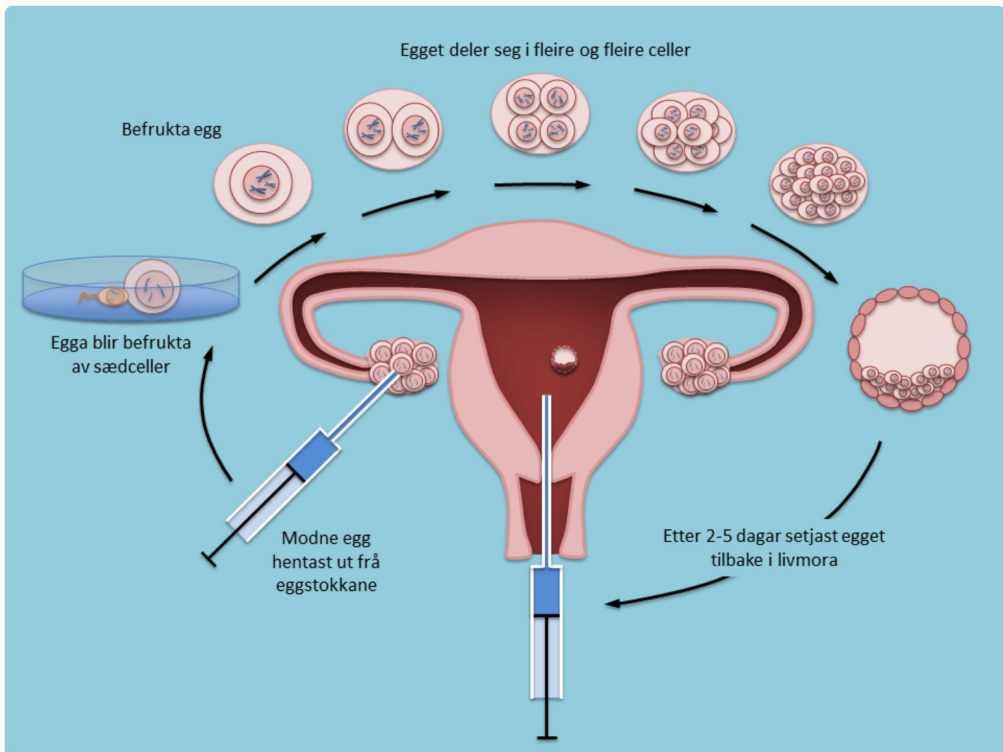
Positiv test: Brukes den siste pakken med vaginaltabletter. Når denne er tom, behøves ikke mer fordi kroppen selv tar over produksjonen av progesteron.

Negativ test: Dersom kvinnen har test negativt på dag 14 etter innsetting, kan hun stoppe med støttebehandlingen.

Bivirkninger under IVF-behandling

Det er vanlig å oppleve bivirkninger som tretthet, hodepine, humørsvingninger og oppblåsthet under IVF-behandling.

Spesielt under nedregulering med GnRH-agonist (synarela) er det en del kvinner som opplever klimakterielle symptomer pga. lave østradiolnivåer



Tinte befruktede egg

Stadig bedre teknikker for frysing og tining gjør det like gode sjanser for å bli gravid ved å sette tilbake et tint egg som å sette tilbake ved ferskt forsøk. 3 ulike måter å forberede kvinnens indre kjønnsorganer ved innsetting av tinte befruktede egg:

1. **Naturlig syklus:**

- Bruker kvinnens egen syklus.
- Ved bruk av ultralyd og egglosningstester for å finne ut når livmoren er klar for å ta imot tinte befruktede egget.
- Ofte ikke behov for medikamenter i det hele tatt

2. **Modifisert naturlig syklus:**

- Gir kvinnen litt hjelp på veien.
- Det kan være lavdose FSH-preparater
- HCG-injeksjon for å hjelpe på manglende endogen LH-stigning.
- Bruker ultralyd for å finne ut når livmoren er klar for å ta imot tinte befruktede egget.

3. **Stimulert syklus**

- Eksogent tilført østrogen (f.eks. Estradot, Progynova) som bygger opp slimhinnen i livmoren
- Bruker ultralyd for å se at østrogen har hatt de ønskede effektene.
- Progesteron gis for å gjøre slimhinnen klar til å ta imot tinte befruktede egget.
- **Hvorfor kan ikke hCG brukes i en stimulert syklus?** Fordi å gi østrogen i disse syklusene forhindrer fremvekst av folikkel og dermed ingen Corpus luteum som hCG kan virke på

Andre behandlingsmetoder som anvendes for å oppnå graviditet er inseminasjon og ovulasjonsinduksjon

Inseminasjon: Hensikten med inseminasjon er å assistere så mange sædceller som mulig inn i egglederne for å øke sjansen for befruktning. Denne metoden forutsetter at egglederne er åpne. Inseminasjon benyttes for eksempel til par med nedsatt sædkvalitet, uforklarlig infertilitet eller lesbiske par og enslige kvinner.

Ovulasjonsinduksjon: Hensikten med ovulasjonsinduksjon er å sikre follikkelutvikling og eggløsning av ett egg. En viktig forutsetning for å ta i bruk denne metoden er at sædkvaliteten er god og at egglederne er åpne. Metoden brukes ofte til kvinner som har uregelmessige menstruasjoner og sjeldne eggløsninger, f.eks. hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom (PCOS).

Legemidler som benyttes ved Inseminasjon og Ovulasjonsinduksjon:

Aromatasehemmer (f.eks. letrozol): Aromatase er et enzym som katalyserer omdannelsen av andre steroidhormoner til østrogen. Så når vi hemmer dette enzymet vil det bli mindre østrogen i kroppen. Det tolkes av hypothalamus og hypofysen at disse må øke endogen frigjøring av FSH. Endogen FSH-stigning kan gi mer regelmessige sykluser for kvinner som har sjeldne menstruasjoner.

Lavdose FSH preparater for inseminasjon eller man kan gjøre inseminasjon i naturlig syklus.

Progesteron gis ofte i tillegg i 2-3 uker etter inseminasjon og ovulasjonsinduksjon for å øke sjansen for graviditet.

Rekkefølge og dosering av legemidlene i en behandlingssyklus er viktig å avklare med pasienten:

Det er lite slingringsmonn for doseringstidspunkt, og det er derfor viktig at legemidlene tas til angitt tid (det å gå tom for medisiner en dag kan ødelegge en hel behandlingssyklus). Husk at det er mange ulike protokoller og individuelle tilpassede doseringer.

Praktisk håndtering:

Se instruksjonsveiledninger på Felleskatalogen: Legemidlene som brukes i fertilitetsbehandlinger har forskjellige administrasjonsmåter, f.eks. subkutane injeksjoner, plaster, vaginaltabletter, nesespray osv.

Oppbevaring og holdbarhet:

Det er viktig å gjøre pasienten oppmerksom på oppbevaringsbetingelsene og holdbarheten av de ulike legemidlene: Noen legemidlene må oppbevares i kjøleskapet og anvendes umiddelbart etter åpning (f.eks. Ovitrelle), mens andre legemidler får en begrenset holdbarhet ved oppbevaring i romtemperatur (f.eks. Gonal-F). Ved feil oppbevaringsbetingelser kan man risikere at legemidlene ikke gir ønsket effekt og at en hel behandlingssyklus kan bli ødelagt.

Stønader:

Legemiddelutgifter for IVF-behandling utover egenandelen (20 761 kr) kan refunderes av HELFO for inntil tre forsøk per barn. Uthenting av egg og tilbakesetting av befruktede egg i kvinnens livmor regnes som ett forsøk. **Kvitteringene for legemiddelkjøp må være spesifiserte, og pasienten må sende de til helfo innen 6 måneder** fra hvert kjøp etter at summen for egenandel er nådd.

Kilder:

Volvat Spiren IVF behandling: <https://klinikkspiren.no/tjenester/assistert-befruktning/ivf/>

Hormonbehandling Egglosningssprøyte: <https://www.fertilitetssenteret.no/hormonbehandling/>

Bli gravid med IVF: <https://www.fertility.com/no-no/fertilitetsbehandling/behandlingsmetoder.html>

Apokus kurs Infertilitetsbehandling: <https://apokus.no/kurs/fertilitetsbehandling/>

Støtte til legemidler ved infertilitetsbehandling: [https://www.helsenorge.no/refusjon-og-](https://www.helsenorge.no/refusjon-og-stotteordninger/ufrivillig-barnlosket-og-infertilitetsbehandling/)