

Grand Rounds

Rigshospitalet



Grand Rounds

Rigshospitalet

rigshospitalet.dk/grandrounds





Grand Round om fertilitet og reproduktion



24. oktober 2024
Rigshospitalet

Intro

Velkomst og introduktion

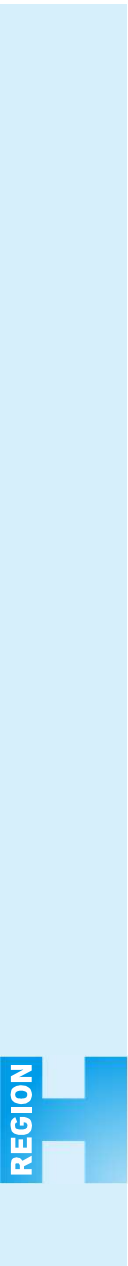
Professor og cheflæge Anders Juul
Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet

Faldende fertilitetsrater

Seniorforsker Søren Ziebe
Reproduktionsbiologisk Laboratorium,
Afdeling for Gynækologi, Fertilitet og Fødsler, Rigshospitalet

Stigning i mandlige reproduktionssygdomme

Professor og cheflæge Anders Juul
Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet



Intro

Manden

Fald i sædkvaliteten

Forsker Lærke Priskorn
Afdeling for Vækst og Reproduktion,
Rigshospitalet

Nye behandlinger af mandlig infertilitet

Ass. prof. og forskningsleder Martin Blomberg Jensen
Endokrinologisk Afdeling,
Herlev-Gentofte Hospital



Intro

Manden

Kvinden

Assisteret befrugtning i Danmark

Professor og ledende overlæge Anja Pinborg

Fertilitetsklinikken

Afdeling for Gynækologi, Fertilitet og Fødsler, Rigshospitalet

Ægreservens begrænsninger og fremtidens behandlinger

Seniorforsker Stine Gry Kristensen

Reproduktionsbiologisk Laboratorium

Afdeling for Gynækologi, Fertilitet og Fødsler, Rigshospitalet



Intro

Manden

Kvinden

Panel

Opsamling

Professor og cheflæge Anders Juul
Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet

Paneldiskussion

Cheflæge Annemette Lykkebo
Afdelingen for Kvindesygdomme og Fødsler
Odense Universitetshospital

Oplægsholdere; Anders Juul, Søren Ziebe, Lærke Priskorn, Martin Blomberg Jensen, Anja Pinborg, og Stine Gry Kristensen.

Intro

Velkomst og Introduktion

Professor og cheflæge Anders Juul
Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet

Faldende fertilitetsrater

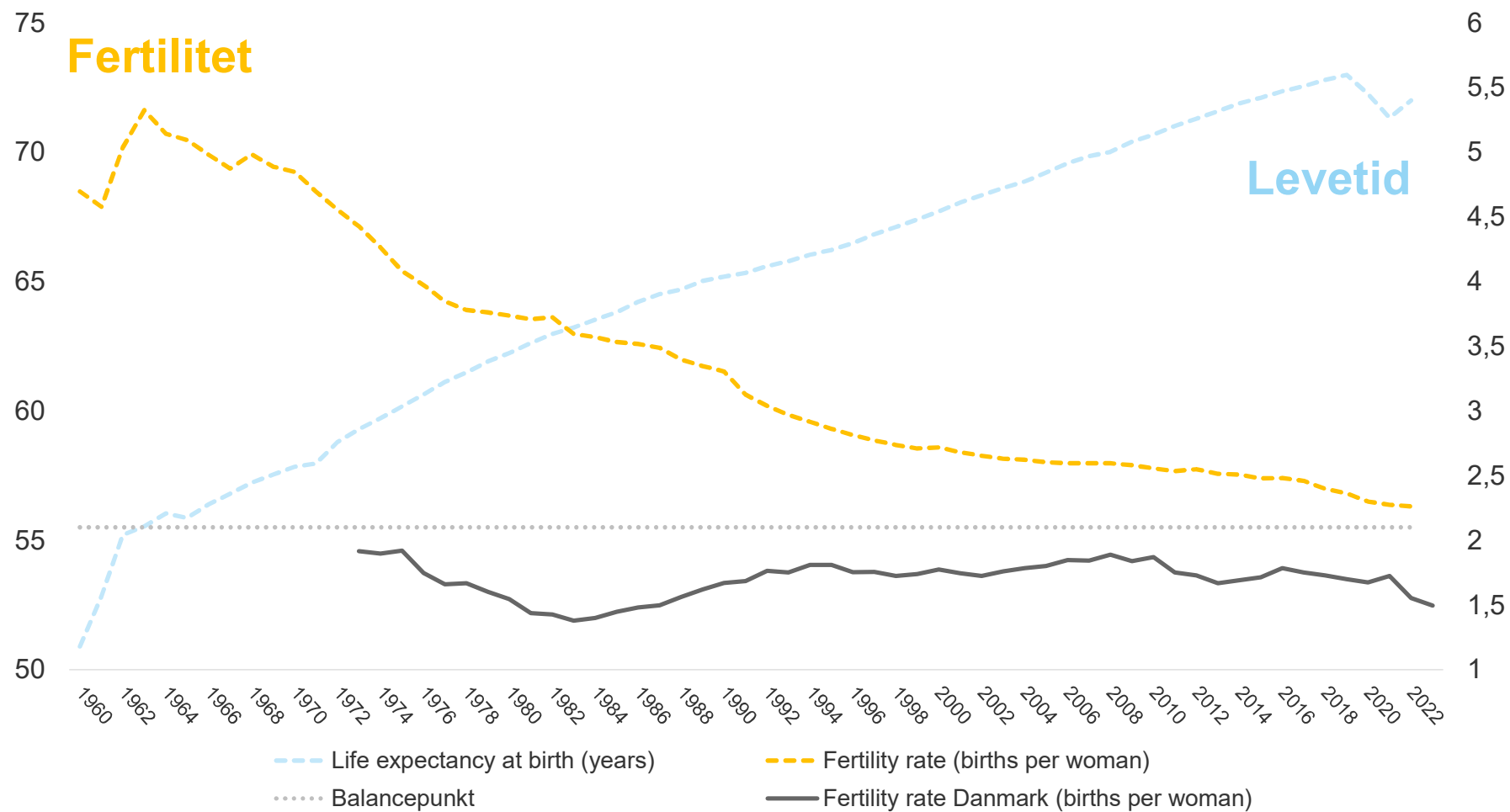
Seniorforsker Søren Ziebe
Reproduktionsbiologisk Laboratorium
Afdeling for Gynækologi, Fertilitet og Fødsler, Rigshospitalet

Stigning i mandlige reproduktionssygdomme

Professor og cheflæge Anders Juul
Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet

“DET ER VIRKELIG IRRITERENDE, AT VORES BIOLOGI IKKE ER FULGT MED SAMFUNDSUDVIKLINGEN”

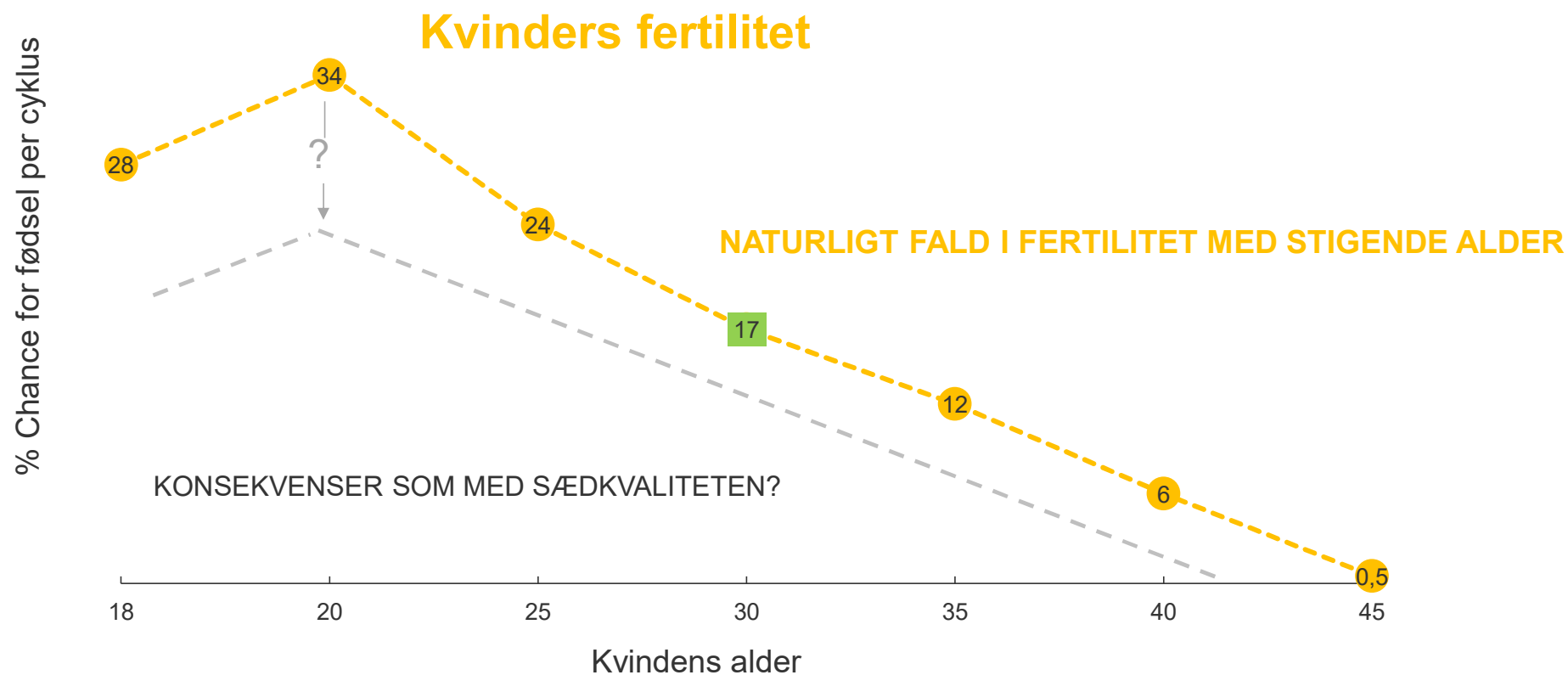
Faldende fertilitet i relation til øget levetid - Hele verden



World Bank Data 2024 & Danmarks Statistik 2024

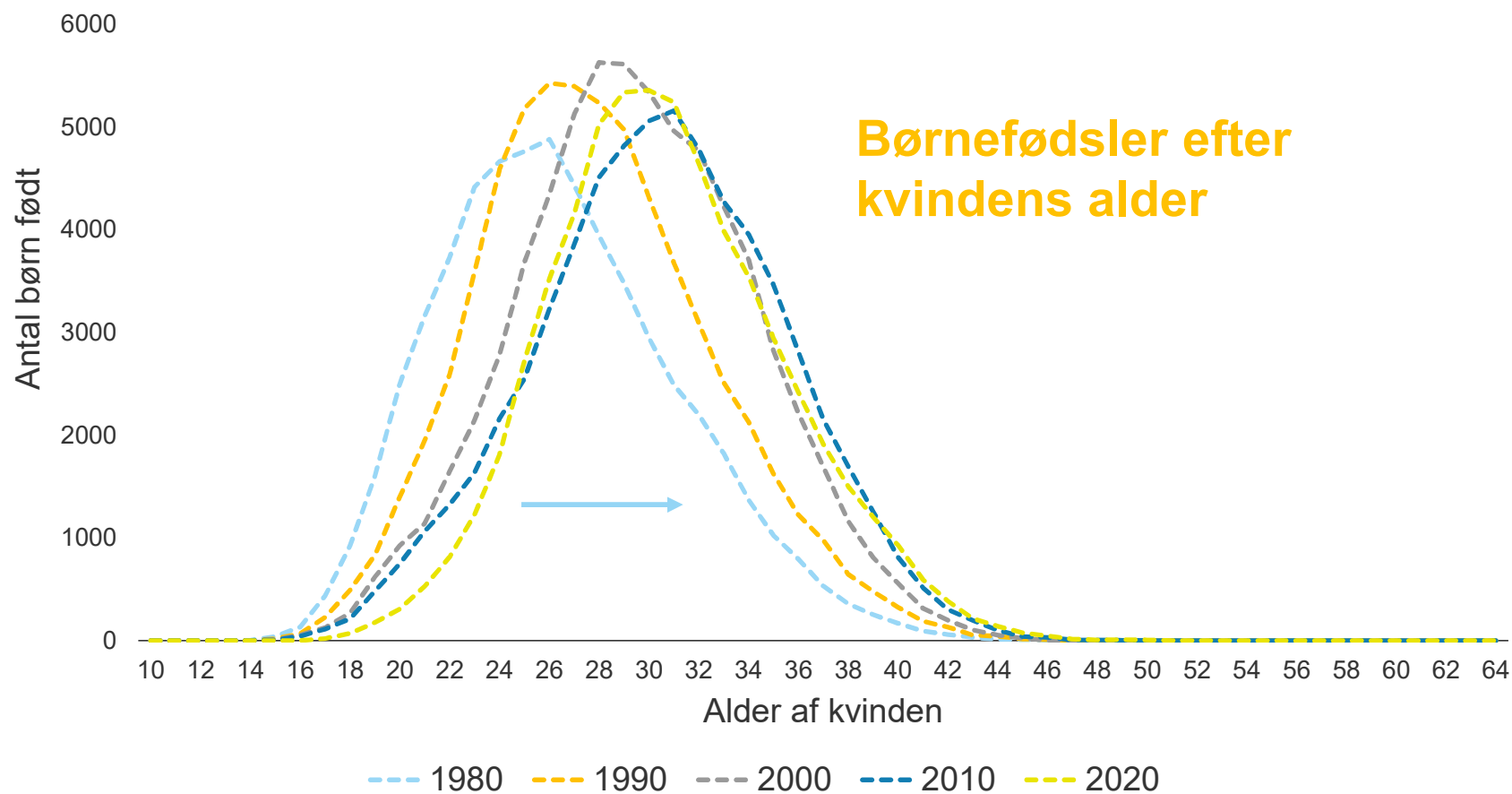
“DET ER VIRKELIG IRRITERENDE, AT VORES BIOLOGI IKKE ER FULGT MED SAMFUNDSUDVIKLINGEN”

Chancen for fødsel per cyklus – Hele verden



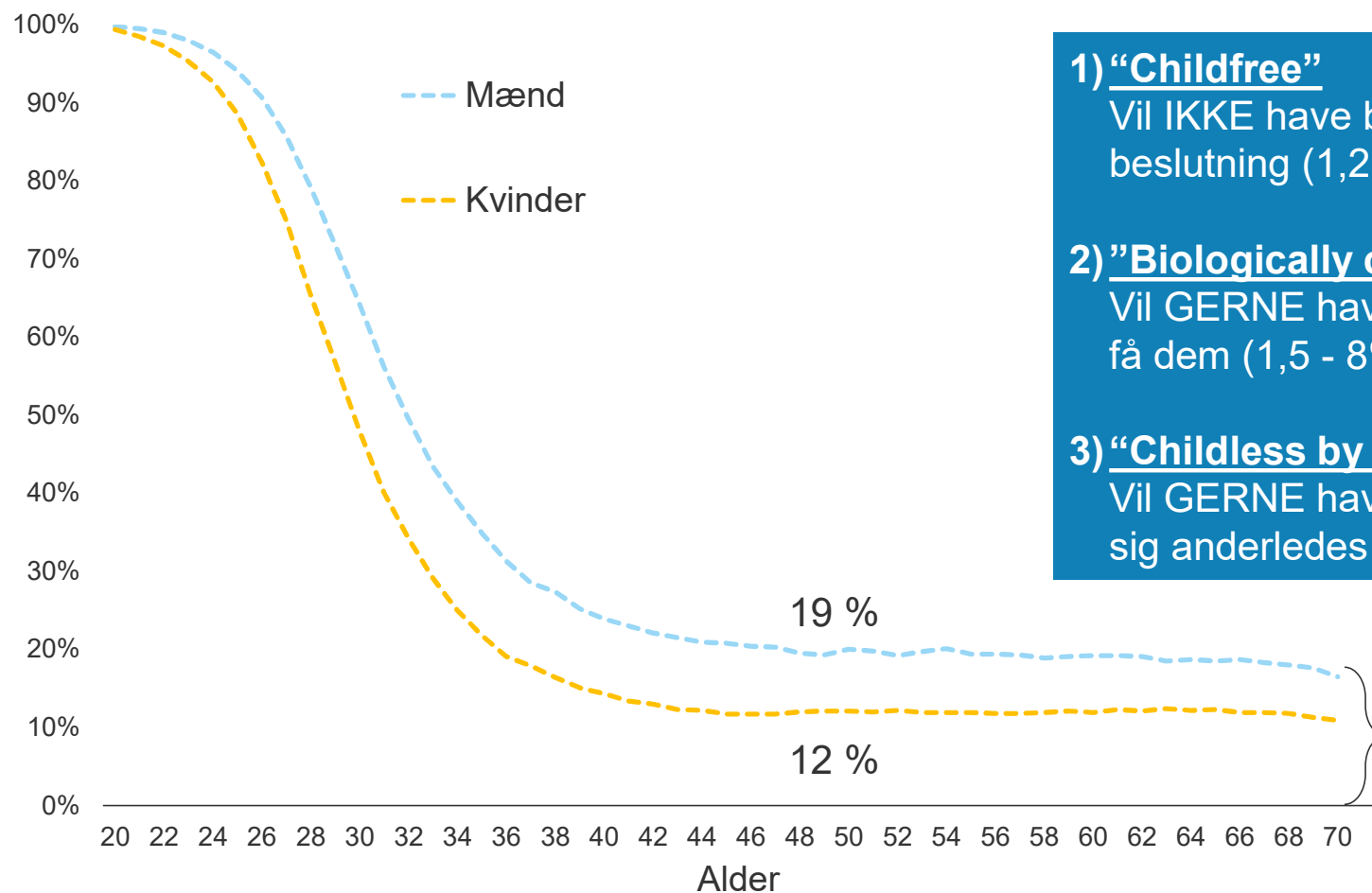
“DET ER VIRKELIG IRRITERENDE, AT VORES BIOLOGI IKKE ER FULGT MED SAMFUNDSUDVIKLINGEN”

Antal børn født i forhold til kvindens alder - Danmark



“DET ER VIRKELIG IRRITERENDE, AT VORES BIOLOGI IKKE ER FULGT MED SAMFUNDSUDVIKLINGEN”

Andelen af barnløse mænd og kvinder - Danmark



1) “Childfree”

Vil IKKE have børn – og holder fast i beslutning (1,2 - 4%)

2) “Biologically childless”

Vil GERNE have børn – men kunne ikke få dem (1,5 - 8% på tværs af lande)”

3) “Childless by circumstance”

Vil GERNE have børn – men livet lagde sig anderledes tilrette

Eva Beaujouan 2024

Skyldes de lave fertilitetsrater socioøkonomiske årsager – eller spiller biologien en rolle?

Skyldes de lave fertilitetsrater socioøkonomiske årsager – eller spiller biologien en rolle?

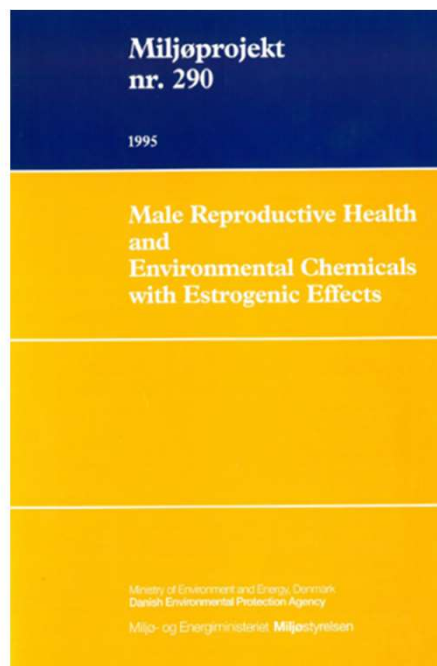


1991 WHO workshop
arrangeret af forskerteam
på Rigshospitalet satte
fokus på miljøets påvirkning
af human reproduktion

Skyldes de lave fertilitetsrater socioøkonomiske årsager – eller spiller biologien en rolle?



1991 WHO workshop
arrangeret af forskerteam
på Rigshospitalet satte
fokus på miljøets påvirkning
af human reproduktion

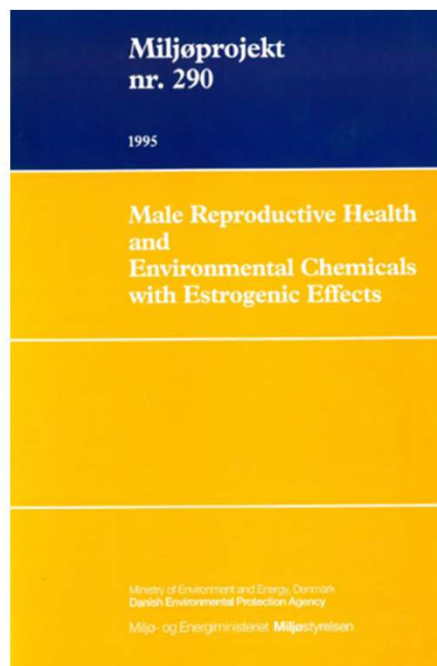


1995 Forskergruppen
stod bag MST rapport

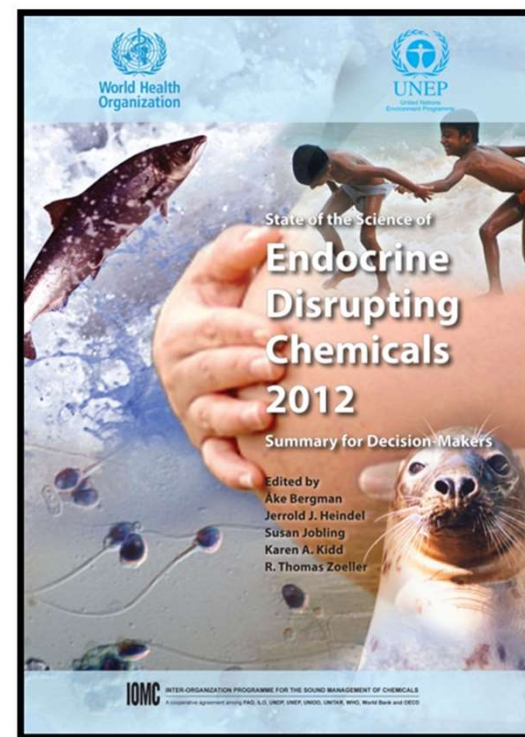
Skyldes de lave fertilitetsrater socioøkonomiske årsager – eller spiller biologien en rolle?



1991 WHO workshop
arrangeret af forskerteam
på Rigshospitalet satte
fokus på miljøets påvirkning
af human reproduktion



1995 Forskergruppen
stod bag MST rapport



Skyldes de lave fertilitetsrater socioøkonomiske årsager – eller spiller biologien en rolle?



1991 WHO workshop
arrangeret af forskere
på Rigshospitalet satte
fokus på miljøets påvirkning
af human reproduktion

ORIGINAL ARTICLE

Male Reproductive Disorders, Diseases, and Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union

Russ Hauser, Niels E. Skakkebaek, Ulla Hass, Jorma Toppari, Anders Juul, Anna Maria Andersson, Andreas Kortenkamp, Jerrold J. Heindel, and Leonardo Trasande*

Introduction: Increasing evidence suggests that endocrine-disrupting chemicals (EDCs) contribute to male reproductive diseases and disorders.

Purpose: To estimate the incidence/prevalence of selected male reproductive disorders/diseases and associated economic costs that can be reasonably attributed to specific EDC exposures in the European Union (EU).

**Økonomiske cost-benefit analyser:
4 mia. euro / år i EU**

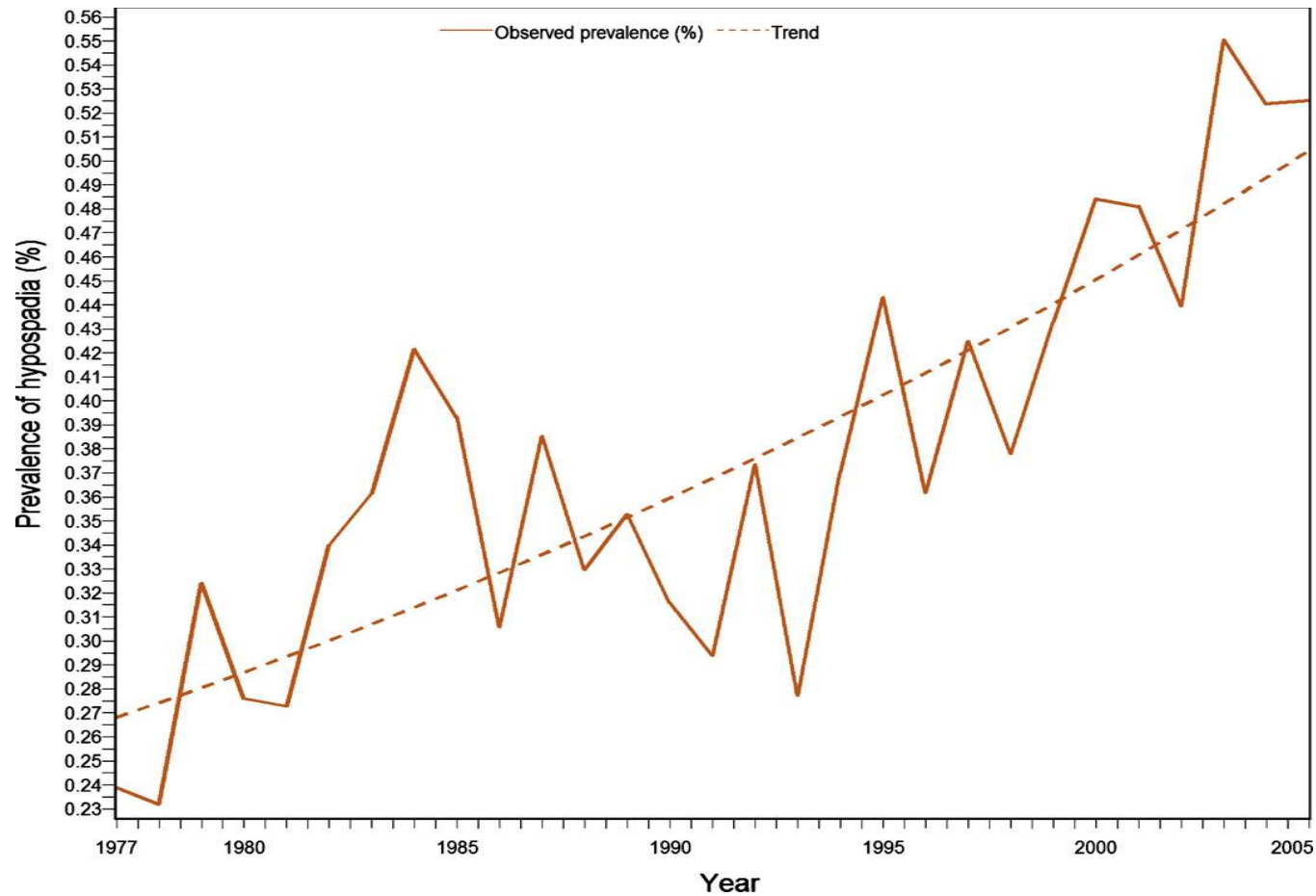
1995 Forskergårds
stod bag MST rapport



Hauser et al. J Clin Endocrinol Metab 2015

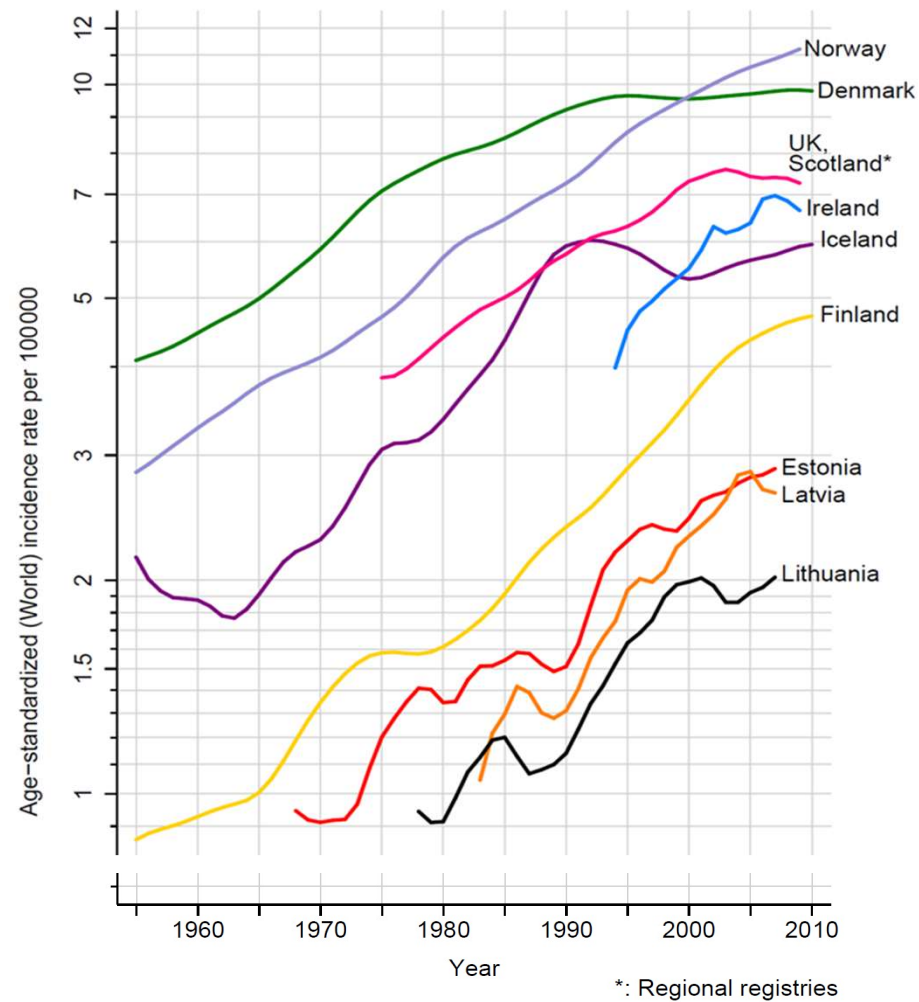
Stigning i mandlige reproduktionssygdomme:

Hypospadi



Lund L et al Urology 2009

Stigning i mandlige reproduktionssygdomme: Testikelkræft



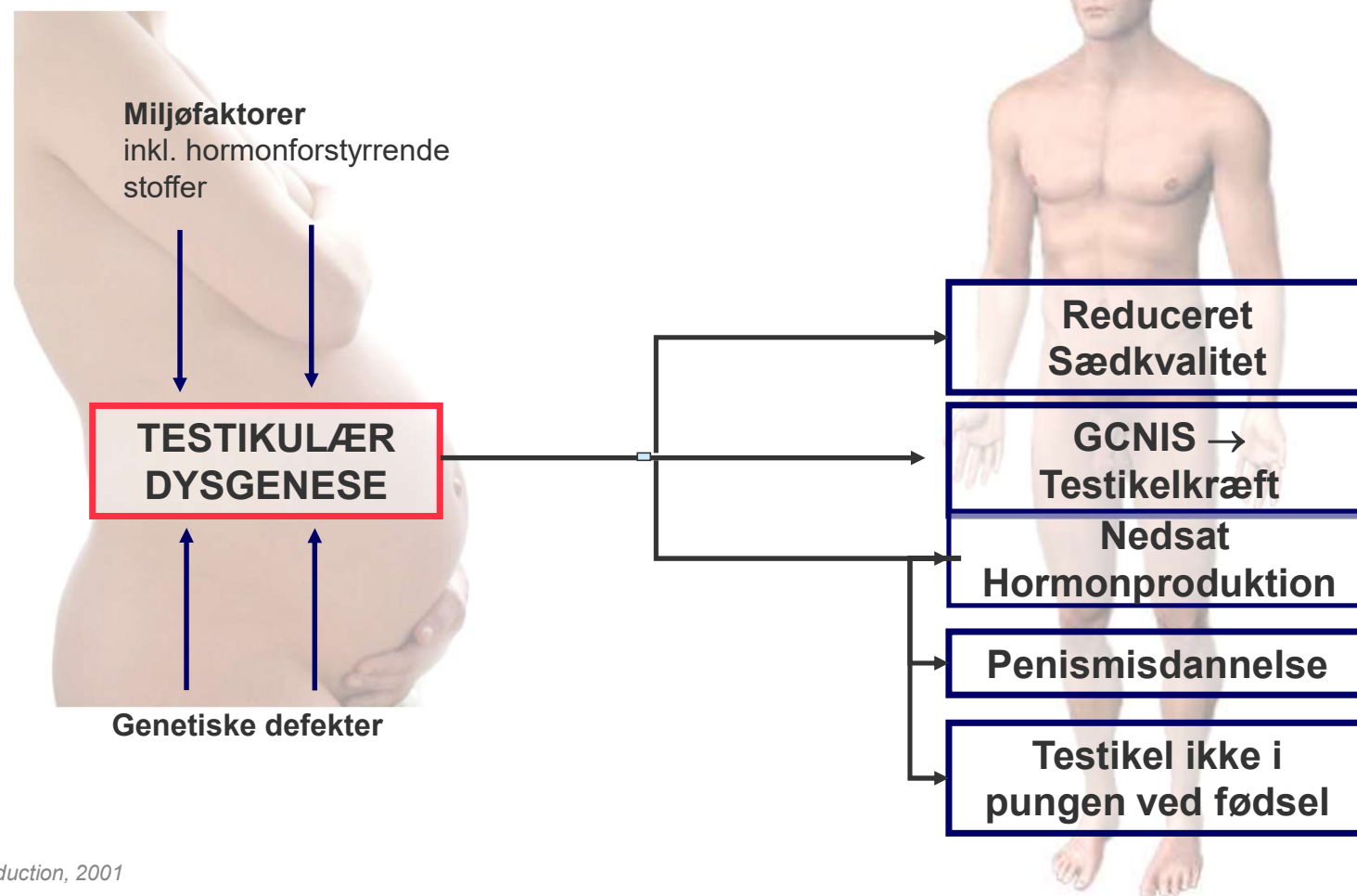
Modified from Znaor et al., European Urology, 2014



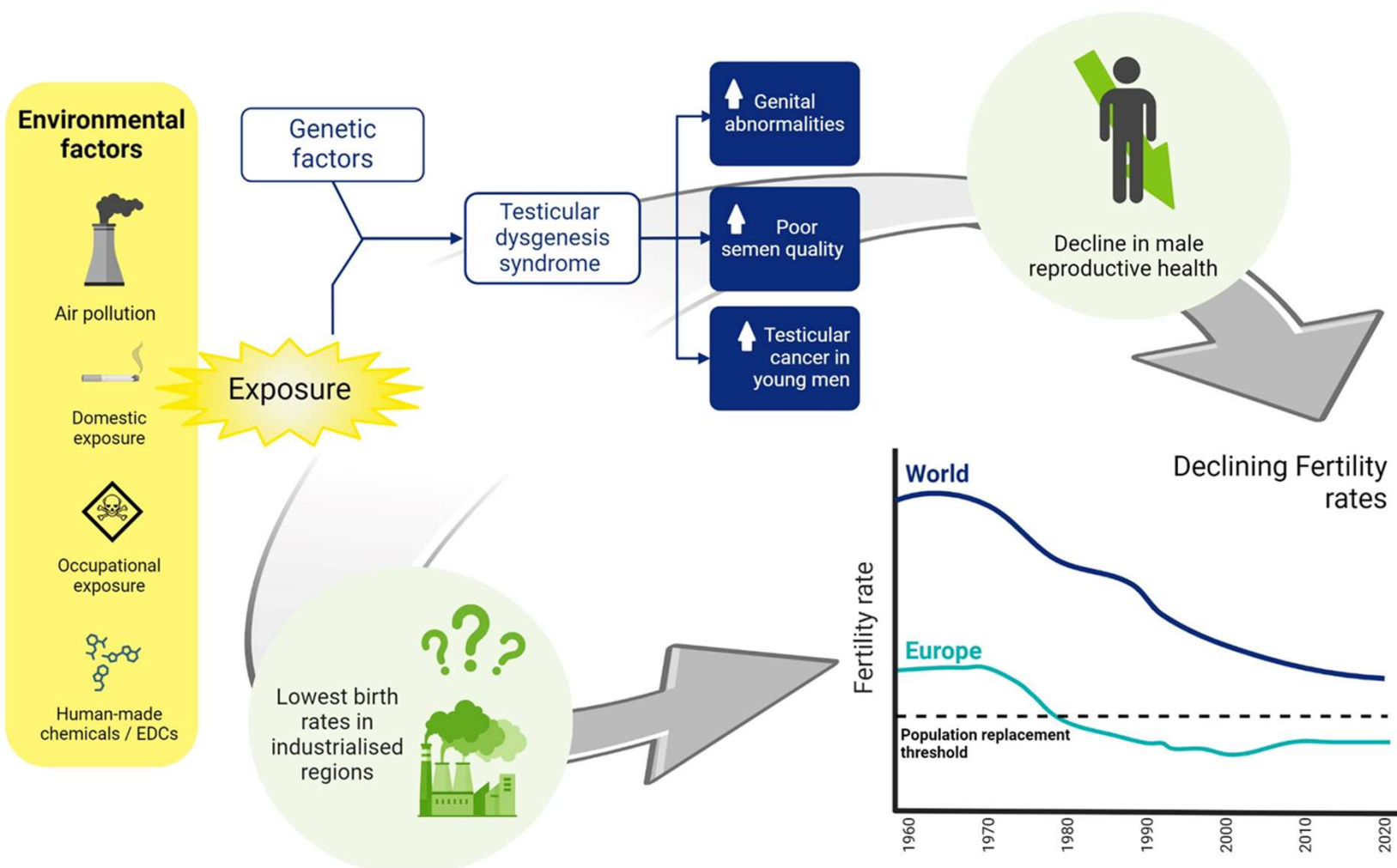
Niels E Skakkebæk
Professor, dr.med.

Testikulær Dysgenese Syndrom

Den føtale testikel



Miljøeksponeringer spiller en rolle for de faldende fertilitetsrater



Intro

Manden

Fald i sædkvaliteten

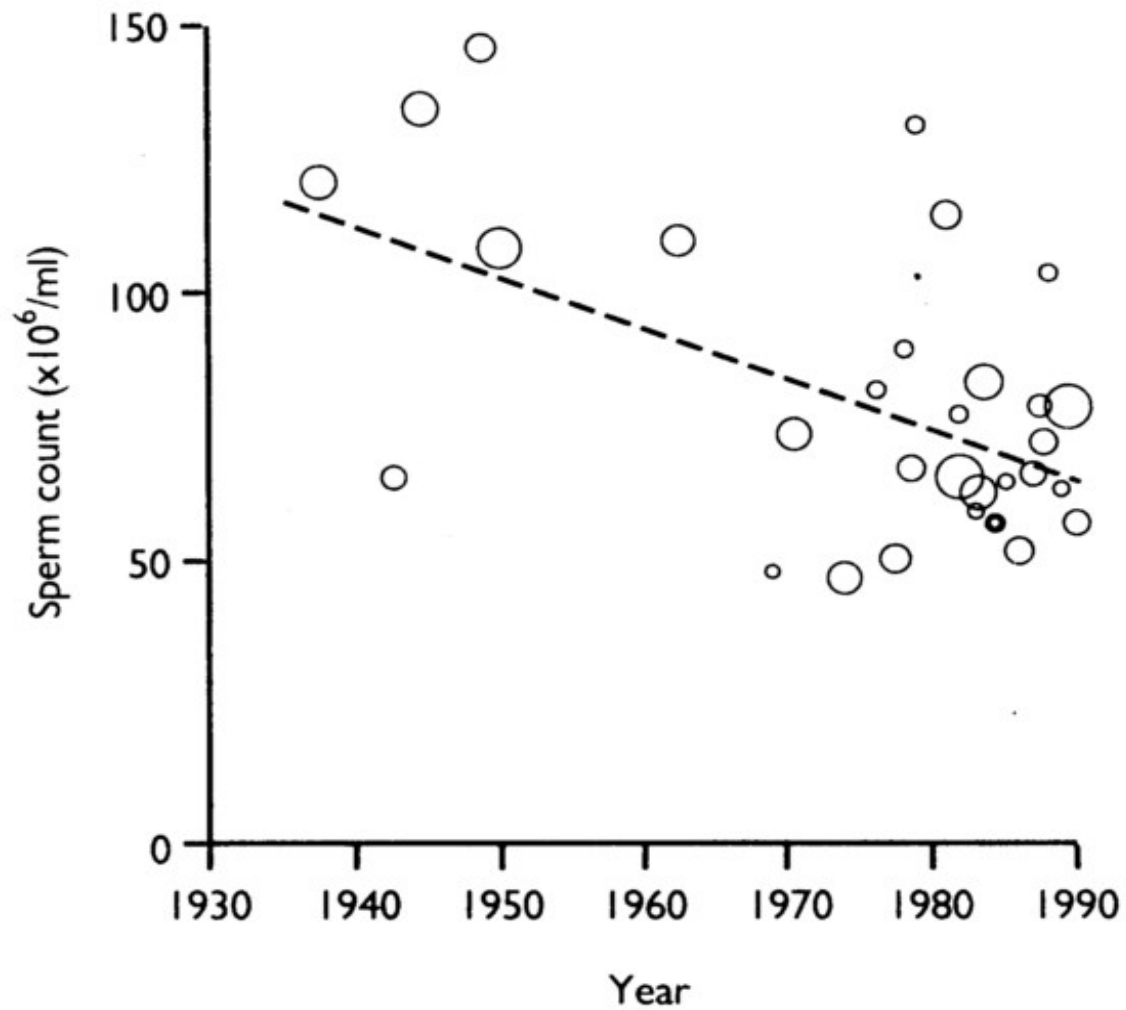
Forsker Lærke Priskorn
Afdeling for Vækst og Reproduktion,
Rigshospitalet



Nye behandlinger af mandlig infertilitet

Ass. Prof. og forskningsleder Martin Blomberg Jensen
Endokrinologisk Afdeling,
Herlev-Gentofte Hospital

Fald i sædkvaliteten over tid: På verdensplan

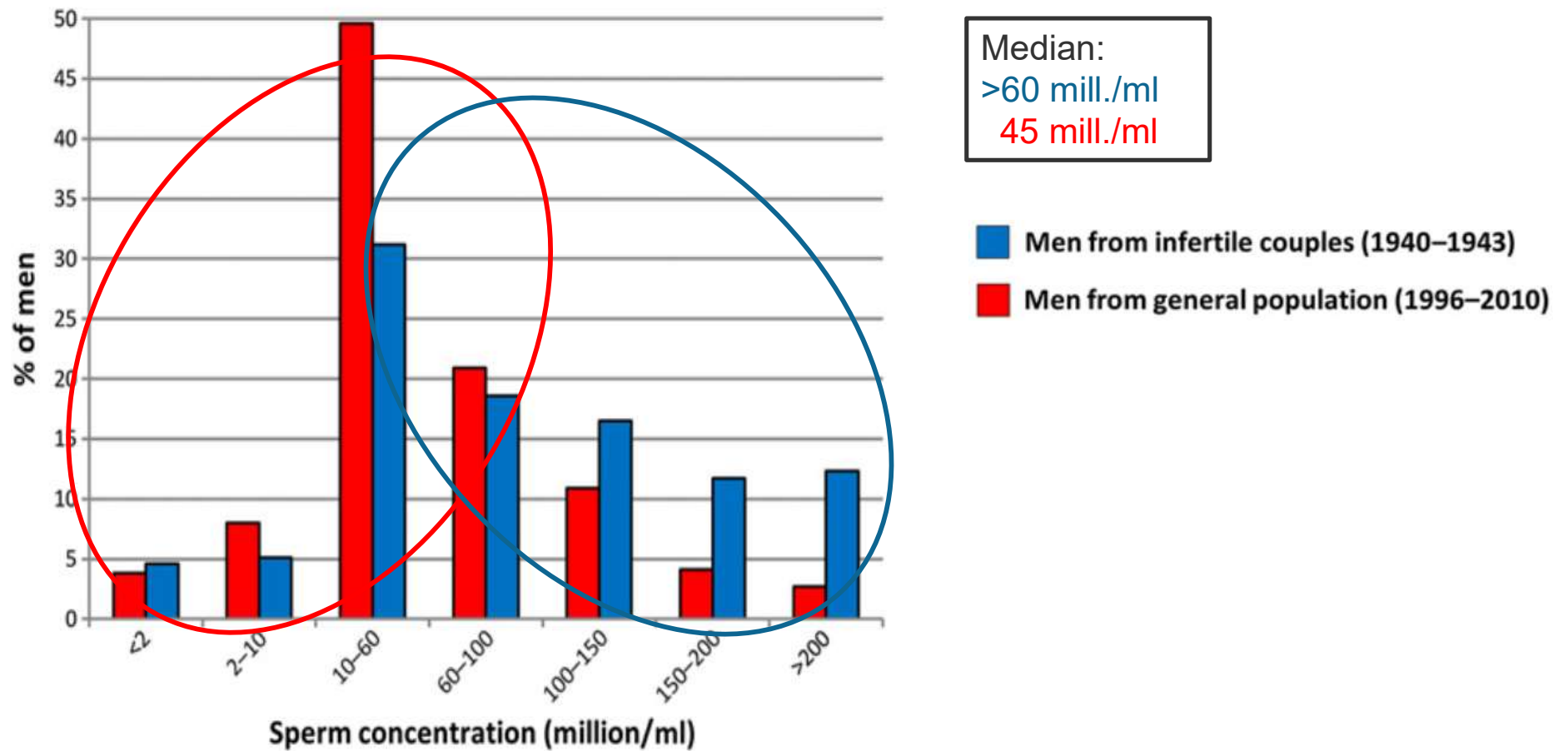


Carlsen et al 1992, BMJ

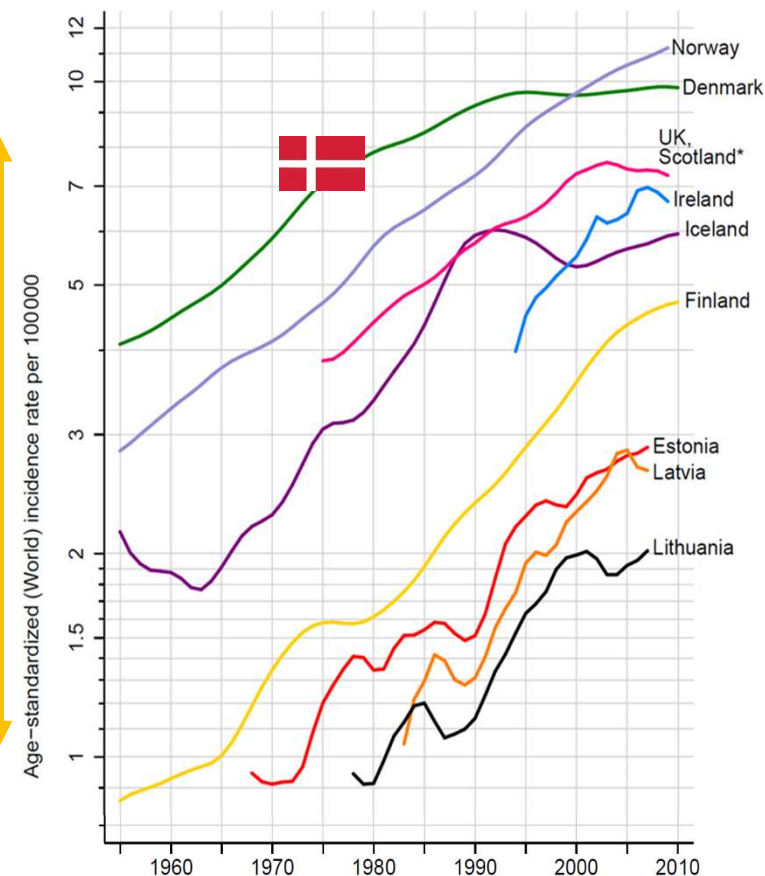
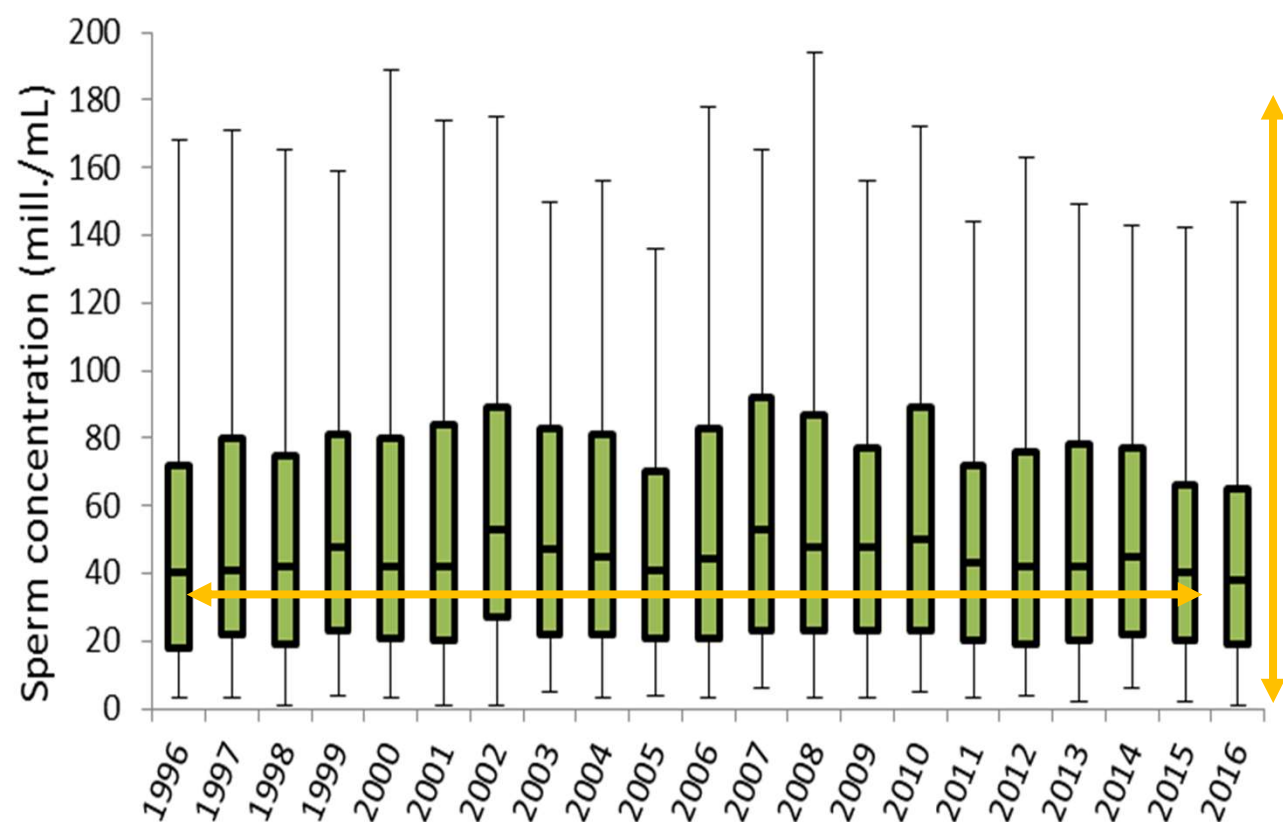
**Mere end 8.000 mænd fra
normalbefolkningen
undersøgt mellem
1996 og 2022**



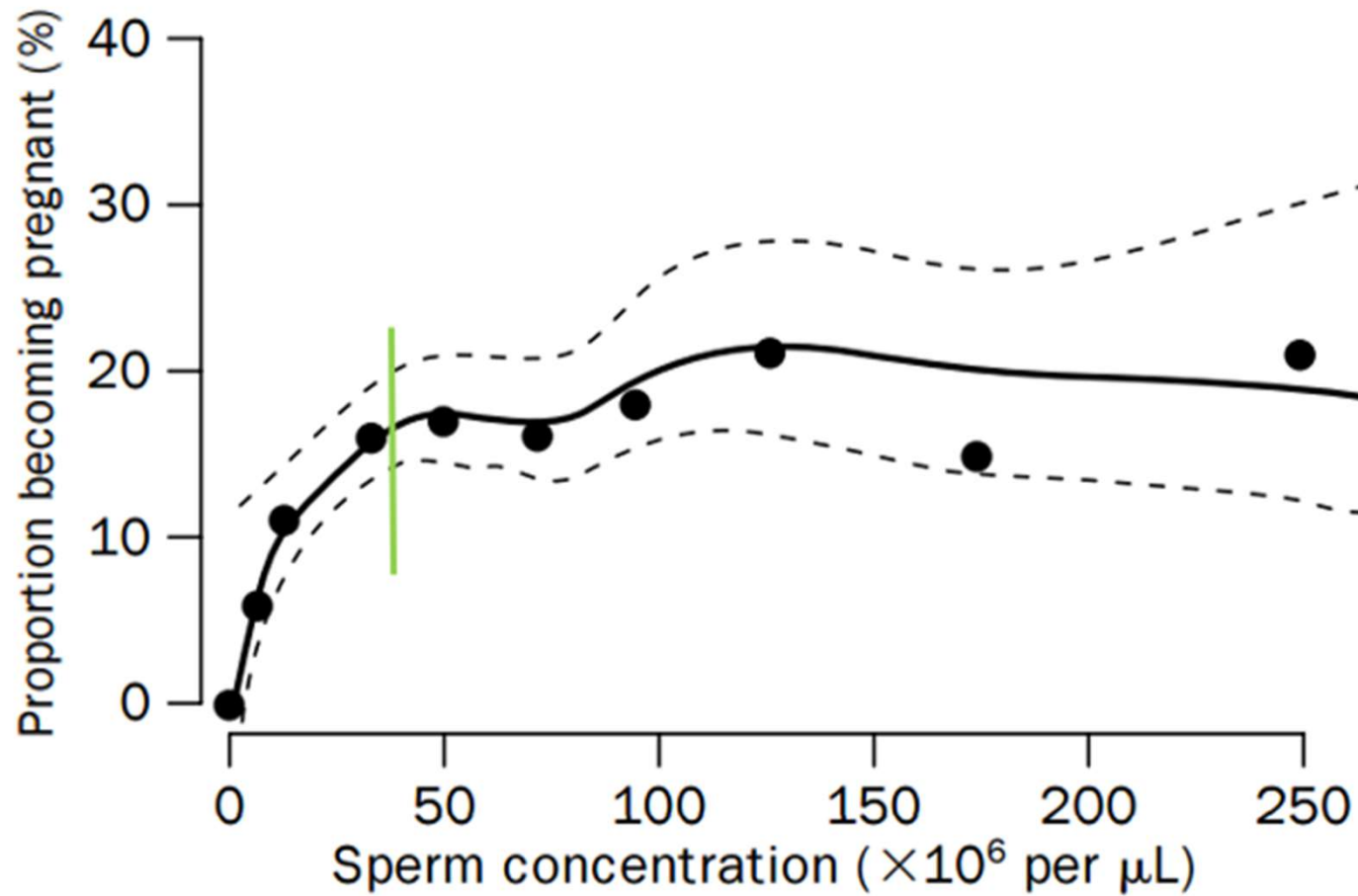
Fald i sædkvaliteten hos mænd: i Danmark



Stabil, lav sædcellekonzentration i nyere tid

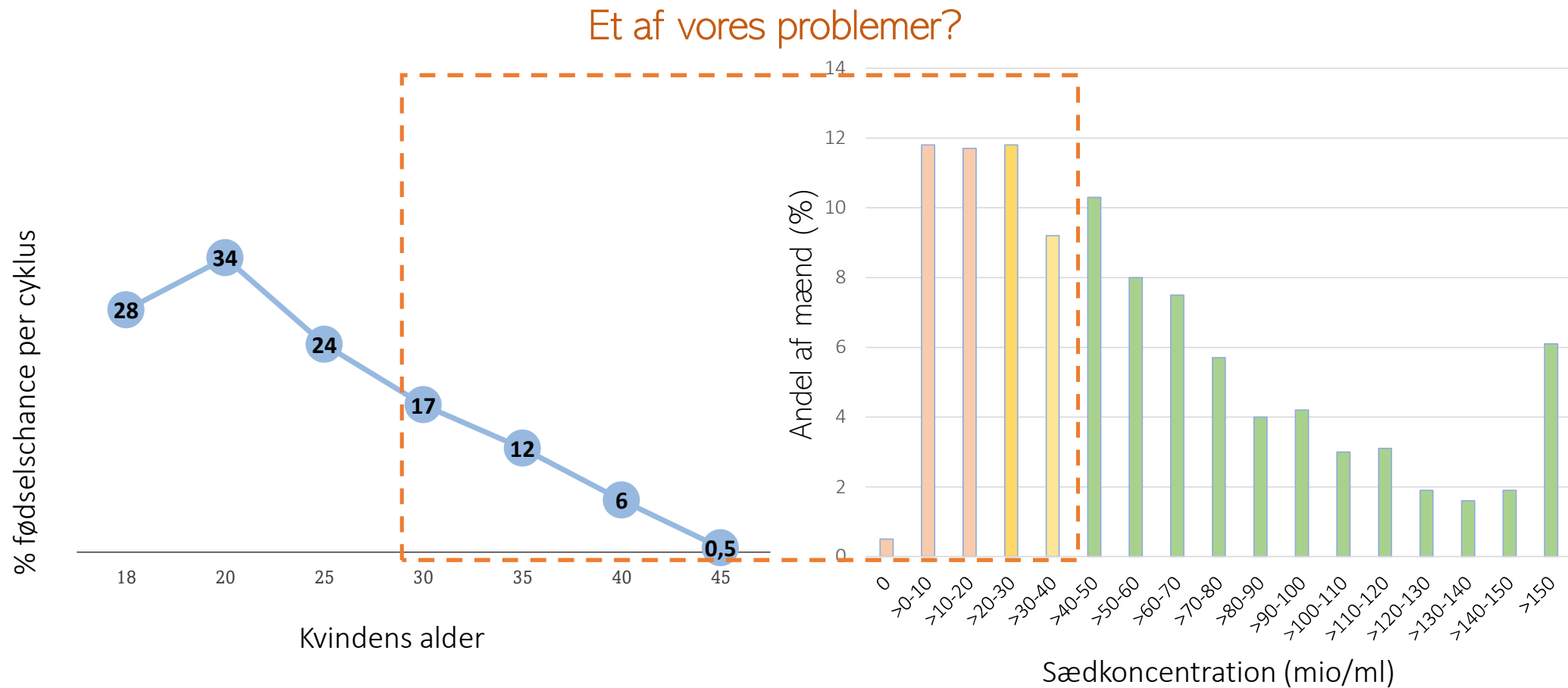


Sædkvalitet og chancen for graviditet



Bonde et al. 1998, Lancet

Kombinationen af højere alder og lavere sædkvalitet

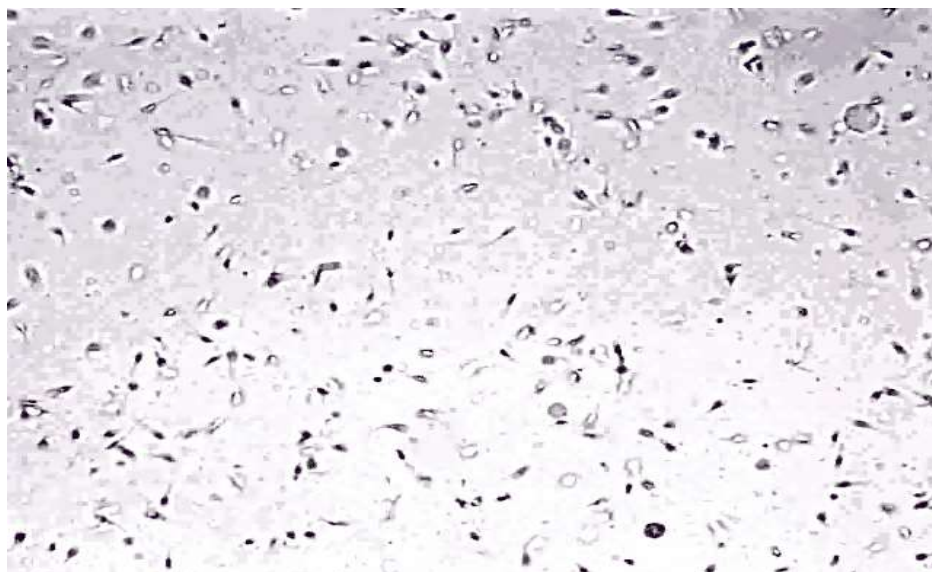


To unge mænd med "normal" sædkvalitet

Case #1

Koncentration: 125 mill./ml

Andel med fremadrettet bevægelighed: 76%



Case #2

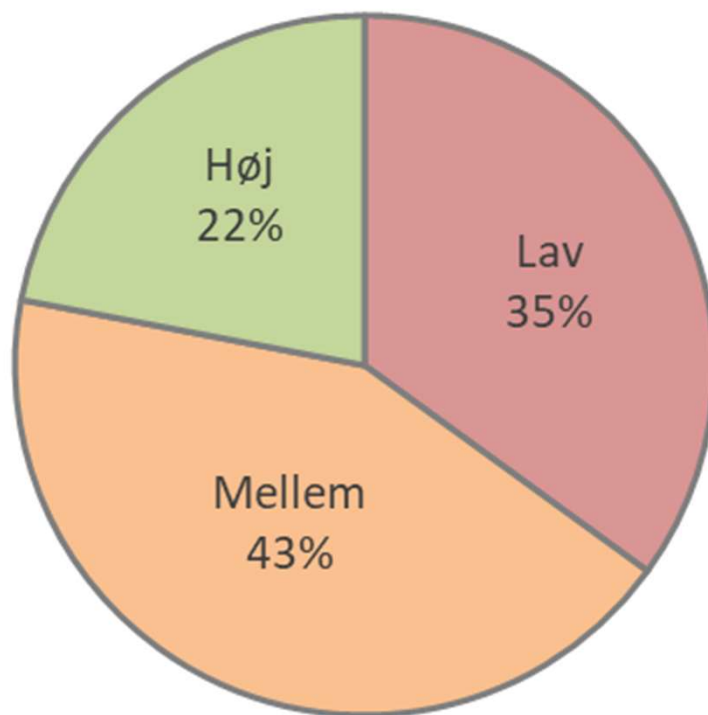
Koncentration: 39 mill./ml

Andel med fremadrettet bevægelighed: 38%



Kun 22% af unge dansk mænd har høj sædkvalitet

Kombineret information om koncentrationen af sædceller, deres bevægelighed og udseende



Lav sædkvalitet: En eller flere parametre under WHO's referenceniveau

Høj sædkvalitet: Alle parametre over det niveau, hvor der ikke forventes en længere ventetid til graviditet

Intro

Manden

Fald i sædkvaliteten

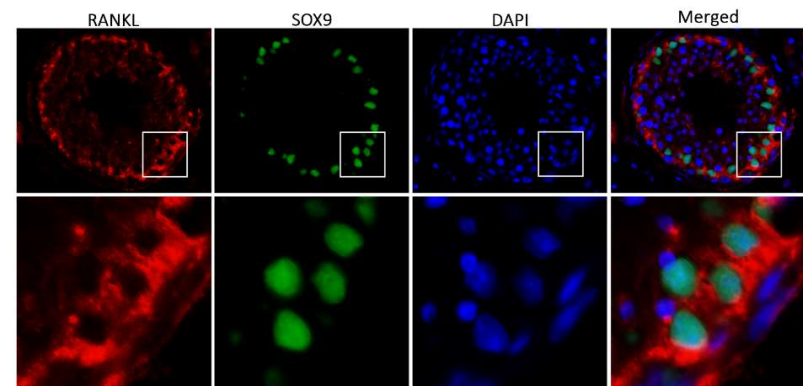
Forsker Lærke Priskorn

Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet

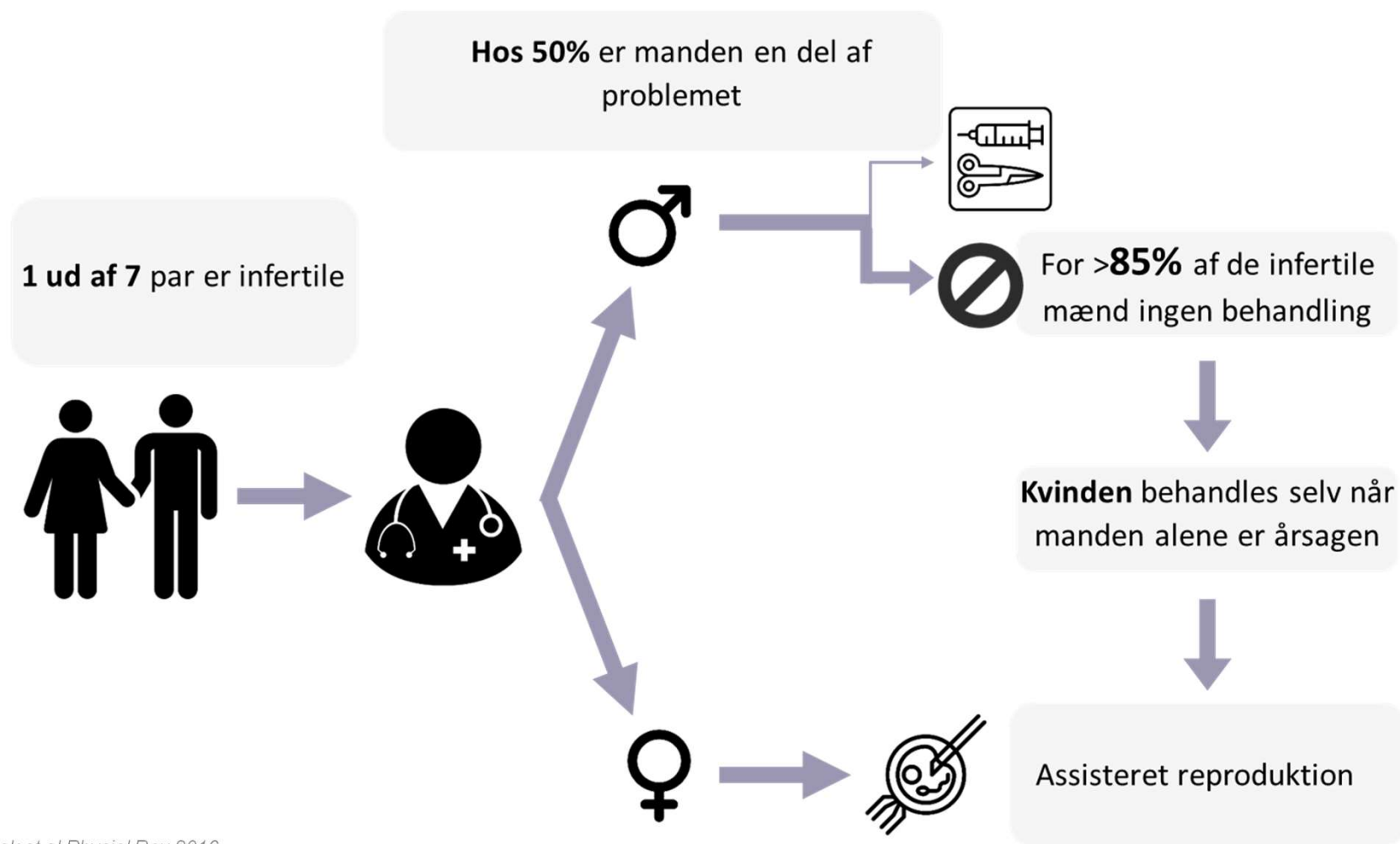
Nye behandlinger af mandlig infertilitet

Ass. prof. og forskningsleder Martin Blomberg Jensen

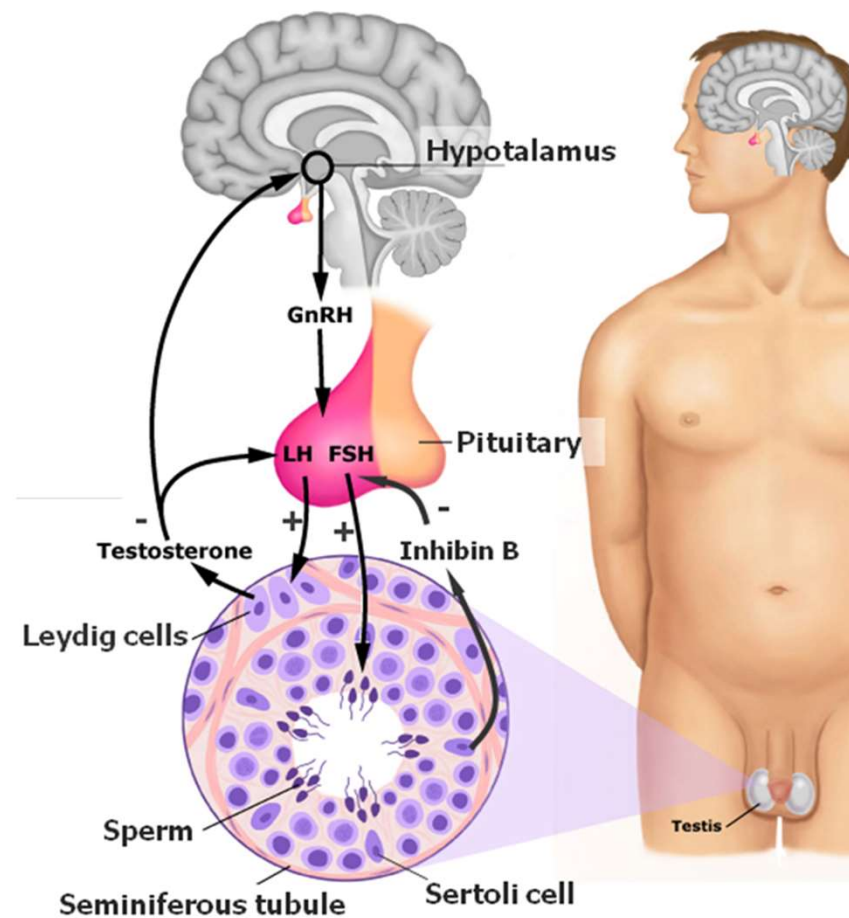
Endokrinologisk Afdeling,
Herlev-Gentofte Hospital



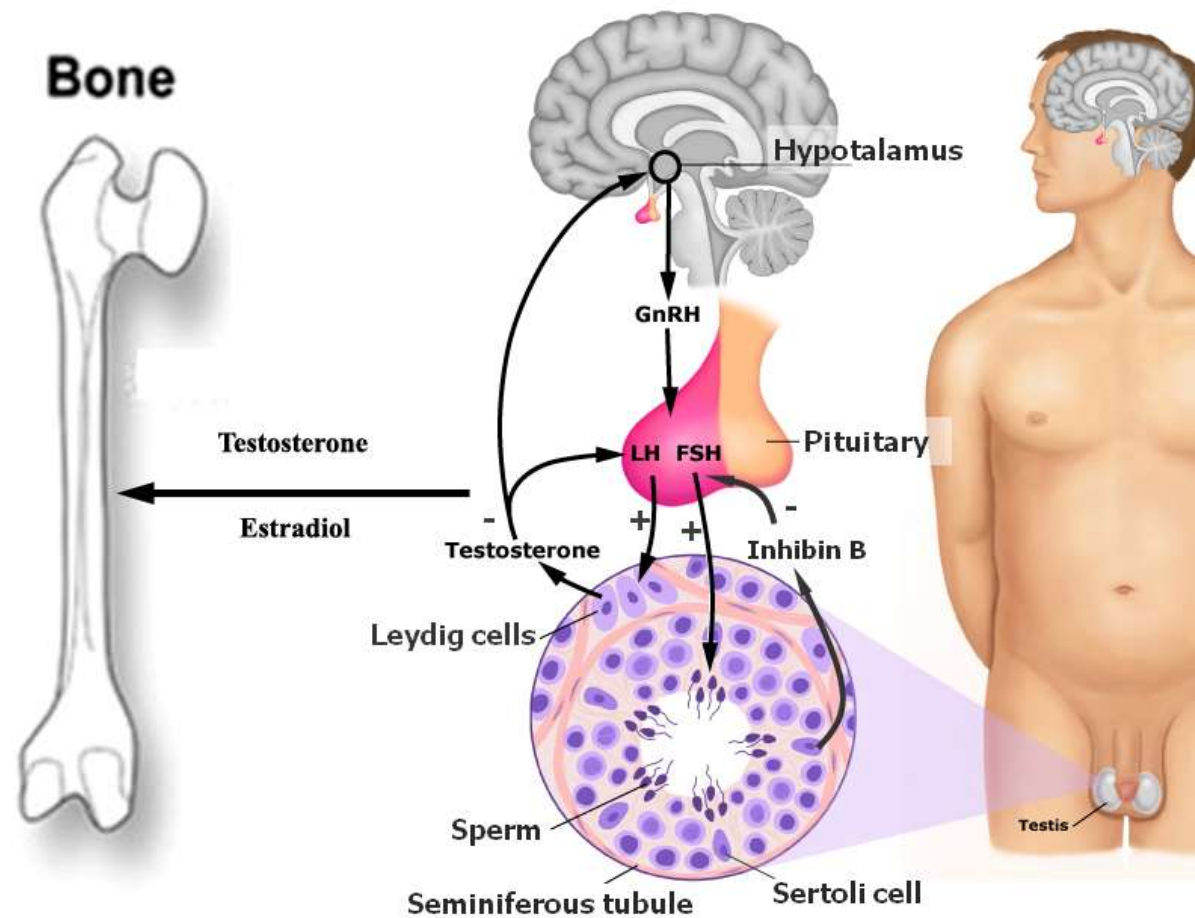
Få behandlingsmuligheder af mandlig infertilitet



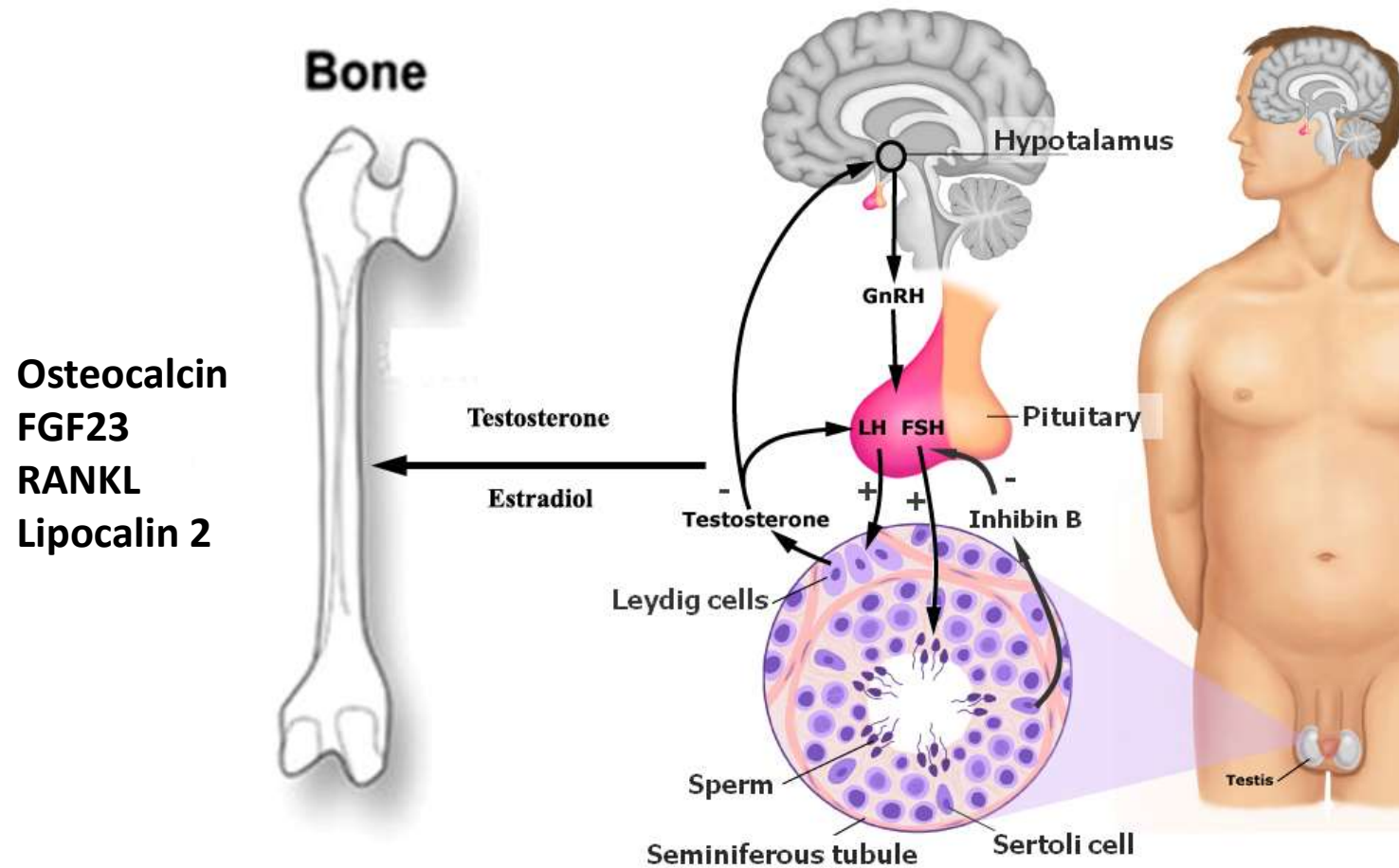
Endokrin 'crosstalk' imellem hjernen og testiklerne



Endokrin 'crosstalk' imellem knoglerne og testiklerne

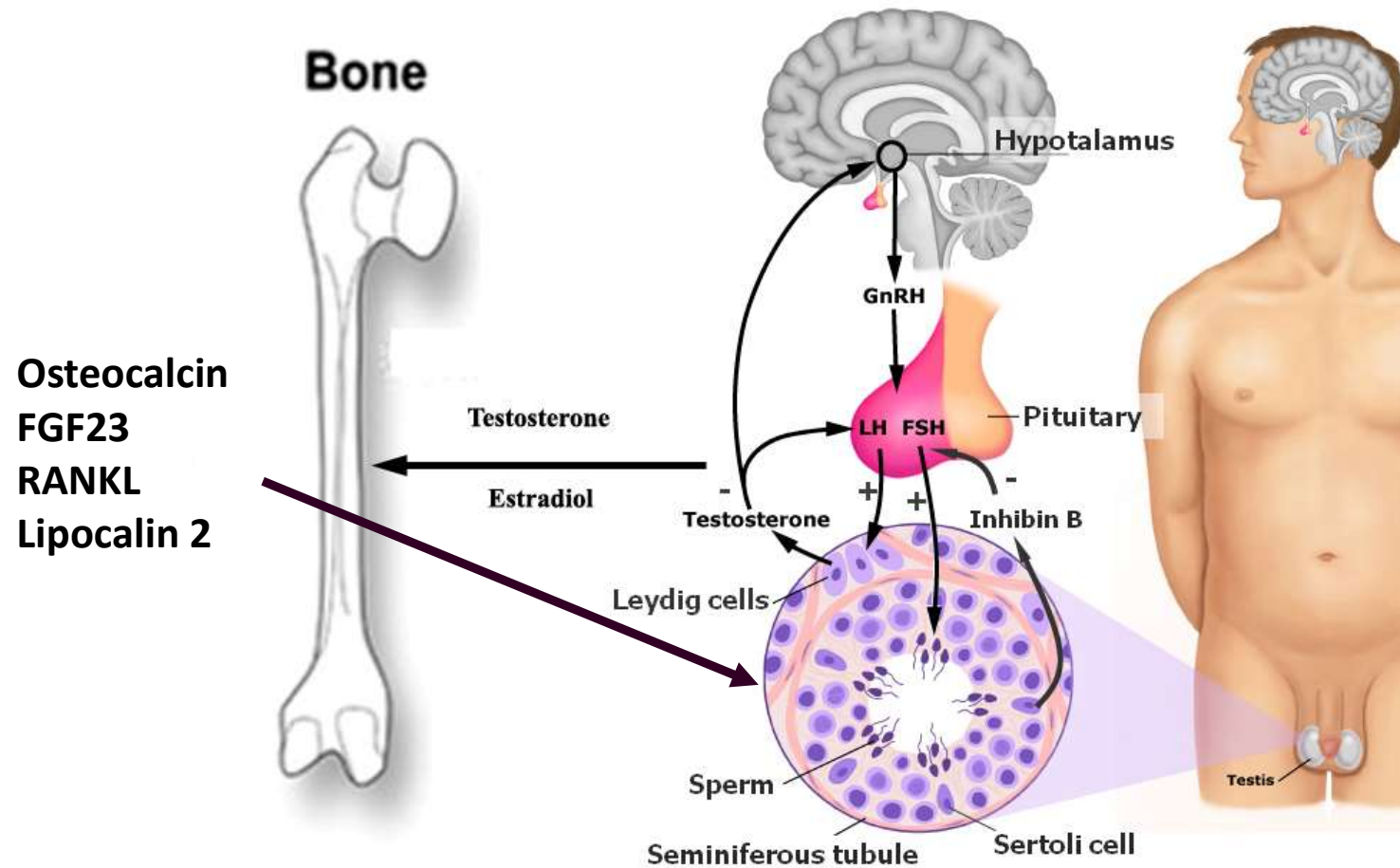


Endokrin 'crosstalk' imellem knoglerne og testiklerne



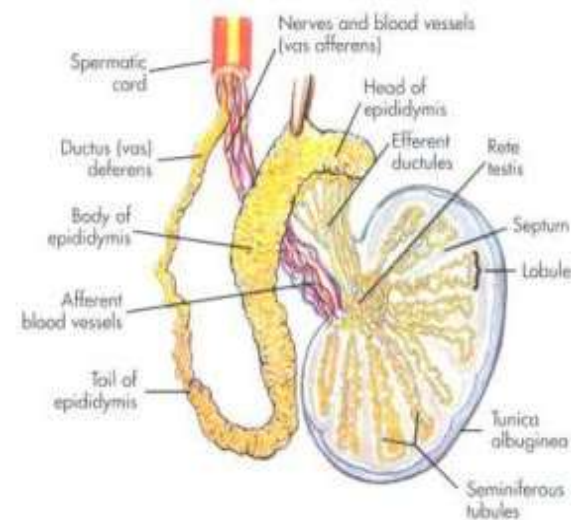
Oury Cell 2011, Lanske FASEB 2008, Lacey 2012, Mosialou JCI 2017,
Bøllehuus Hansen FASEB 2020, Blomberg Jensen Nat Comm 2021

Endokrin 'crosstalk' imellem knoglerne og testiklerne



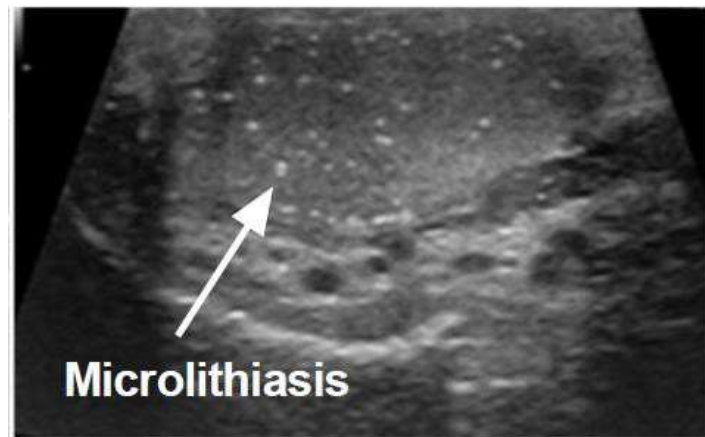
Oury Cell 2011, Lanske FASEB 2008, Lacey 2012, Mosialou JCI 2017,
Bøllehuus Hansen FASEB 2020, Blomberg Jensen Nat Comm 2021

Calcium og fosfat niveauet er højt i de mandlige reproduktive organer



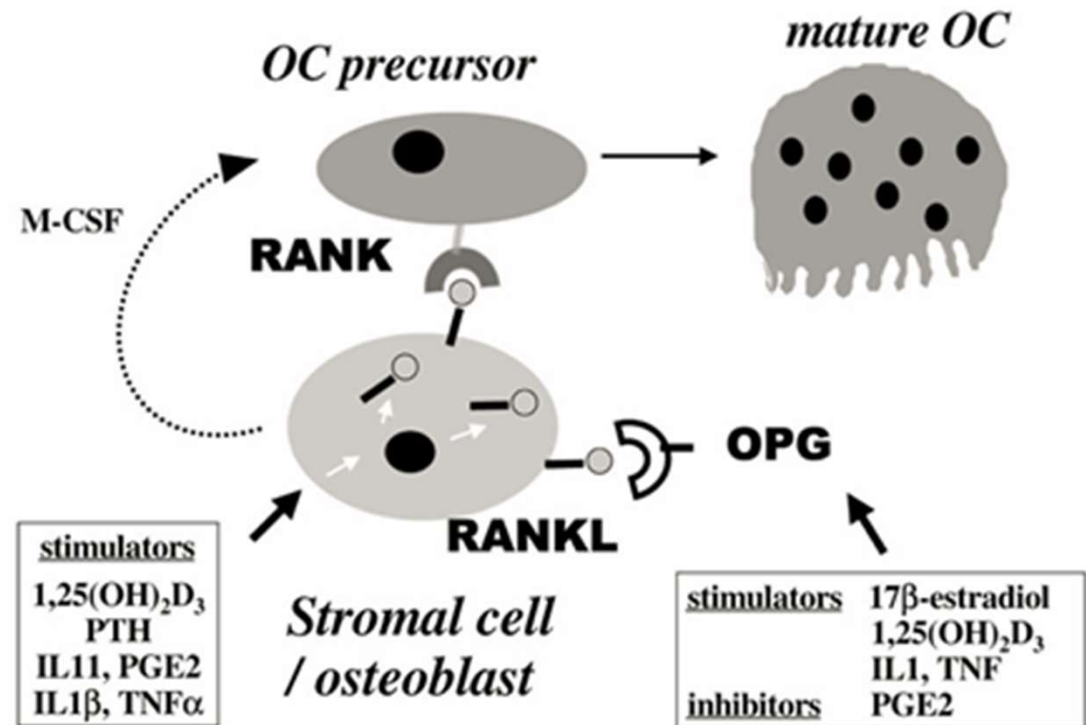
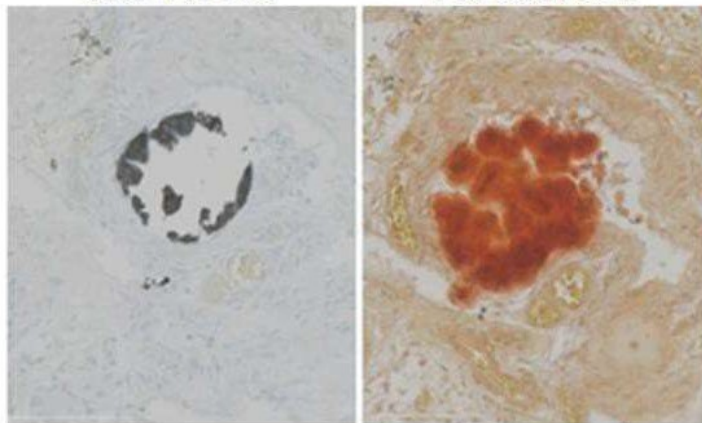
	Testis	Rete testis	Epididymis				Semen
			Caput	Corpus	Distal	Cauda	
<u>Calcium</u>	1X		2X			0.25X	3X
<u>Fosfat</u>	5X		25X			35X	25X

Knoglesignaler i testiklerne



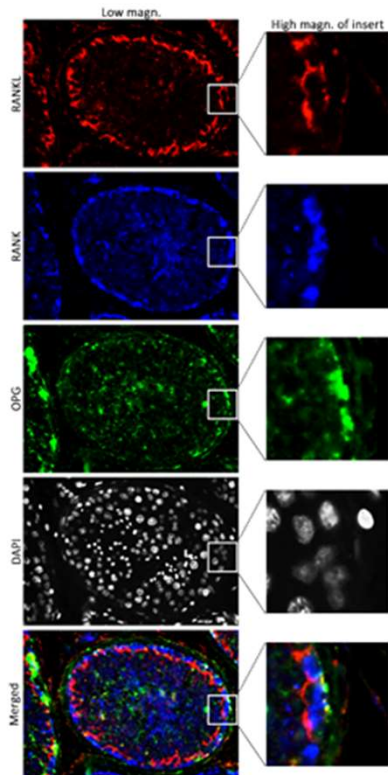
von Kossa

Alizarin red

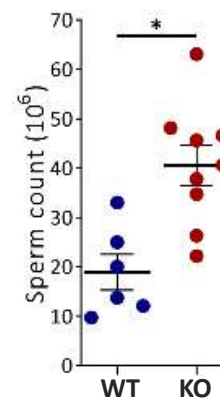
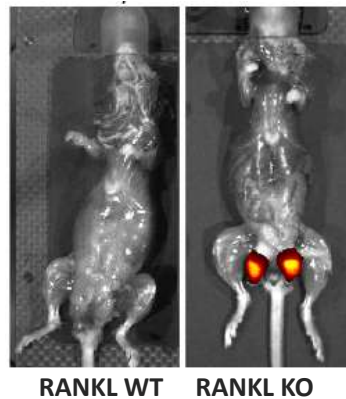
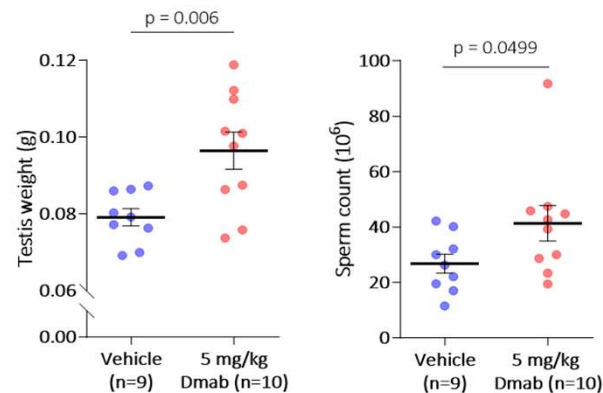


RANKL-hæmning øger sædcelleproduktionen i dyr- og vævsmodeller

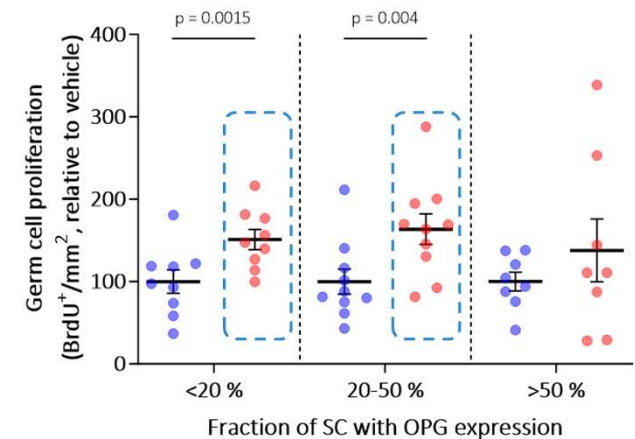
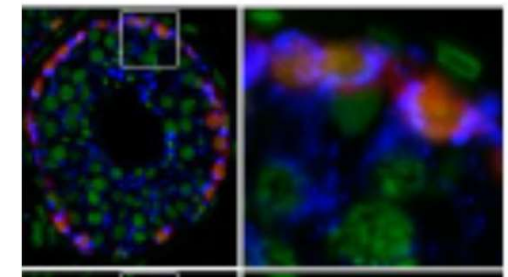
Testikulær RANKL expression



RANKL-hæmning øger sædcelleproduktion i mus



RANKL-hæmning øger germinalcelledeling i humane testikler

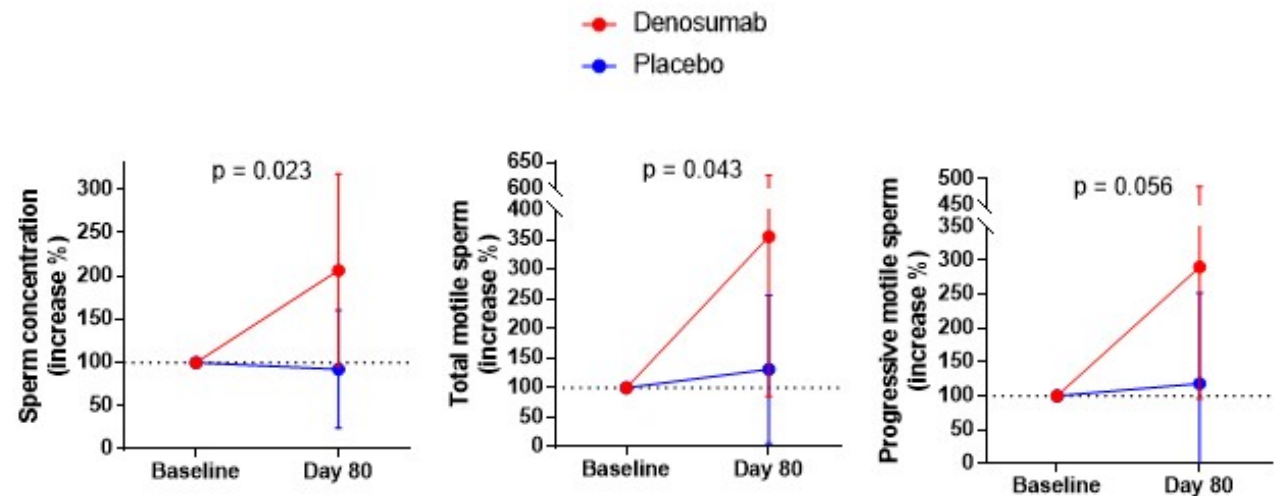


Blomberg Jensen et. Al Nature Communications 2021
Andreassen et. Cell reports medicine 2024

RANKL-hæmning øger sædcelleproduktionen hos en fraktion af infertile mænd med høj serum AMH

Pilot intervention study	
Participants	N:12 Severe male fertility
Trial arms	Denosumab 60 mg sc. once
ID	NCT02422108

Randomized placebo controlled trial	
Participants	N:100 Severe male fertility
Trial arms	Denosumab 60 mg sc. once vs placebo
ID	NCT03030196



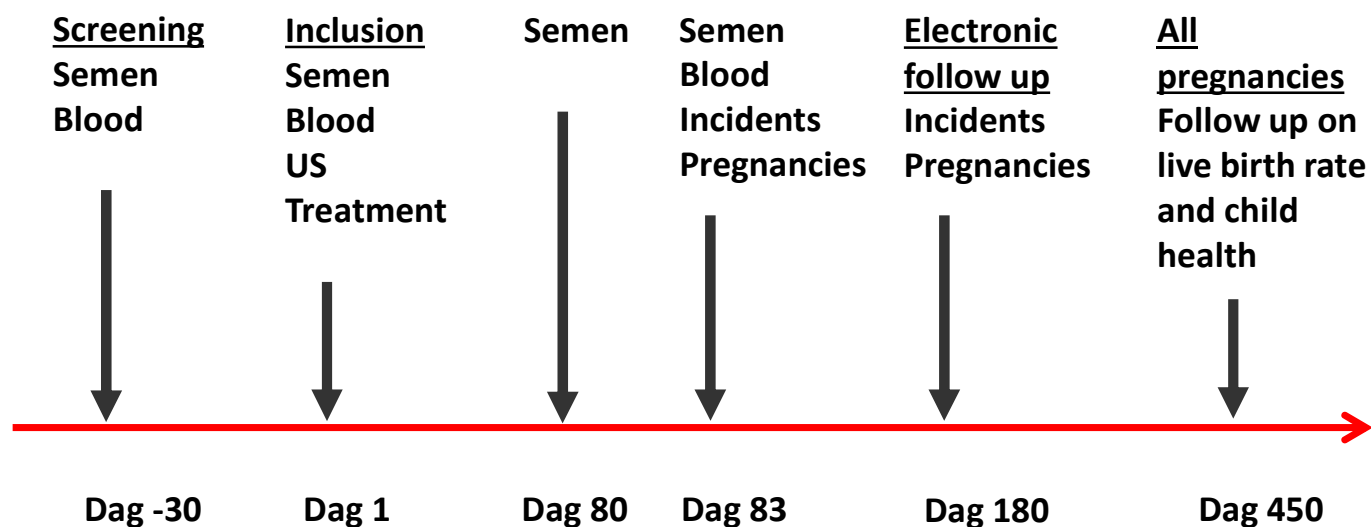
**Inhibition of RANKL increases sperm count
in infertile men AMH >35 pmol/l**

Vil vi i fremtiden kunne behandle nogle af de infertile mænd?

Randomized clinical trial

Participants	282 infertile males Mild to moderate oligopsermia
Selection	Sperm concentration 2- 20 mill/ml with serum AMH >38 pmol/l
Trial arms	Denosumab 60 mg sc. once vs placebo
EU CT number	NCT05212337

FITMI – Novel Approach for mild and moderate Oligospermia?



Intro

Manden

Kvinden

Assisteret befrugtning i Danmark

Professor og ledende overlæge Anja Pinborg
Fertilitetsklinikken

Afdeling for Gynækologi, Fertilitet og Fødsler, Rigshospitalet



Ægreservens begrænsninger og fremtidens behandlinger

Seniorforsker Stine Gry Kristensen

Reproduktionsbiologisk Laboratorium

Afdeling for Gynækologi, Fertilitet og Fødsler, Rigshospitalet

Fertilitetsbehandlinger i Danmark

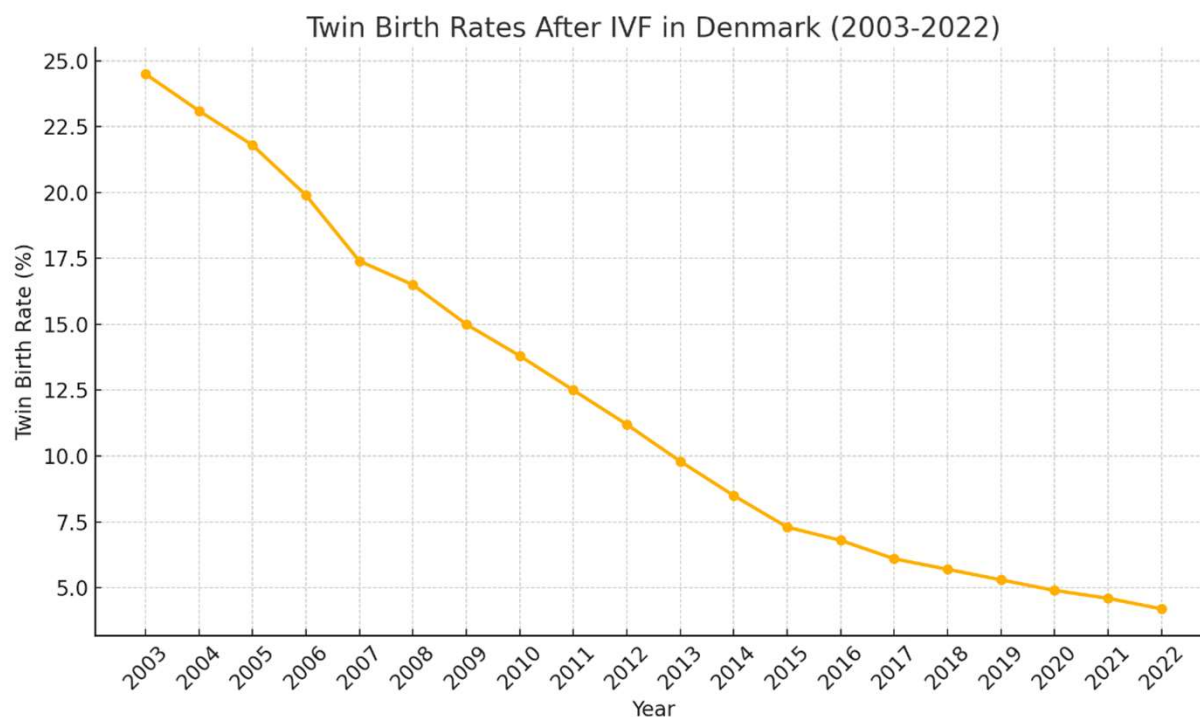
anno 2024

- **> 40.000** fertilitetsbehandlinger årligt, heraf **25.000** med in-vitro fertilisation (IVF)
- **10%** af alle børn er undfanget ved fertilitetsbehandling, heraf **6-7%** efter IVF
- **15%** af vores behandlinger er ægsortering for monogene arvelige sygdomme eller strukturelle kromosomfejl



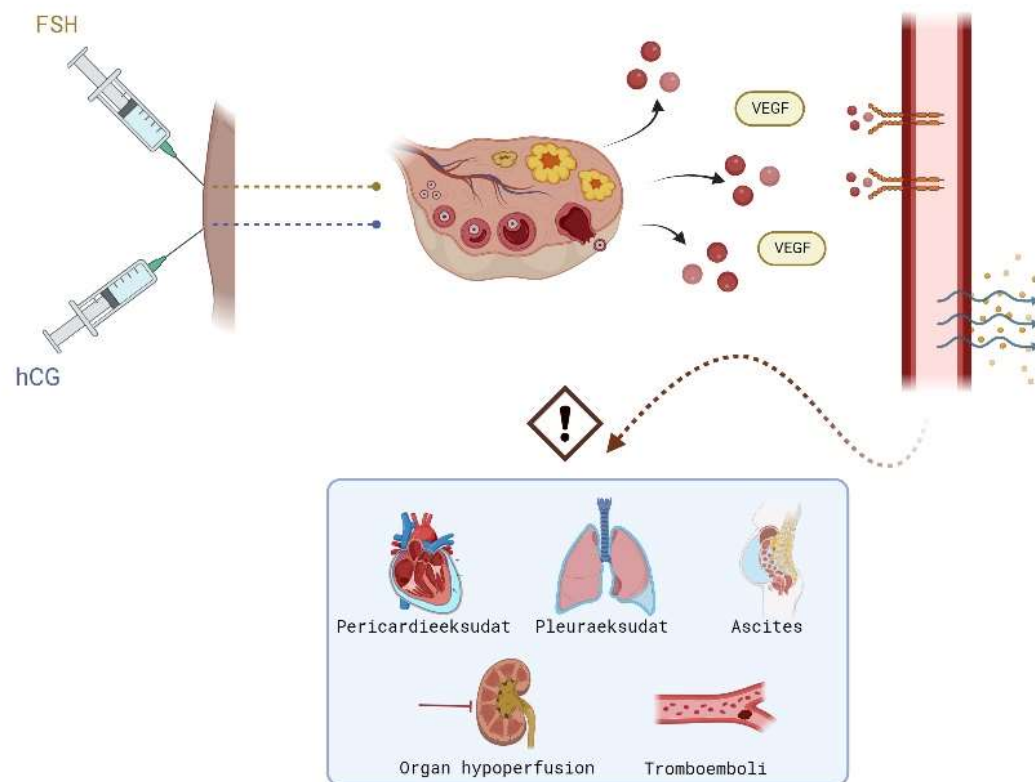
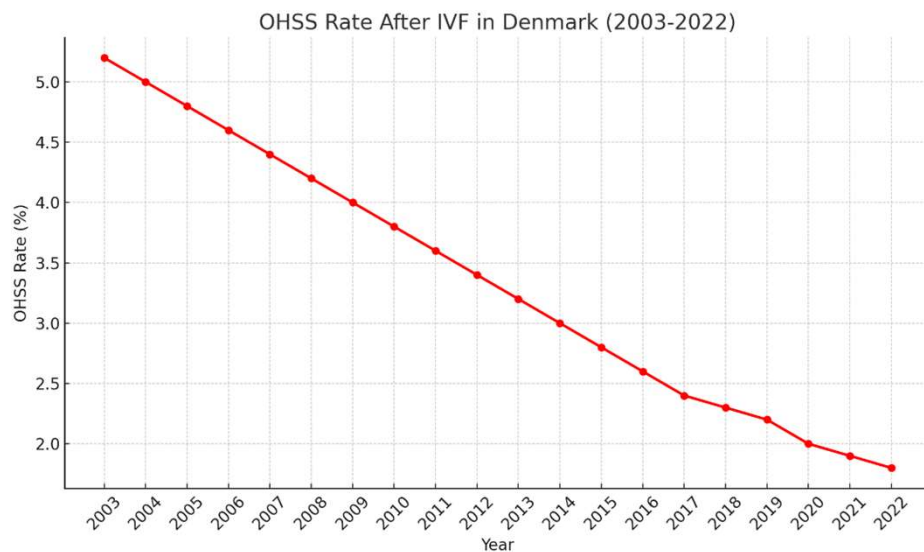
Tvillingefødselsrate efter IVF i Danmark: fra 2003 til 2022

- For 20 år siden var tvillingeraten efter IVF **20-30%**
- Tvillingeraten er i dag **< 3%** pga. single embryo transfer
- Præterm fødselsraten er faldet fra **20%** til **6%**
- Børn med cerebral parese er faldet fra **12,5** til **3,5** per 1.000



Risiko for ovarie overstimulationssyndrom (OHSS) efter IVF: fra 2003 til 2022

- Hormonstimulationen er mildere
- **< 1%** af kvinderne udvikler (OHSS)
- **> 40%** af behandlinger er med nedfrosne/optøede æg



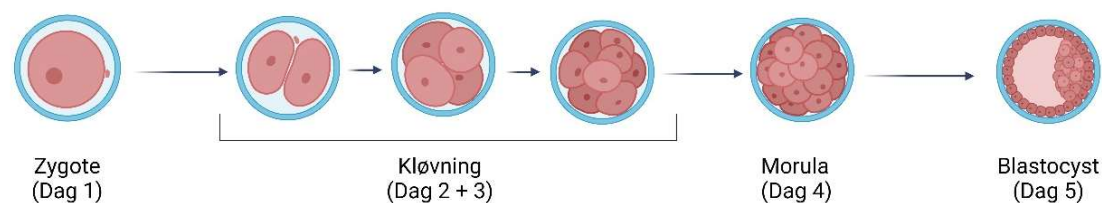
Graf.: www.fertilitetsselskab.dk

Figur: Copyright Rigshospitalet

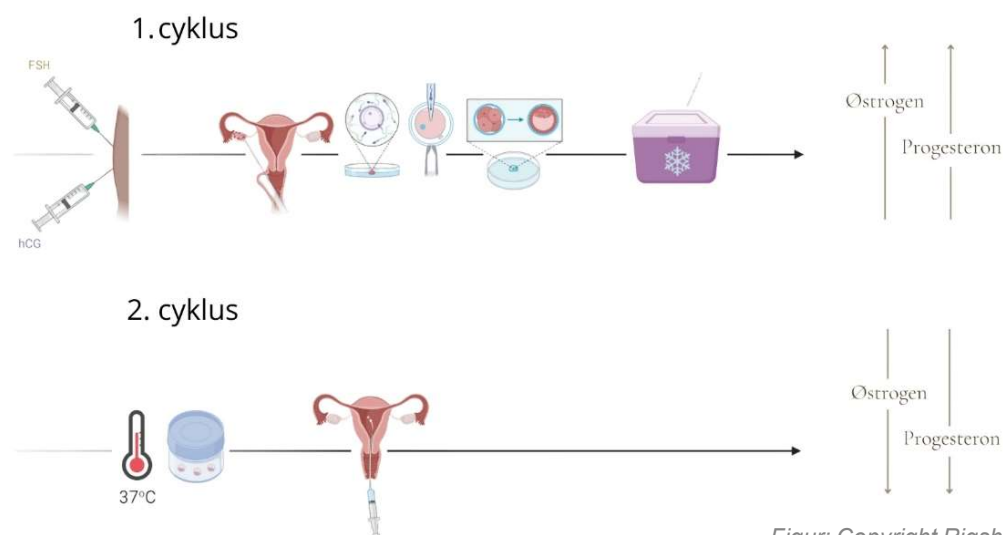
Nye fertilitetsbehandlinger har øget succesraterne

- "Single embryo transfer"
- GnRH agonist trigger
- Blastocystdyrkning
- >40% behandlinger med fryseæg
- Optimerede fryseteknikker;
 - Vitrifikation
 - 99% af æggene overlever nedfrysning og optøning

Blastocystdyrkning



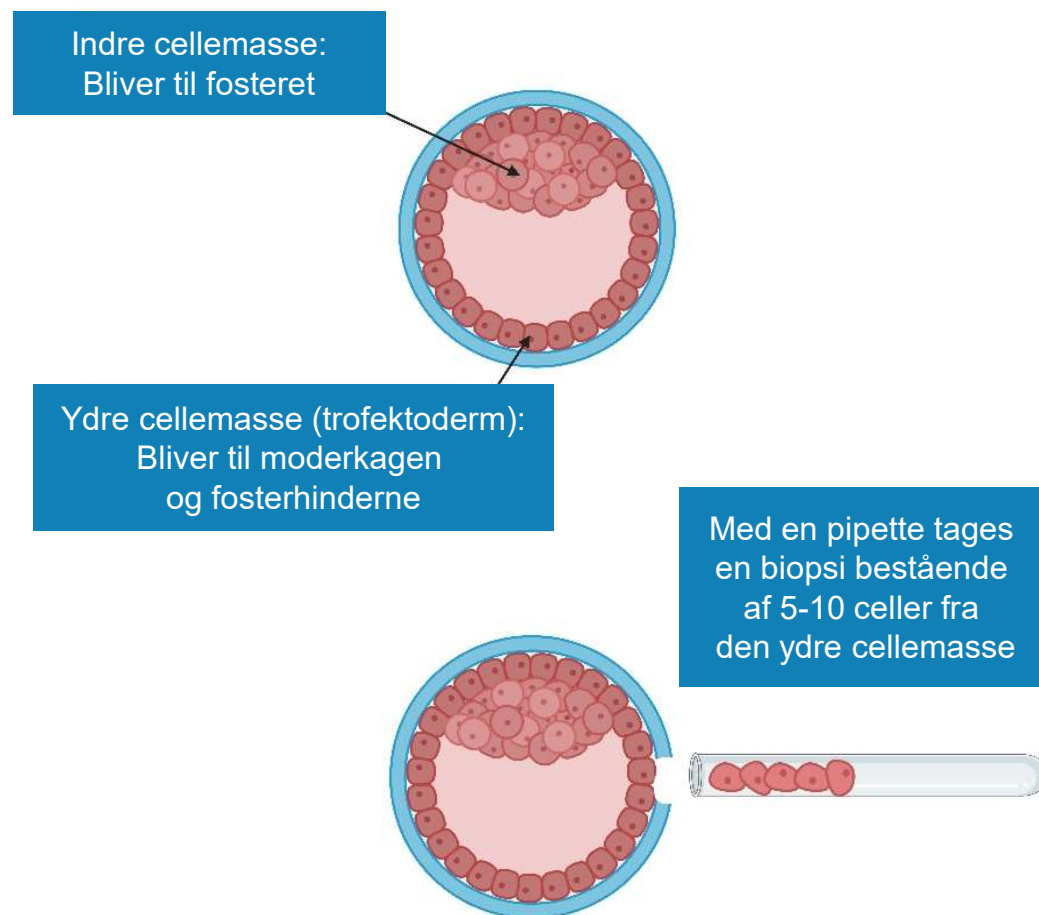
Behandling med nedfrosne/optøede embryoner



Figur: Copyright Rigshospitalet

Præimplantationsgenetisk testning (PGT ~ ægsortering)

- **Samarbejde med Klinisk Genetisk Afd.**
- Monogene sygdomme
- Balancerede translokationer
- 250 ægudtagninger per år
 - 250 ægoplægninger med fryseæg
 - Gravide (positive hCG) ~ 52%
 - Ongoing pregnancy rate ~ 38%
- PGT mhp. screening for aneuploidi er IKKE tilladt i Danmark. Vi har nyt RCT i gang på 37-41 årige kvinder



Figur: Copyright Rigshospitalet

Intro

Manden

Kvinden

Assisteret befrugtning i Danmark

Professor og ledende overlæge Anja Pinborg
Fertilitetsklinikken

Afdeling for Gynækologi, Fertilitet og Fødsler, Rigshospitalet



Æggeservens begrænsninger og fremtidens behandlinger

Seniorforsker Stine Gry Kristensen

Reproduktionsbiologisk Laboratorium

Afdeling for Gynækologi, Fertilitet og Fødsler, Rigshospitalet

Æggeserven kan nedfryses og autotransplanteres som fertilitetsbevarende behandling (medicinsk indikation)

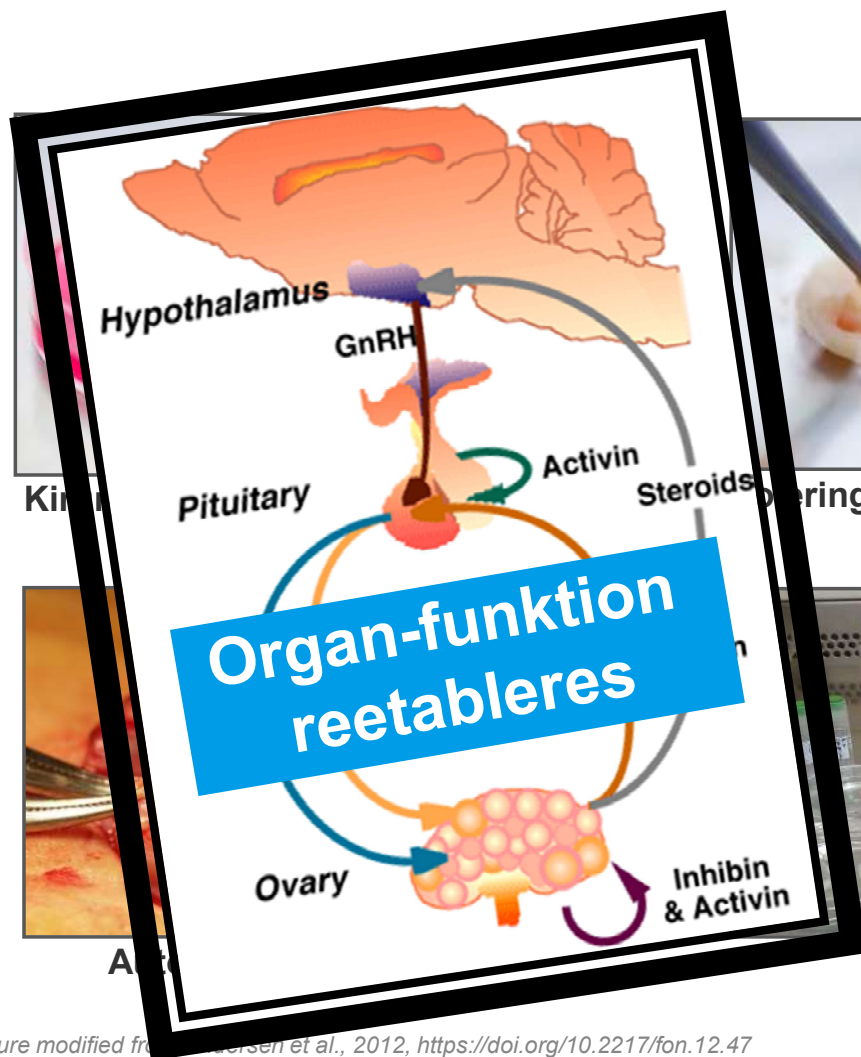


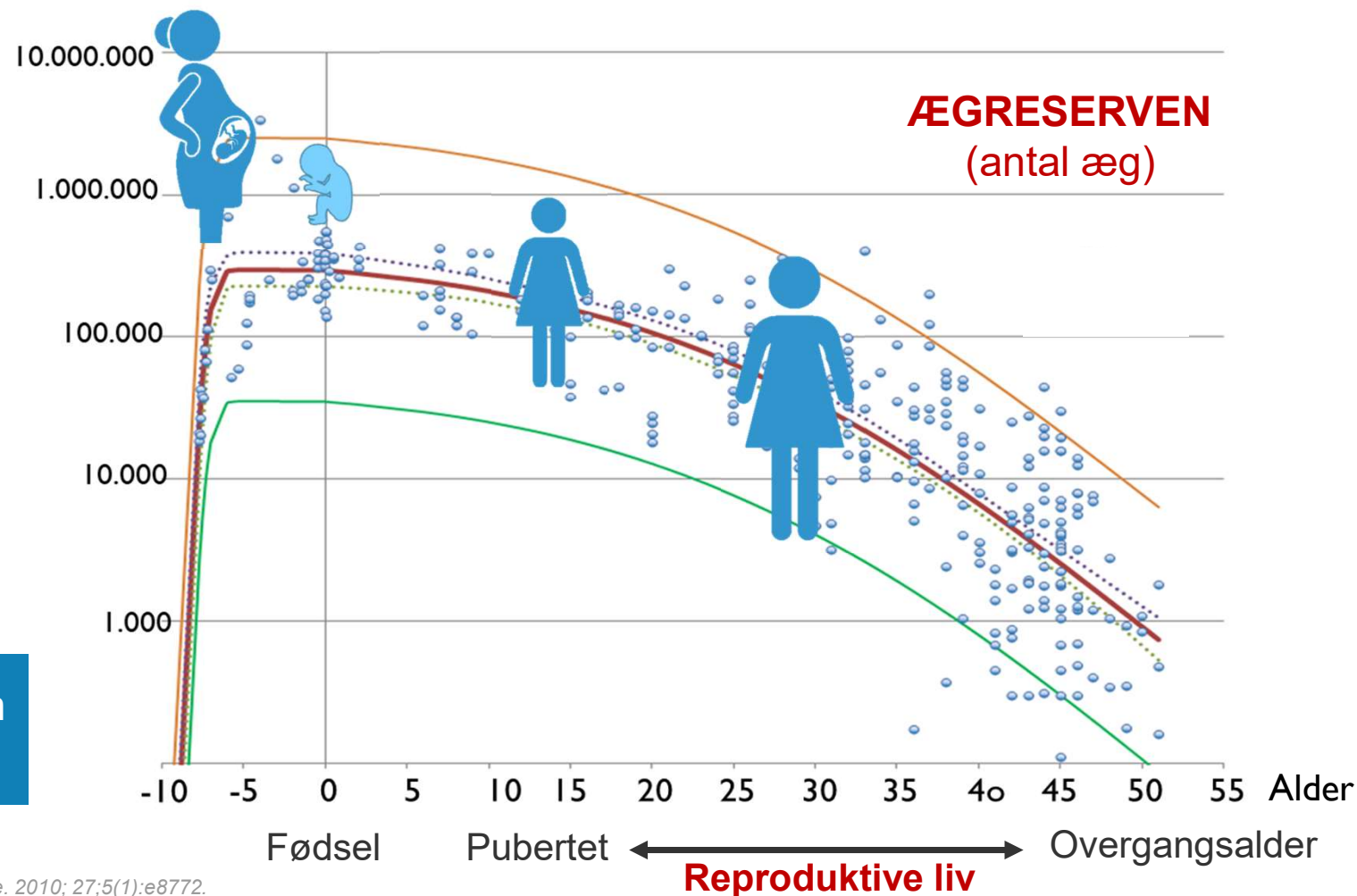
Figure modified from [unclear] et al., 2012, <https://doi.org/10.2217/fon.12.47>
Baby picture: copyright Stine Gry Kristensen (my son)

Ægreserven dannes i fosterlivet og skal holde hele kvindens reproduktive liv

Ægreserven i tal;

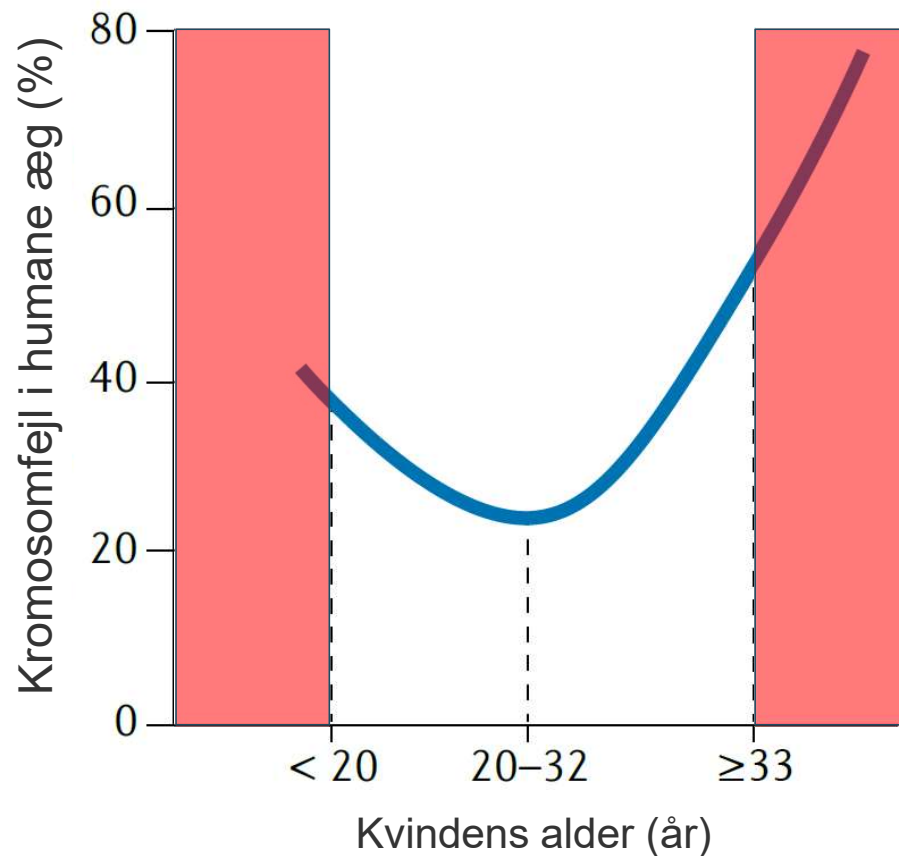
- Pigebarnet fødes med omkring **½ til 1 million** æg i hver æggestok
- Ved puberteten er der ca. **300.000-400.000** æg tilbage
- Ét æg frigives hver måned
- Kvinden har omkring **400** æglæsninger i hendes reproduktive liv

Under 1% af ægreserven bliver brugt



Figur modificeret fra Wallace and Kelsey, PLoS One. 2010; 27;5(1):e8772.

Kvindens fertilitet udfordres af den dårlige kvalitet af æggene med mange kromosomfejl

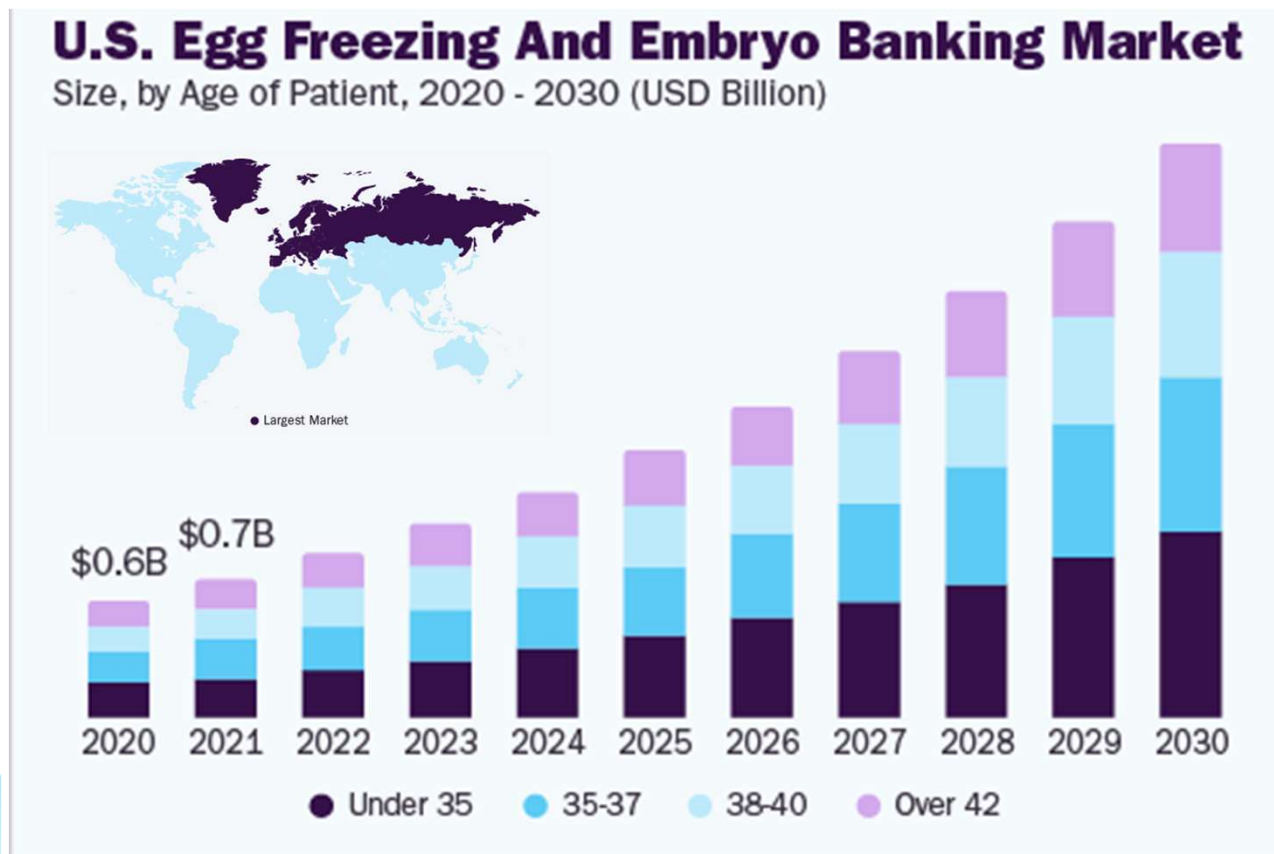


Biologien sætter grænser;

- Op til **30%** af befrugtede æg har det 'forkerte' antal kromosomer - og dette bliver kun værre med **øget alder**
- Chancen for at blive **gravid i naturlig cyklus** er kun omkring **20-30%**
- Kromosomfejl (Aneuploidi) er den **førende genetisk årsag** til fødselsdefekter og lavere implantationsrater

Biologien dikterer et snævert vindue imellem 20 år og 33 år, hvor det er optimalt for kvinder at få børn

Flere og flere kvinder i udlandet fryser deres æg på 'social'/aldersrelateret indikation



FRYS DIT BIOLOGISKE UR!

PRE SERVE YOUR FERTILITY

EGG FREEZING SAFEGUARDS YOUR BIOLOGICAL CLOCK

BOOK APPOINTMENT | (907) 373 4488

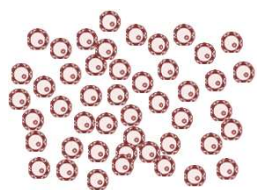
www.ankurancclinic.com | info@ankurancclinic.com

<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/egg-freezing-embryo-banking-market-report>

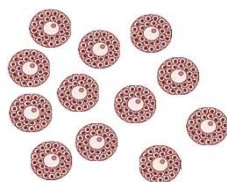
<https://in.pinterest.com/pin/ivf-ads-in-2024--640707484517191720/>

Udviklingen af follikler i naturlig cyklus resulterer i ét modent æg hver måned – resten går til grunde

'Hvilende' follikler
40-50 µm



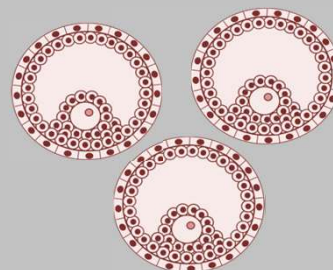
Præ-antrale
< 200µm



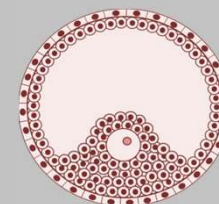
Små antrale
1-8 mm



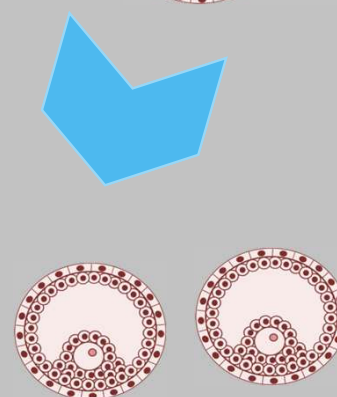
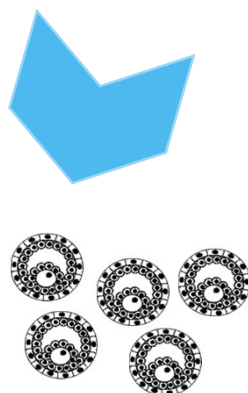
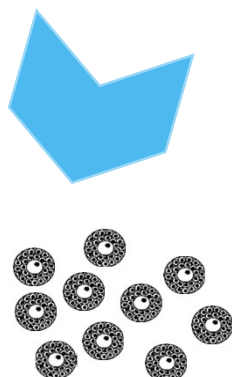
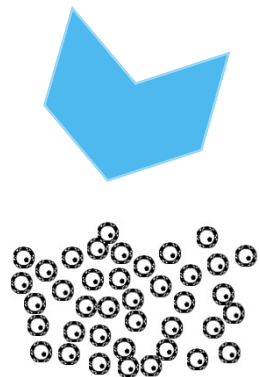
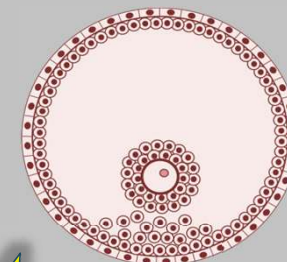
Store antrale
9-14 mm



Præ-ovulatoriske
15-18 mm



Modent æg
19-20 mm



99.9% af æggene går til grunde

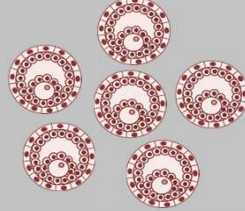
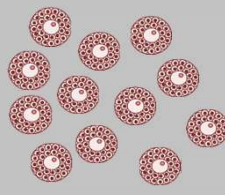
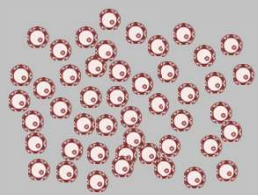
Stimuleret cyklus = **IVF**

Hvordan kan vi gøre bedre brug af ægreserven?

'Hvilende' follikler
40-50 μm

Præ-antrale
< 200 μm

Små antrale
1-8 mm



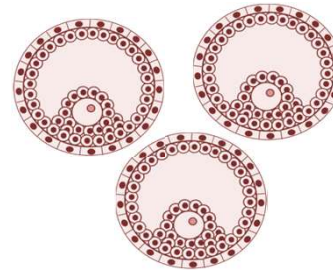
Umodne æg dyrkes
i laboratoriet

Udvikling af dyrkningssystemer
til de helt tidlige ægstadier

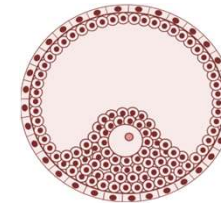


**VI SKAL REDDE NOGLE AF ALLE DE ÆG
DER NORMALT GÅR TIL GRUNDE!**

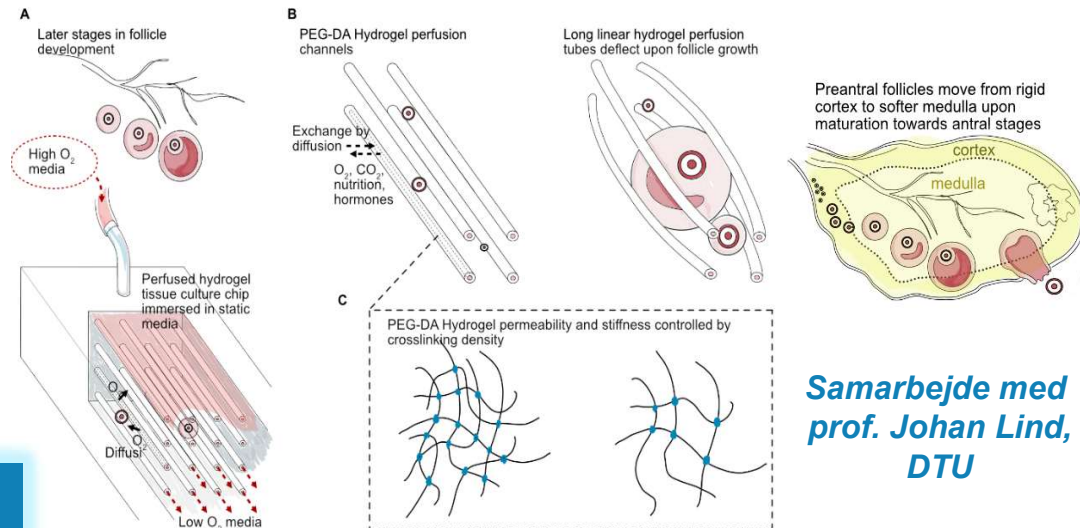
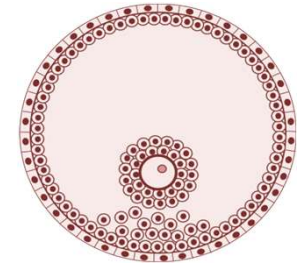
Store antrale
9-14 mm



Præ-ovulatoriske
15-18 mm



Modent æg
19-20 mm



Figur: Copyright Rigshospitalet & DTU



Intro

Manden

Kvinden

Panel

Opsamling

Professor og cheflæge Anders Juul
Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet

Panel diskussion

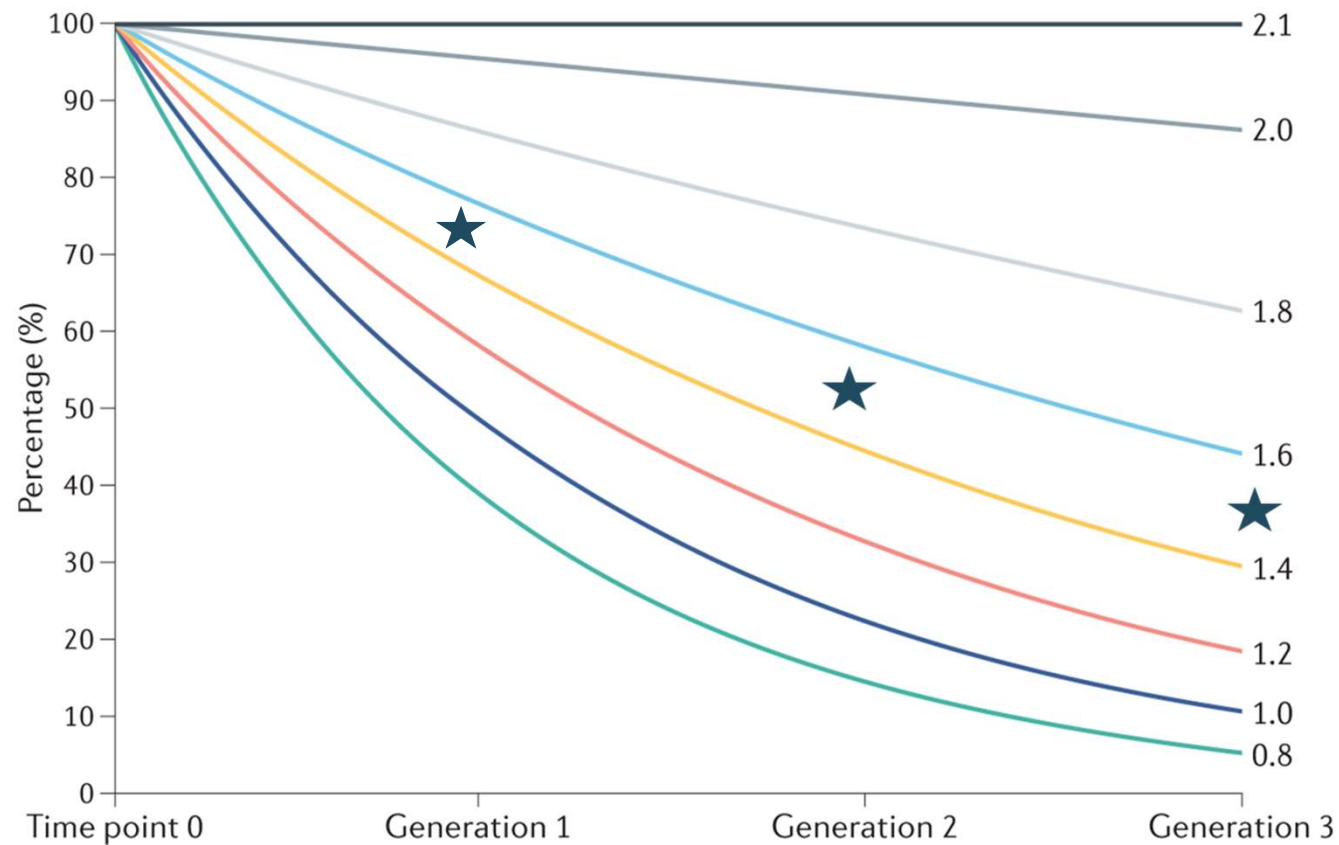
Cheflæge Annemette Lykkebo
Afdelingen for Kvindesygdomme og Fødsler
Odense Universitetshospital

Oplægsholdere; Anders Juul, Søren Ziebe, Lærke Priskorn, Martin Blomberg Jensen, Anja Pinborg, og Stine Gry Kristensen.

Fertilitetsraten er lav trods stigende antal fertilitetsbehandlinger **MEN** raten ville være endnu lavere uden ART



Fertilitetsrater og antal nyfødte over 3 generationer



Skakkebæk, N. E. et al. Environmental factors in declining human fertility. *Nat Rev Endocrinol* **18**, 139–157 (2022).



Intro

Manden

Kvinden

Panel

Opsamling

Professor og cheflæge Anders Juul

Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet

Paneldiskussion

Cheflæge Annemette Lykkebo

Afdelingen for Kvindesygdomme og Fødsler

Odense Universitetshospital

Oplægsholdere; Anders Juul, Søren Ziebe, Lærke Priskorn, Martin Blomberg Jensen, Anja Pinborg, og Stine Gry Kristensen

Grand Rounds

Rigshospitalet

Paneldebat



Grand Rounds

Rigshospitalet

Paneldebat

rigshospitalet.dk/grandrounds

Grand Rounds

Rigshospitalet

Tak for i dag

