



Ansøgning om midler til forskning i

Ledbevarende hoftekirurgi

med henblik på oprettelse af

Universitetsklinik for ledbevarende hoftekirurgi

ved

Regionshospitalet Horsens

Periode 2018-2020

Indholdsfortegnelse

1. Vision og personerne
2. Tidsplan og projekter
3. Formidlingsplan
4. Overordnet budget
5. Budgetforklaring
6. Bilagsliste
7. Publikationer relevante for ansøgningen



1. Visionen og personerne

Det er visionen at der i løbet af 3 år efter oprettelsen af et forskningscenter i hofteledsbevarende kirurgi ved Regionshospitalet Horsens (RHH) frembringes sufficient forskning i højeste internationale klasse, således at forskningscentret kan opnå anerkendelse som Universitetsklinik under de gældende forhold mellem Region Midt og Aarhus Universitet. Denne vision understøttes af hospitalsledelsen på RHH, afdelingsledelsen i Ortopædkirurgi på RHH og forskningsledelsen på RHH.

- Forskning i ledbevarende hoftekirurgi er udvalgt af hospitalsledelsen på RHH i samråd med forskningschefen og afdelingsledelsen i Ortopædkirurgi til at være et satsområde mod oprettelsen af et internationalt anerkendt forskningscenter for hofteledsbevarende kirurgi (Research center for Hip Preservation Surgery), som kan anerkendes som Universitetsklinik.

Forskningen i centret er i korte træk baseret på et stærkt klinisk set-up, med en international anerkendt hofteledsbevarende kirurg (Overlæge Bent Lund), som har været med til at introducere hofteledsbevarende kirurgi i form af hofteartroskopi i Danmark. Den højeste årlige produktion af hofteartroskopiske indgreb i Danmark bliver foretaget på RHH fordelt på tre speciallæger i ortopædkirurgi og en kommende speciallæge under sektoroplæring, og hofteartroskopi nummer 1.000 på RHH bliver udført marts 2018.

Ortopædkirurgien, RHH er international anerkendt for sin kliniske og forskningsmæssige produktion inden for hofteledsbevarende kirurgi, og afdelingen besøges hyppigt af udenlandske læger med henblik på at opleve, hvordan afdelingen er organiseret, samt at medvirke til hofteartroskopiske indgreb. Afdelingens speciallæger som udfører hofteartroskopi deltager aktivt i internationale træningskurser i hofteledsbevarende kirurgi som undervisere, samt som arrangører af sessioner i hofteledsbevarende kirurgi ved internationale kongresser.

- Det vurderes at platformen, hvorpå visionen om en Universitetsklinik for ledbevarende hoftekirurgi skal udfoldes, er solidt til stede på RHH.



Organisationen omkring et forskningscenter for hofteledsbevarende kirurgi vil basere sig på et stærkt set-up internt i Ortopædkirugien, RHH med tilknytning af

- Bent Lund (BL): Sektoransvarlig overlæge
- Jeppe Lange (JL): Forskningsansvarlig overlæge, lektor, akademisk koordinator, PhD
- Marie Bagger Bohn (MBB): Reservelæge, Post. Doc., Phd
- Signe Kierkegaard (SK): Cand. Scient. Fys, fysioterapeut, PhD-studerende

som vil udgøre styregruppen, samt afdelingens øvrige klinikere og stabsfunktioner inden for behandling af lidelser i og omkring hofteleddet.

Til styregruppen er endvidere tilknyttet Professor MSO, PhD, dr. med. Inger Mechlenburg (IM) som vil sikre en strategisk tilknytning, og derved en optimal udnyttelse af ressourcer, til Aarhus Universitetshospital, til Institut for Folkesundhed og Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet og til Via University College.

BL er ansvarlig for idrætssektoren, Ortopædkirurgien, RHH og er en af de absolut mest erfarne artroskopiske hoftekirurger i verden. BL har en international anerkendt klinisk erfaring inden for hofteledsbevarende kirurgi, hvor han indgår som underviser og arrangør af utallige kurser for danske og udenlandske hoftekirurger. BL har været en af de bærende kræfter i oprettelsen af Dansk Hofte Artroskopi Register (DHAR), der er et forskningsregister, som inkluderer alle patienter i Danmark, og BL er nuværende formand for DHAR. Dette giver en unik mulighed for at udvikle og præge forskningen fra DHAR yderligere de kommende år. BL har desuden en årelang forskningsproduktion i hoftekirurgi og idrætskirurgi.

JL erhvervede sin PhD grad fra Aarhus Universitet og Ortopædkirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital med kliniske, epidemiologiske og registerstudier inden for hofteprotesekirurgi. JL er ansat som lektor ved Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet og er tilknyttet som akademisk koordinator ved RHH under Institut for Klinisk Medicin. JL er forskningsansvarlig overlæge i Ortopædkirurgien, RHH med klinisk virke inden for hoftekirurgi, og JL varetager funktionen som forskningschef på RHH. Som akademisk koordinator og forskningschef har JL det overordnede ansvar for forskning og præ-graduat undervisning på RHH. Som lektor og forskningsansvarlig overlæge viderefører JL sin egen forskning inden for hoftekirurgi, samt understøtter RHH's øvrige forskere på vejleder niveau.



MBB har erhvervet sin PhD grad fra Aarhus Universitet og Ortopædkirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital med studier omhandlende korsbåndskonstruktioner og rehabilitering. MBB er tilknyttet Ortopædkirurgien, RHH som reservelæge og udfører post.doc. studier inden for hoftekirurgi og rehabilitering.

SK er tilknyttet Ortopædkirurgien, RHH som phd-studerende (afsluttes 2018), og er på nuværende tidspunkt ved at udføre og initiere adskillige studier inden for hofteledsbevarende kirurgi. Efter erhvervelsen af PhD graden vil SK blive tilknyttet Ortopædkirurgien, RHH som Post. Doc. med henblik på at videreføre sine studier inden for hofteledsbevarende kirurgi, samt initiere yderligere projekter. SK har således en etableret og flerårig forskningsproduktion inden for hofteledsbevarende kirurgi og vil udgøre en kernekompetence i forskningsproduktionen inden for centret.

MBB skal sammen med SK være grundstammen for forskningsproduktionen mod etablering af et forskningscenter for hofteledsbevarende kirurgi i samarbejde med BL, IM og JL.

Etablering af et forskningscenter for hofteledsbevarende kirurgi vil desuden blive stærkt støttet på RHH af en veletableret forskningsenhed og en dynamisk forskningsledelse i samråd med hospitalsledelsen.

- Det er en præmis ved etablering af forskningscentret, at der vedligeholdes de gode nationale og internationale eksterne samarbejdsrelationer, som allerede eksisterer inden for hofteledsbevarende kirurgi, samt at disse udbygges i videst muligt omfang. Det er et klart defineret mål, at der ved forskningscenteret tilknyttes nationale og internationale anerkendte forskere.

Tilknytningen til Aarhus Universitet er vigtig i forhold til at kandidere til en Universitetsklinik. JL er ansat som lektor ved Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, JL og BL udfører undervisningsopgaver ved Aarhus Universitet og SK er vejleder på kandidatspecialer ved Aarhus Universitet. IM er ansat som Professor MSO ved Institut for Folkesundhed og Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet.

Der er desuden stærke bånd knyttet til Ortopædkirurgisk forskningsenhed, Aarhus Universitetshospital under ledelse af Lærestolsprofessor, overlæge Kjeld Søballe, samt veletablerede samarbejdsrelationer på tværs af flere specialer og hospitaler herunder til Professor, overlæge Martin Lind Ortopædkirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital, Forskningsansvarlig overlæge, PhD Malene Laursen, Center for planlagt kirurgi, Regionshospitalet Silkeborg og Forskningsansvarlig overlæge, PhD Thøger Persson Krogh, Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg.



Den hoftekirurgiske forskning involverer alle faggrupper i Ortopædkirurgien, RHH og vil også inkludere terapeuter fra Fysio- og Ergoterapien, RHH med henblik på at styrke forskningsmiljøet omkring rehabilitering før og efter operation. Derfor er det planen at styrke samarbejdet med en forskningsfysioterapeut udgående fra Fysio- og Ergoterapien, RHH, der kan varetage og koordinere projekter på tværs af de involverede afdelinger på RHH. Det er vores mål i forskningencentret at opstarte projekter med kandidatstuderende samt opstarte Ph.d.-studerende fra både Aarhus Universitet og VIA University College under det nyetablerede LUR-Via samarbejde, for at sikre så bred en vidensudnyttelse og udbredelse som overhovedet muligt. Dette samarbejde muliggøres ved IM's tilknytning til VIA University College.

Ligeledes er det vigtigt med samarbejde og formidling af forskningsresultater internationalt. På nuværende tidspunkt er der i styregruppen veletablerede samarbejdsrelationer med forskere fra Norge, Sverige, England, Finland, Holland, Tyskland, Schweiz, USA, Canada og Australien.

2. Tidsplan og projekter

Forskningen i centeret vil dække alle facetter af klinisk forskning fra epidemiologiske og register-baserede studier til kliniske studier. De epidemiologiske og register-baserede studier er foruden den videnskabelse der ligger i projekterne, også planlagt som en basis for udvikling af kliniske studier, der kan udføres i center regi.

- Der udvikles og defineres løbende adskillige projekter inden for centerets forskningsområder, og processen sikrer en kontinuerlig strøm af projekter, som kan håndteres inden for rammerne af en Universitetsklinik.
- Der arbejdes med videreudvikling af de kirurgiske teknikker, og der opdyrkes nye kirurgiske teknikker samt sikres optimering af peri-operative forhold og rehabilitering, samt træning af de patienter med hofteledelser, som vil have større effekt af træning and af ledbevarende kirurgi.
- Der vil løbende blive tilknyttet PhD-studerende samt specialestuderende fra både Aarhus Universitet samt Via University College for at sikre en kontinuerlig og stigende forskningsproduktion.

I det følgende beskrives aktuelt planlagte projekter, som der konkret ansøges om midler til i denne ansøgning.



Projekt porteføljen som udgør den forventede forskningsproduktion i centeret er ikke udtømmende beskrevet ved nedenstående.

I den 3-årige projektperiode (2018-2020) søges specifikt midler til følgende projekter:

1. HOOS global – oversættelse og validerings studie (bilag 1)
2. FEAR – validerings studie (bilag 2)
3. DHAR til DHR – register studie (bilag 3)
4. Intensiveret genoptræning efter kikkertoperation i hoften for patienter med hofteimpingement (bilag 4)
5. Surgery vs. time – a randomised controlled trial (bilag 5)

3. Formidlingsplan

Formidling af de forskningsresultater som skabes i relation til projekterne vil have høj prioritet for at sikre hurtigst mulig implementering i klinisk praksis til glæde for patienter i hele landet. Dette fokus vil blive opnået ved at gruppen planlægger at deltage i nationale og internationale konferencer hvert år med henblik på at formidle nyeste forskning. Styregruppen har *key opinion leaders* inden for hoftekirurgi og rehabilitering, og vil desuden gennem tilknytning af eksterne forskere sikre en bred national og international formidling af resultater.

De patienter som undergår ledbevarende hoftekirurgi er generelt en meget aktiv gruppe med stort fokus på eget helbred, og formidling af resultater opnået i centret vil ske direkte ved afholdelse af patient seminarer og en mulighed til at invitere centrets forskere til lokale møder i fx. patientforeninger. Ligeledes vil centret arbejde struktureret på at formidle resultater på sociale medier og ved at gøre videoer tilgængelig via RHH hjemmeside, så interesserede har nem og uhindret adgang til disse informationer. RHH's kommunikationsstab vil assistere i at facilitere denne proces.

Det er en forudsætning for al sundhedsvidenskabelig forskning at denne præsenteres som artikler i peer-reviewed tidsskrifter for at opnå gennemslagskraft i sundhedsfaglige kredse. Denne proces er en kerneydelse ved centret. Der søges derfor om støtte til at al publikation foretages som open acces for at sikre en optimal vidensdeling.



4. Overordnet budget

Center for ledbevarende hoftekirurgi

År	Post	DKK
2018		
	VIP løn	
	Post Doc løn til Marie Bagger Bohn (13 timer/uge)	kr. 247,000.00
	Post Doc løn til Signe Kierkegaard (32 timer/uge fra 15. september 2018)	kr. 208,216.22
	TAP løn	
	Løn, Statistiker	kr. 16,000.00
	Drift	
	Pc og software	kr. 25,000.00
	Dataudtræk fra registre	kr. 30,000.00
	Diverse inkl træningsfaciliteter	kr. 30,000.00
	Formidling	
	Præsentation af studier ved kongresser	kr. 50,000.00
	Publikationsfees (10000 kr/studie)	kr. 40,000.00
	I alt	kr. 646,216.22
2019		
	VIP løn	
	Post Doc løn til Marie Bagger Bohn (13 timer/uge)	kr. 265,000.00
	Post Doc løn til Signe Kierkegaard (32 timer/uge)	kr. 562,162.16
	PhD studerende løn	kr. 410,000.00
	TAP løn	
	Løn, Statistiker	kr. 16,000.00
	Løn, Fysioterapeuter der skal teste og træne patienter	kr. 40,000.00
	Løn, Sekretær til dataindtastning	kr. 15,000.00
	Drift	
	Pc og software	kr. 5,000.00
	Diverse inkl træningsfaciliteter	kr. 50,000.00
	Formidling	
	Præsentation af studier ved kongresser	kr. 50,000.00
	Publikationsfees (10000 kr/studie)	kr. 40,000.00



I alt

kr. 1,453,162.16



År	Post	DKK
2020	VIP løn	
	Post Doc løn til Marie Bagger Bohn (13 timer/uge)	kr. 272,000.00
	Post Doc løn til Signe Kierkegaard (32 timer/uge)	kr. 570,810.81
	PhD studerende løn	kr. 420,000.00
	TAP løn	
	Løn, Statistiker	kr. 16,000.00
	Løn, Fysioterapeuter der skal teste og træne patienter	kr. 40,000.00
	Løn, Sekretær til dataindtastning	kr. 15,000.00
	Drift	
	Pc og software	kr. 5,000.00
	Diverse inkl træningsfaciliteter	kr. 50,000.00
	Formidling	
	Præsentation af studier ved kongresser	kr. 50,000.00
	Publikationsfees (10000 kr/studie)	kr. 40,000.00
I alt		kr. 1,478,810.81

Søges fra Region Midt akutte pulje til understøttelse af forskning og udvikling på regionshospitalerne

2018	kr. 501,216.22
2019	kr. 500,000.00
2020	kr. 500,000.00

Detaljer

VIP-løn til post docs,
TAP-løn, dataudtræk
VIP-løn til post docs
VIP-løn til post docs

Søges andet sted

2018	kr. 145,000.00
2019	kr. 953,162.00
2020	kr. 978,810.00

Pc og software,
kongresdeltagelse
Rest VIP-løn, TAP-løn og drift
Rest VIP-løn, TAP-løn og drift

5. Budgetforklaring

Der ansøges årligt om 500.000 kr. til medfinansiering af løn til MBB og SK. Dernæst søges det første år om midler til TAP-løn og drift for at muliggøre projektopstart.

MBB er sat til 13 timer/uge grundet et ønske om en flex-job stilling.



SK er sat til 32 timer/uge for at muliggøre supplerende arbejde ved Aarhus Universitet og Via University College i form af undervisning, censor opgaver og vejledning.



6. Bilagsliste

Bilag 1	Hoos global – validerings studie
Bilag 2	FEAR – validerings studie
Bilag 3	DHAR – DHR – register studie
Bilag 4	Intensiveret genoptræning efter kikkertoperation i hoften for patienter med hofteimpingement – et randomiseret studie
Bilag 5	Surgery vs. time – et randomiseret studie
Bilag 6	CV'er for JL, BL, MBB og SK



7. Publikationer relevante for ansøgningen

13. *Impaired hip muscle strength in patients with symptomatic femoroacetabular impingement*

Mechlenburg I, Kierkegaard S. & Dalgas U.

Journal of science and medicine in sport 2017. Doi: 10.1016/j.jsams.2017.10.017.

12. *Cartilage status in FAI patients - results from the Danish Hip Arthroscopy Registry (DHAR).*

Lund B, Nielsen TG, Lind M

SICOT J. 2017; 3:44. doi: 10.1051/sicotj/2017023

11. *Impaired hip muscle strength in patients with femoroacetabular impingement syndrome.*

Kierkegaard S, Lund B, Dalgas U, Sørensen H, Søballe K, Mechlenburg I.

J Sci Med Sport. 2017 May 25. pii: S1440-2440(17)30434-6.

10. *Pain, activities of daily living and sport function at different time points after hip arthroscopy in patients with femoroacetabular impingement: a systematic review with meta-analysis.*

Kierkegaard S, Langeskov-Christensen M, Lund B, Naal FD, Mechlenburg I, Dalgas U, Casartelli NC.

Br J Sports Med. 2017 Apr;51(7):572-579.

9. *Danish Hip Arthroscopy Registry (DHAR): the outcome of patients with femoroacetabular impingement (FAI).*

Lund B, Mygind-Klavsen B, Grønbech Nielsen T, Maagaard N, Kraemer O, Hölmich P, Winge S, Lind

M. J Hip Preserv Surg 017 Apr 4;4(2):170-177. doi: 10.1093

8. *Outcome after arthroscopic labral surgery in patients previously treated with periacetabular osteotomy: a follow-up study of 43 patients.*

Hartig-Andreasen C, Nielsen TG, Lund B, Søballe K, Lind M.

J Hip Preserv Surg. 2017 Mar 27;4(1):67-73. doi: 10.1093

7. *Traction-related problems after hip arthroscopy.*

Frandsen L, Lund B, Grønbech Nielsen T, Lind M.

J Hip Preserv Surg. 2017 Jan 4;4(1):54-59. doi: 10.1093

6. *Danish Hip Arthroscopy Registry: Predictors of Outcome in Patients with Femoroacetabular Impingement (FAI).*

Mygind-Klavsen B, Lund B, Nielsen TG, Maagaard N, Kraemer O, Hølmich P.

J Hip Preserv Surg (2016) 3 (suppl_1) hnw030.027.

5. *Time course of patient reported outcomes after hip arthroscopic surgery for femoroacetabular impingement—a systematic review with meta-analysis.*

Kierkegaard S, Langeskov-Christensen M, Lund B, Naal FD, Mechlenburg I, Dalgas U & Casartelli NC:

April 2016. Volume 24, Supplement 1, Pages S513–S514 DOI: 10.1016/j.joca.2016.01.940

4. *The Horsens-Aarhus Femoro Acetabular Impingement (HAFAI) cohort: outcome of arthroscopic treatment for femoroacetabular impingement. Protocol for a prospective cohort study.*



Kierkegaard S, Lund B, Dalgas U, Sørensen H, Søballe K, Mechlenburg I.
BMJ Open. 2015 Sep 7;5(9): e008952.

3. Danish Hip Arthroscopy Registry: Capsular Closing in Patients with Femoroacetabular Impingement (FAI): Results of a Matched-cohort Controlled Study

Mygind-Klavsen B, Lund B, Nielsen TG, Maagaard N, Kraemer O, Hølmich P.
J Hip Preserv Surg (2016) 3 (suppl_1) hnw030.017.

2. Outcome of arthroscopic treatment for symptomatic femoroacetabular impingement.

Nielsen TG, Miller LL, Lund B, Christiansen SE, Lind M.
BMC Musculoskelet Disord. 2014 Nov 23; 15:394.

1. Hip arthroscopy.

Lund B, Søballe K, Winge S, Hølmich P, Jacobsen S, Lind M.
Ugeskr Laeger. 2011 Jan 17; 173(3): 197-200. Review. Danish.

BILAG 1

Validering af spørgeskemaet HOOS_{global}

Til at vurdere patientens subjektive opfattelse af et behandlingstiltag bruges i dag spørgeskemaer i vid udstrækning. Indenfor hofte-kirurgien alene findes og anvendes adskillige spørgeskemaer. Mange af disse spørgeskemaer er udviklet til ældre patienter med hofte-artrose og til patienter, der skal have indsat en hofteprotese (THA). Et eksempel er spørgeskemaet HOOS (Hip Osteoarthritis Outcome Score) der indeholder 40 spørgsmål indenfor 5 områder; smerte, symptomer, ADL, Sport og livskvalitet.

Det seneste årti har nye behandlingsmetoder af hoftesmerter ved unge og midaldrende fysisk aktive personer vundet indpas. En af disse nye metoder er hofte-artroskopi. Spørgeskemaer rettet mod denne yngre population er således de seneste år blevet valideret (iHOT og HOS). Seneste bud på et spørgeskema til denne patientgruppe er HOOS_{global}¹. Dette spørgeskema indeholder kun 8 spørgsmål, der er målrettet smerte, funktion og livskvalitet. HOOS_{global} blev udviklet, da en 'ceiling' effekt opstod, når denne patientgruppe blev vurderet med andre spørgeskemaer¹. Dette vil sige at de eksisterende spørgeskemaer ikke formåede at synliggøre de effekter som opstod efter behandling med ledbevarende hoftekirurgi. HOOS_{global} udviser således meget lovende karakteristika som gør dette yderst velegnet til forskning i de patientgrupper som håndteres i Center for ledbevarende Hoftekirurgi, hvorfor en oversættelse har stor konkret betydning.

Formålet med dette studie er således at oversætte HOOS_{global} til dansk og validere spørgeskemaet på en yngre patientgruppe med hoftesmerter.

Spørgeskemaet vil herefter kunne bruges til fremtidige studier planlagt i Center for ledbevarende Hoftekirurgi.

1. Jacobs CA, Peabody MR, Duncan ST, et al. Development of the HOOS_{global} to Assess Patient-Reported Outcomes in Patients Undergoing Hip Preservation Procedures. *Am J Sports Med*. 2018;363546517749585.

BILAG 2

Projekt titel: FEAR - valideringsstudie

Baggrund

Medfødt hofte-dysplasi er en tilstand, der er præget af smerter fra hoften samt funktionelle begrænsninger ved både hverdags gøremål og sport primært hos yngre patienter. Dette medfører en nedsat livkvalitet og eventuel påvirket erhvervsevne. Symptombgivende dysplastiske hofter hos yngre patienter opereres med en ledbevarende operation hvor bækkenskålen roteres for at sikre en bedre hoftestabilitet (periacetabular osteotomi (PAO)) ¹.

Til at afgøre om hoften er dysplastisk udmåles en Wibergs vinkel (lateral center-edge angle (LCEA)) på stående røntgenbilleder af bækkenet. Hoften klassificeres som normal hvis Wibergs vinkel er over 25° og dysplastisk når Wibergs vinkel < 20°. Den klassificeres som borderline når vinklen er mellem 20-25° ². Hofter, der klassificeres som borderline ud fra Wibergs vinkel, kan dog udgøre en diagnostisk og behandlingsmæssig udfordring, idet patologien bag patients smerter varierer. For at tilbyde disse voksne patienter den rigtige behandling, er det vigtigt at kunne skelne mellem den stabile og ustabile hofte. Er den underliggende årsag til hoftesmerterne ved borderline hofter således dysplasi (ustabil), vil behandlingen være en PAO operation, hvorimod hvis hoften vurderes som stabil og årsagen til smerterne vurderes at være femoroacetabular impingement (FAI) skal behandlingen være hofte-artroskopi.

Til at vurdere hofteens funktionelle stabilitet er det såkaldte FEAR (Femoro-Epiphyseal Acetabular Roof) indeks blevet introduceret i en nyligt publiceret artikel af Wyatt et al. fra 2017 ². FEAR indekset udmåles, ligesom Wibergs vinkel, på røntgenbilleder af hoften. Wyatt et al. viser i dette studie, at ved patienter med hoftesmerter, borderline hofte dysplasi og et FEAR indeks på mindre end 5, er der en 80% sandsynlighed for, at hoften er stabil. Håbet er således, at dette indeks bedre kan hjælpe med til at identificere hvilke patienter der skal PAO opereres og hvilke der skal hofte-artroskoperes og derved sikre en optimal patienttilfredshed og symptomlindring.

Formål

Studiets formål er at udmåle FEAR index ved patienter med borderline hofte-dysplasi i DHAR og opgøre hvilke operations-typer disse patienter har fået, samt evaluere outcome af behandling.

Materiale og metode

Patient materialet udgøres af patienter med borderline hofte-dysplasi (LCEA vinkel mellem 20 – 25°) og som er blevet opereret med hofteartroskopi og derved registreret i DHAR. På disse patienters røntgenbilleder skal et FEAR indeks udmåles. Ligeledes skal operationstyper og PROM data opgøres ud fra DHAR. Mange af disse operationer er foretaget på HEH, men udføres også på andre hospitaler i Danmark, hvorfra røntgenbilleder fra hele landet skal rekvireres.

Studiet indeholder et internationalt samarbejde med forfatterne bag den originale FEAR artikel.

1. Hartig-Andreasen C, Troelsen A, Thillemann TM, Soballe K. What factors predict failure 4 to 12 years after periacetabular osteotomy? *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470:2978-2987.
2. Wyatt M, Weidner J, Pfluger D, Beck M. The Femoro-Epiphyseal Acetabular Roof (FEAR) Index: A New Measurement Associated With Instability in Borderline Hip Dysplasia? *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475:861-869.

BILAG 3

Projekt titel: DHAR til DHR; Hofte-artroskopi og efterfølgende isættelse af en kunstig hofte.

Baggrund

Hofte-artroskopi er en relativ ny operation, der fortrinsvist tilbydes til patienter med skade på led-læben i hoften samt femoroacetabular impingement (FAI) [1]. Ideelt set er hofte-artroskopi en led-bevarende operation der modvirker behovet for senere indsættelse af en kunstig hofte (Total hoftealloplastisk - THA). Den hyppigste årsag til re-operation efter en hofte-artroskopi er imidlertid konvertering til en THA [1]. Enkelte studier har derfor kigget på de patienter, der efter en hofte-artroskopi får isat en THA, for at identificere faktorer der evt. kan forudsige konvertering til THA [2-4]. En viden der potentielt kan hjælpe kirurgen og patienten i en fælles beslutning om hvorvidt hofte-artroskopi/ledbevarende kirurgi vil være gavnligt for den enkelte person. Ydermere er det vist, at patienter der får isat en THA efter en tidligere hofte-artroskopi, er mindre tilfredse med resultatet og har flere komplikationer [5].

Formål

Studiets formål er at indsamle og opgøre viden om de patienter, der efter hofte-artroskopi får isat en hofteprotese.

Metode

Der anvendes data fra Dansk hofte-artroskopi register (DHAR) og Dansk Hoftealloplastik register (DHR) samt Landspatientregistret (LPR). Ud fra disse data skal det opgøres, hvilken diagnose og operation patienter, der konverteres til THA efter hofte-artroskopi, har modtaget samt diverse relevante parametre såsom: tid fra artroskopi til THA, bruskens tilstand i hofteleddet, LCEA vinklen, FEAR indeks, præ-operativ ledspalte afstand, resultater af kliniske tests samt præ- og postoperativ funktion målt med Patient Rapporterede Outcomes.

1. Redmond, J.M., et al., *What Factors Predict Conversion to THA After Arthroscopy?* Clin Orthop Relat Res, 2017.
2. Menge, T.J., et al., *Survivorship and Outcomes 10 Years Following Hip Arthroscopy for Femoroacetabular Impingement: Labral Debridement Compared with Labral Repair.* J Bone Joint Surg Am, 2017. **99**(12): p. 997-1004.
3. Hartig-Andreasen, C., et al., *Outcome after arthroscopic labral surgery in patients previously treated with periacetabular osteotomy: a follow-up study of 43 patients.* J Hip Preserv Surg, 2017. **4**(1): p. 67-73.
4. Mygind-Klavsen, B., et al., *Danish Hip Arthroscopy Registry: Predictors of Outcome in Patients with Femoroacetabular Impingement (FAI).* Journal of Hip Preservation Surgery, 2016. **3**(Suppl 1): p. hnw030.027.
5. Perets, I., et al., *Prior Arthroscopy Leads to Inferior Outcomes in Total Hip Arthroplasty: A Match-Controlled Study.* J Arthroplasty, 2017.

Lægmandsbeskrivelse

Et randomiseret, kontrolleret studie om intensiveret genoptræning efter kikkertoperation i hoften for patienter med hofteimpingement

Engelsk titel

A randomised controlled trial of intensified rehabilitation after hip arthroscopy for patients with femoroacetabular impingement

Baggrund

Patienter med hofteimpingement oplever smerter, nedsat funktion og nedsat livskvalitet¹. De tilbydes en kikkertoperation af hoften, der skal lindre deres symptomer og øge deres funktion. Patienter oplever efter operationen en hurtig smerte reduktion og en øgning i funktions niveau¹. Men den gennemsnitlige patient opnår ikke samme hoftefunktion som alders og køns matchede raske uden hofteproblemer¹.

Vi har tidligere fundet, at patienter med hofteimpingement har nedsat hoftemuskelstyrke² og andre studier^{3,4} har vist, at patienterne efter operationen stadig oplever nedsat hoftemuskelstyrke og nedsat funktion.

Formålet med dette studier er derfor at tilbyde intensiveret genoptræning til patienter med hofteimpingement for at se om de herved opnår et bedre resultat efter operationen.

Metode

Patienterne randomiseres ved lodtrækning til enten normal procedure eller intensiveret genoptræning efter operation.

Design

Projektet udføres i tre faser: Der laves først et pilot studie, der skal fastlægge den præcise træning samt bruges til at beregne stikprøve størrelsen. Dernæst udføres det randomiserede studie. Til sidst laves en socioøkonomisk analyse af studiet.

Anmeldelser

Studiet anmeldelse til Videnskabs Etisk komite for Region Midt Jylland samt Datatilsynet. Endvidere registreres studiet på clinical-trials.org før opstart.

Referencer

- 1 Kierkegaard, S. *et al.* Pain, activities of daily living and sport function at different time points after hip arthroscopy in patients with femoroacetabular impingement: a systematic review with meta-analysis. *British journal of sports medicine* **51**, 572-579, doi:10.1136/bjsports-2016-096618 (2017).
- 2 Kierkegaard, S., Mechlenburg, I., Lund, B., Soballe, K. & Dalgas, U. Impaired hip muscle strength in patients with femoroacetabular impingement syndrome. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia*, doi:10.1016/j.jsams.2017.05.008 (2017).
- 3 Kemp, J. L. *et al.* Patients With Chondrolabral Pathology Have Bilateral Functional Impairments 12 to 24 Months After Unilateral Hip Arthroscopy: A Cross-sectional Study. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy* **46**, 947-956, doi:10.2519/jospt.2016.6577 (2016).
- 4 Casartelli, N. C., Maffiuletti, N. A., Item-Glatthorn, J. F., Impellizzeri, F. M. & Leunig, M. Hip muscle strength recovery after hip arthroscopy in a series of patients with symptomatic femoroacetabular impingement. *Hip international : the journal of clinical and experimental research on hip pathology and therapy* **24**, 387-393, doi:10.5301/hipint.5000131 (2014).

BILAG 5

Lægmandsbeskrivelse

Hip arthroscopic surgery vs. time – a randomized controlled trial

Baggrund

Nye operationsmetoder opstår ofte ved tilfælde og hypoteser, der afprøves i praksis og pludselig kan en operation være velanset på trods af den aldrig har været testet i et randomiseret kontrolleret forsøg. Patienter med hofteimpingement oplever en bedring af deres symptomer efter en kikkertoperation i hofte¹. Men indtil nu er det ikke blevet undersøgt om patienterne ville have haft en lige så stor forbedring af deres symptomer ved blot at ”se tiden an”.

Metode

I et randomiseret, kontrolleret studie undersøges det, hvorvidt der er en effekt af at få en kikkertoperation i hofte. Dette undersøges ved at randomisere patienterne til venteliste eller operation. I et tidligere studie har vi fundet at patienterne opnår en klinisk relevant smertereduktion allerede tre måneder efter operationen (endnu ikke publiceret). Patienterne randomiseres derfor til venteliste i tre måneder hvorefter de får muligheden for at vælge operation, hvis de stadig ønsker dette.

Anmeldelser

Studiet anmeldes til Videnskabsetisk Komité, registreres ved Datatilsynet og registreres på clinical-trials.org før opstart.

Referencer

- 1 Kierkegaard, S. *et al.* Pain, activities of daily living and sport function at different time points after hip arthroscopy in patients with femoroacetabular impingement: a systematic review with meta-analysis. *British journal of sports medicine* **51**, 572-579, doi:10.1136/bjsports-2016-096618 (2017).

Personlige data	Jeppe Lange Hindhøjen 118, 8382 Hinnerup, Danmark Dansk statsborger, fødselsdato 03/04/1977 jeppe.lange@clin.au.dk +45 26 85 32 90 Autorisations ID 062J4																			
Uddannelse	Speciallæge i Ortopædisk Kirurgi. Danmark. 2016 Ph.D. Sundhedsvidenskab. Aarhus Universitet. 2015 Cand. Med. Aarhus Universitet. 2005																			
Ansættelser																				
Nuværende	Forskningsansvarlig Overlæge, Ortopædkirurgien, Regionshospitalet Horsens. 1.1.2017- Akademisk Koordinator, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet. 1.3.2017- Lektor, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet. 1.1.2018-																			
Tidligere	<table><tr><td>1.Reservelæge, Hospitalsenhed Midt.</td><td>1.4.2015 - 31.12.2016</td></tr><tr><td>Ph.D. studerende, Aarhus Universitet.</td><td>1.10.2013 - 31.3.2015</td></tr><tr><td>Reservelæge, Aarhus Universitetshospital.</td><td>1.10.2012 - 31.9.2013</td></tr><tr><td>Ph.D. studerende, Aarhus Universitet.</td><td>1.4.2012 - 31.9.2012</td></tr><tr><td>Reservelæge, Hospitalsenhed Midt.</td><td>1.10.2010 - 31.3.2012</td></tr><tr><td>Ph.D. studerende, Aarhus Universitet.</td><td>1.10.2009 - 31.9.2010</td></tr><tr><td>Reservelæge, Hospitalsenhed Midt.</td><td>1.10.2008 - 31.9.2009</td></tr><tr><td>Reservelæge, Regionshospitalet Randers.</td><td>1.3.2007 - 31.9.2008</td></tr><tr><td>Turnuslæge, Vejle Amt.</td><td>1.9.2005 - 28.2.2007</td></tr></table>		1.Reservelæge, Hospitalsenhed Midt.	1.4.2015 - 31.12.2016	Ph.D. studerende, Aarhus Universitet.	1.10.2013 - 31.3.2015	Reservelæge, Aarhus Universitetshospital.	1.10.2012 - 31.9.2013	Ph.D. studerende, Aarhus Universitet.	1.4.2012 - 31.9.2012	Reservelæge, Hospitalsenhed Midt.	1.10.2010 - 31.3.2012	Ph.D. studerende, Aarhus Universitet.	1.10.2009 - 31.9.2010	Reservelæge, Hospitalsenhed Midt.	1.10.2008 - 31.9.2009	Reservelæge, Regionshospitalet Randers.	1.3.2007 - 31.9.2008	Turnuslæge, Vejle Amt.	1.9.2005 - 28.2.2007
1.Reservelæge, Hospitalsenhed Midt.	1.4.2015 - 31.12.2016																			
Ph.D. studerende, Aarhus Universitet.	1.10.2013 - 31.3.2015																			
Reservelæge, Aarhus Universitetshospital.	1.10.2012 - 31.9.2013																			
Ph.D. studerende, Aarhus Universitet.	1.4.2012 - 31.9.2012																			
Reservelæge, Hospitalsenhed Midt.	1.10.2010 - 31.3.2012																			
Ph.D. studerende, Aarhus Universitet.	1.10.2009 - 31.9.2010																			
Reservelæge, Hospitalsenhed Midt.	1.10.2008 - 31.9.2009																			
Reservelæge, Regionshospitalet Randers.	1.3.2007 - 31.9.2008																			
Turnuslæge, Vejle Amt.	1.9.2005 - 28.2.2007																			
Forskning	ORCID ID 0000-0001-6868-751 H-index: 4 (www.researchgate.net) Mine personlige forskningsområder er inden for klinisk og epidemiologisk forskning i ortopædkirurgi. Jeg har en primær interesse for hoftekirurgi, håndkirurgi og ortopædkirurgiske infektioner. Jeg har fokuseret min videnskabelige træning i at erhverve mig viden og ekspertise for at kunne initiere og gennemføre <i>state-of-the-art</i> kliniske, epidemiologiske og register studier. Jeg har i min videnskabelige uddannelse derfor lagt stor vægt på at opnå en teoretisk balast ved en optimal portefølje af kurser, inkluderende <i>Clinical Epidemiology</i> , <i>Principles for data documentation</i> , <i>Good Clinical Practice</i> , <i>Clinical epidemiology in studies of devices and surgical procedures</i> , <i>Advanced general biostatistics</i> , <i>ANOVA and Repeated Measurements advanced biostatistics and Economic evaluation in health care</i> . Da min forskningsprofil har været fokuseret på kliniske studier med lang projekt varighed har dette en klar indflydelse på min aktuelle publikationsliste. Det er dog en væsentlig parameter i alle mine kliniske projekter, at jeg selv har haft en kraftig indflydelse på design og udførsel af alle studier. For eksempel har jeg som eneste deltager udtænkt, udført og publiceret et studie omhandlende ultralydsvejledt diagnostik af karpaltunnelsyndrom. Dette er en klar indikation af min egenskab til selvstændigt at udtænke og gennemføre projekter af høj kvalitet, og størstedelen af min forskning er foretaget som første eller senior forfatter. Jeg har selvstændigt udført flere kliniske studier publiceret i peer-reviewed engelsk sprogede tidsskrifter (se publikationsliste). Jeg har selv afholdt flere end 10 orale præsentationer på danske og udenlandske kongresser. Som senior forfatter har jeg vundet <i>Best Paper</i> på Dansk Ortopædkirurgisk Selskabs årlige kongres i 2016 med et randomiseret studie omhandlende Dupuytren's kontrakturer, udført og finansieret eksklusivt på et regionshospital. Jeg har to år i streg været nomineret i kategorien <i>Best Clinical Paper</i> på <i>European Bone and Joint Infection Society</i> årlige kongres, og vandt som medforfatter prisen i 2017 med et klinisk diagnostisk studie omhandlende nuclearmedicinsk diagnostik ved inficerede skulder proteser. Jeg har en lang række gode nationale og internationale samarbejdspartnere. Jeg har stærke personlige relationer til Nuffield Orthopaedic Center Oxford University Hospital,																			

Hospital Clinic Barcelona University Hospital og Valdoltra Orthopaedic Hospital Slovenia, og jeg er i øjeblikket i gang med at initerere flere multinationale projekter inden for ortopædkirurgiske infektioner med disse samarbejdspartnere.

Jeg har på Aarhus Universitetshospital (eneste danske center) været hovedansvarlig for et internationalt register til monitorering af Staph. aureus infektioner i ortopædkirurgi under det Schweiziske *AO Clinical Investigation and Documentation division* i samarbejde med *Rochester University Hospital, New York* (clinicaltrials.gov: NCT01677000). Jeg fik fra vores internationale samarbejdspartnere stor ros for vores arbejde med at sikre datakvalitet og inklusion af patienter. Resultaterne fra samarbejdet er stadig under bearbejdning.

Jeg har gode forskningsrelationer til Gentofte Hospital, Københavns Universitetshospital Hvidovre, Aalborg Universitetshospital, Hospitalsenhed Midt, Sygehus Lillebælt og Aarhus Universitetshospital som alle har deltaget i mine phd projekter.

Jeg er medansøger på en tværfaglig og multinational ansøgning til Danmarks Frie Forskningsfond udgående fra Biomedicin på Aarhus Universitet og med partnere fra Aarhus Universitetshospital, INano Aarhus Universitet, Molekylær biologi og Genetik Aarhus Universitet, Ørebro Universitetshospital Sverige, Rhön-Klinikum AG Tyskland og Georg-August Universitet Tyskland.

Jeg er den officielt udpegede delegerede fra Dansk Ortopædkirurgisk Selskab, Dansk Selskab for hofte og knæ kirurgi og Dansk Selskab for Ortopædisk Infektionskirurgi til at deltage i den verdensomspændende *2nd. international consensus conference on periprosthetic joint infections* som bliver afholdt i 2018 i Philadelphia, USA med deltagelse af 700 specielt inviterede eksperter på området. Processen vil blive afviklet jævnfør Delphi metoden og de første faser er gennemgået. Der vil igennem dette arbejde blive skabt stærke internationale relationer til gavn for den videre udvikling i behandling og forskning på området i Region Midtjylland.

Jeg har modtaget personlige fondsmidler fra Elisabeth og Karl Ejnar Nis-Hanssens Mindelegat til forskning i periprostetiske hofteinfektioner (DKR 250.000,-)

Som initiator og hovedansøger er jeg i 2017 gået videre til fase-2 runde i EU HORIZON 2020 med en 5. mill. Euro ansøgning i et joint venture med Teknologisk Institut (DK), Aarhus Universitet (DK), Aarhus Universitetshospital (DK), Hospital Clinic, Barcelona University Hospital (E) og Valdoltra Orthopaedic Hospital (SI). Jeg har selvstændigt lavet projekt porteføljen til ansøgningen og fundet samarbejdspartnere ud fra mine personlige relationer inden for området.

Jeg bidrager som akademisk koordinator til en god udnyttelse af de patientressourcer og sundhedsfaglige kvaliteter, der er til rådighed på Regionshospitalet Horsens. Jeg er i konstant dialog med de enkelte afdelingers forskningspersonale og ledelse med henblik på at optimere muligheden for udvikling af projekter. Jeg satser i denne henseende meget på at fremme interdisiplinært, kvalitetsudviklende forskning på tværs af faggrænser.

Jeg viderefører også egen hofteforskning, og er ved at etablere en ny hofteoperation i samarbejde med en overlæge kollega, som indgår som et satsområde i et post.doc. forløb, jeg som vejleder er ved at etablere. I post. doc. projekt porteføljen har vi klart defineret strategiske forskningsområder indenfor hoftekirurgi, der ønskes udviklet både som konkrete projekter samt med henblik på identifikation af fremtidig klinisk anvendelse og forskning.

Undervisning

Undervisning har altid været en vigtig og integreret del af mit lægefaglige virke lige fra dag-til-dag klinisk undervisning til struktureret uddannelsesforløb. Jeg har i min lægekarriere fra studietiden og til nu undervist medicinstuderende, læger på flere niveauer, sygeplejersker og lægesekretærelever (se undervisningsporteføljen).

Jeg er aktuelt underviser på ortopæddagen på 12. semester akut ugekursus på Aarhus Universitet med meget positive evalueringer fra de medicinstuderende, som roser denne dag meget.

Desuden underviser jeg medicinstuderende på kandidatdelen på Aarhus Universitet i valgfaget praktisk ortopædkirurgi, i et 3-dages grisekursus med praktiske øvelser med ekstremt gode

evalueringer.

Jeg har også dag-til-dag klinisk undervisning af medicinstuderende og yngre læger samt varetager struktureret undervisning af 12.sem. medicin studerende i Ortopædkirurgi Regionshospitalet Horsens.

Jeg underviser også på speciallægekursus i Hofte og Knækirurgi under Dansk Ortopædkirurgisk Selskab med top evaluering af formidling med et gennemsnit på 4.8 ud af 5.0 i evalueringen ved seneste kursus, som endvidere var den højeste score blandt alle undervisere.

Jeg har som kursusleder på adskillige kurser udbudt af Foreningen af danske lægestuderende samt som kursusleder på ortopæddagen på akutugekurset og grisekurset stor erfaring i at udvikle og lede undervisning af medicinstuderende. Jeg har helt eller delvis selvstændig udviklet disse kurser både i pensum samt i anvendte læringsmetoder. Alle kurser har haft gode evalueringer.

Vejledning	Jeg har stor erfaring i vejledning og projekt styring i kliniske miljøer, og har altid haft fokus på at sikre en god og omhyggelig vejledning i alle de projekter, jeg har været involveret i. Jeg har initieret og gennemført adskillige kliniske studier, flere med en total studie varighed over 5 år, hvilket beviser min evne til at holde motivationen hos projekt personale og gennemføre projekter med en lang tidshorizont. Jeg har i 2017 publiceret 2 randomiseret kontrollerede studier som senior forfatter i prestigefulde speciale tidsskrifter, og har dedikeret vejledt mine medforfattere fra projekt start og til endelig publikation. Jeg har været vejleder for en Cant. Scient. San. studerende (2015) i et projekt som tog udgangspunkt i min egne forskning, og som endte med en publikation i et internationalt tidsskrift. Jeg har desuden lang erfaring med at vejlede kollegaer i mindre videnskabelige projekter og er for nuværende vejleder for 12 personer i forskellige forskningsprojekter. Jeg er vejleder på et ph.d. projekt, som er direkte baseret på min egen forskning inden for ortopædisk implantat infektioner. Jeg har et stort ønske om at kunne udvikle talenter i klinisk sundhedsvidenskabelig forskning, også i et tværsektorielt perspektiv. Set i lyset af min egen forskning inden for bevægeapparatet, ønsker jeg at udvikle det samarbejde som potentielt findes mellem terapeuter og ortopædkirurger med henblik på at forbedre diagnostik og ikke kirurgisk behandling af lidelser i bevægeapparatet. Det er således en klar vision at få tværfaglige projekter i gang på Regionshospitalet Horsens, og dette starter blandt andet med udviklingen af et fysioterapeutisk ph.d. projekt omhandlende optimering af træningsmuligheder for udvalgte ortopædkirurgiske patienter i et samarbejde mellem ortopædkirurgisk afdeling, Regionshospitalet Horsens og Livsstilscentret Brædstrup. Jeg er desuden ved at opstarte en post. doc. samt en forskningsårsstuderende som hovedvejleder. Jeg har været klinisk hovedvejleder for 3 turnuslæger samt 1 introduktionslæge. Jeg har gennemført vejlederkurser under speciallægeuddannelsen.
Yderligere egenskaber	Jeg har boet et år i USA og er flydende i skriftligt og mundtligt engelsk, og har hidtil selv udført engelsk sprogkorrektur af mine videnskabelige artikler, uden behov for yderligere editing. Jeg har udført peer-review for <i>The Lancet</i>, <i>British Medical Journal</i>, <i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i>, and <i>Epidemiology and Infection</i>. Desuden har jeg også i flere år udført peer-review til Dansk Ortopædkirurgisk Selskabs årlige kongres. Og jeg fungerer som <i>chairman</i> på videnskabelige sessioner på kongressen. Jeg er medlem af en arbejdsgruppe under Sundhedsdata-styrelsen (tidl. Statens Serum Institut) grundet min forskningserfaring, og har været med til at udarbejde et <i>surveillance program</i> HAIBA (hospital-acquired infection databasen) på post-operative infektioner efter isættelse af kunstige hofte i Danmark.

Jeg har været med til at stifte Dansk Selskab for Ortopædisk Infektionskirurgi og har siden stiftelsen været medlem af bestyrelsen.

Jeg har desuden på Dansk Ortopædkirurgisk Selskabs kongress i 2016, som bestyrelsesmedlem af Dansk Selskab for Ortopædisk Infektionskirurgi afholdt og var chairman på et symposium om periprostetiske infektioner.

I min nuværende position som akademisk koordinator har jeg ledt forskningsenheden på Regionshospitalet Horsens og har således erfaring i at lede et forskningssekretariat og koordinere indsatsen i forskningsenheden ved afholdelse af møder og i daglig dialog med Regionshospitalet Horsens øvrige forskningspersonale.

VIDENSKABELIG
AKTIVITET

ORCID ID: 0000-0001-6868-7513

Pubmed: jeppe lange

h-index: 4 (Okt. 2016, www.researchgate.net)

Publikationer:

- *Lange J, Troelsen A, Solgaard S, Otte KS, Jensen NK, Søballe K, on behalf of the CORIHA RESEARCH GROUP. Cementless one-stage revision in chronic periprosthetic hip joint infection. 91% infection free survival in 56 patients at minimum 2 years follow-up. J Arthro 2017. Accepted for publication Nov. 11. JOA-D-17-001273R1*
- *Poulsen NR, Mechlenburg I, Søballe K, Lange J. Patient reported quality of life and hip function after 2-stage revision of chronic periprosthetic hip joint infection. Hip Int 2017. Accepted for publication Aug. 22. HIPINT-D-17-00031R1*
- *Lange J, Troelsen A, Søballe K. Chronic periprosthetic hip joint infection. A retrospective, observational study on the treatment strategy and prognosis in 130 non-selected patients. PLoS ONE 2016; 11(9): e0163457. doi:10.1371/journal.pone.0163457*
- *Hansen RL, Søndergaard M, Lange J. Open Surgery versus ultrasound-guided corticosteroid injection for trigger finger: A randomised controlled trial with one year follow-up. Submitted JHS am 2016.*
- *Lange J, Pedersen AB, Troelsen A, Søballe K. Do hip prosthesis related infection codes in administrative discharge registers correctly classify periprosthetic hip joint infection? Hip Int 2015; 25:568-573.*
- *Andersen MF, Lange J. Lumbal Morel-Lavallées læsion forårsaget af indirekte lavenergitraume. Ugeskr læger 2014; 176:V10130621*
- *Hansen RL, Lange J. Surgery versus ultrasound-guided steroid injections for trigger finger disease: protocol of a randomized controlled trial. Dan Med J 2013;60(5):A4633*
- *Barckman J, Baas J, Sørensen J, Lange J, Bechtold J, Søballe K. Does Tobramycin Impregnation of Allograft Bone Affect Implant Fixation? - An experimental study in 12 dogs. J Biomed Mater Res Part B 2014; 102B: 173-180*
- *Lange J. Carpal tunnel syndrome diagnosed using ultrasound as a first-line exam by the surgeon. J Hand Surg Eur Vol. 2013; 38(6): 627-632*
- *Lange J, Troelsen A, Thomsen RW, Søballe K. Chronic infections in hip arthroplasties: Comparing risk of reinfection following One-Stage and Two-stage revision. A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Epidemiol 2012;4 57-73*
- *Larsen LH, Lange J, Xu Y, Schønheyder HC. Optimizing Culture Methods for Diagnosis of Prosthetic Joint Infections. A summary of modifications and improvements reported since 1995. Review. J Med Microbiol 2012; 61:309-316*
- *Rasmussen M, Lange J. Bisphosphonatbehandling som mulig årsag til spontan bilateral atypisk femurfraktur. Ugeskr Laeger 2012; 174:32-33*
- *Lange J, Jensen LS. Mallory-Weiss Læsioner. Ugeskr Laeger, 2010;172(7):524-528*
- *Lange, J. Artralgi forårsaget af Chikungunya virus. Ugeskr Laeger. 2008;170:4058*

Præsentationer:

- *Falstie-Jensen T, Daugaard H, Lange J, Ovesen J, Søballe K. Can Leucocyte/Bone marrow SPECT CT diagnose deep infection of shoulder arthroplasties. EBJIS 2017, Nantes - WINNER BEST PAPER.*
- *Lange J, CORIHA research group. Cementless One-stage Revision in Chronic Periprosthetic Hip Joint Infection in 56 patients. EBJIS 2017, Nantes.*
- *Lange J, CORIHA research group. Cementless One-stage Revision in Chronic Periprosthetic Hip Joint Infection in 56 patients. DOS Congress 2017, Copenhagen.*
- *Skov ST, Bisgaard T, Søndergaard P, Lange J. Collagenase clostridium histolyticum (Xiapex) versus percutaneous needle fasciotomy for Dupuytren's contracture in proximal interphalangeal joints. An independent, open-label, randomized controlled trial. DOS*

- Congress 2016, Copenhagen - WINNER *BEST PAPER*.
- Poulsen NR, *Lange J*. Patient-reported quality of life and hip function after revision of total hip arthroplasty due to chronic periprosthetic joint infection- an analysis of one-stage and two-stage revision. EBJIS 2016, Oxford -presented in *BEST PAPER session*
 - Hansen RL, Søndergaard M, *Lange J*. Surgery versus ultrasound-guided steroid injection for trigger finger: A randomised controlled trial with one year follow-up. DOS Congress 2015, Copenhagen
 - Poulsen NR, Mechlenburg I, Søballe K, *Lange J*. Patient reported quality of life and hip function after revision of total hip arthroplasty due to chronic periprosthetic infection: An analysis of one-stage revision and a comparison of one-stage and two-stage revision. DOS Congress 2015, Copenhagen
 - *Lange J*, Pedersen AB, Troelsen A, Søballe K. Surgical Selection Bias may influence results presented in current literature after two-stage revision of chronic peri-prosthetic hip joint infection. DOS Congress 2015, Copenhagen
 - *Lange J*, Pedersen AB, Troelsen A, Søballe K. Can We Trust Studies Based On Prosthesis Related Infection Codes From Administrative Discharge Registers? EBJIS 2015, Estoril.
 - *Lange J*, Pedersen AB, Troelsen A, Søballe K . Surgical Selection Bias and follow-up mortality may influence results presented in current literature after two-stage revision of peri-prosthetic joint infection. EFORT 2015, Prague.
 - *Lange J*, Pedersen AB, Troelsen A, Søballe K. Outcome of two-stage revision of chronic infections in hip joint replacement in Denmark 2003-2008. DOS Congress 2014, Copenhagen
 - *Lange J*, Pedersen AB, Troelsen A, Søballe K. Can hip surgeons code periprosthetic joint infection? A cross-sectional study of data validity in the Danish national patient registry. DOS Congress 2014, Copenhagen
 - *Lange J*. Carpal tunnel syndrome diagnosed using ultrasound as a first-line exam by the surgeon. DOS Congress 2012, Copenhagen
 - Barckman J, Baas J, Sørensen M, *Lange J*, Bechtold JE, Søballe K. Antibiotic impregnation of allograft bone and the effect on implant fixation - a study in 12 dogs. EFORT 2011, Copenhagen.
 - Barckman J, Baas J, Sørensen M, *Lange J*, Bechtold JE, Søballe K. Antibiotic impregnation of allograft bone and the effect on implant fixation. DOS Congress 2011, Copenhagen.
 - *Lange J*, Troelsen A, Søballe K, On behalf of CORIHA research group. Promising preliminary results from the CORIHA study (Cementless One-stage Revision of chronic Infected Hip Arthroplasty). DOS Congress 2011, Copenhagen.
 - *Lange J*, Troelsen A, Larsen K, Søballe K. Meta-analysis on risk of reinfection by one-stage vs. two-stage revision in chronically infected hip arthroplasties. DOS Congress 2010, Copenhagen.

CURRICULUM VITAE

1

PERSONAL DATA:

- Born April 5. 1960, Aabenraa.
- 1980: High School, Aabenraa Statskole.
- 1980-1981. Military Service Kongens Jyske Regiment. Corporal.
- Medical School 1982-1990, University of Aarhus
- Junior residencies various hospitals Jutland 1990-1996
- Fellowship Orthopaedic Surgery 1996-1998 Aalborg
- Orthopaedic Specialist 2000
- Consultant Dept. of Sportstraumatology, University hospital of Aarhus 2005-2013
- Consultant Dept. of Orthopedics, Regional hospital of Horsens 2013-
- Consultant at Aleris-Hamlet Private Hospital Aarhus 2008-
- Assistant editor "Dansk Sports medicin" 2006-2008
- Board member Danish Society Arthroscopic Surgery and Sportstraumatology 2009-2014
- Chairman of the Danish Hip Arthroscopy Registry 2012-

SCIENTIFIC PUBLICATIONS

1. *Soccer injuries among youth.*

Inger Andreassen, Peter Faunø, Bent Lund, Harald Moustgård Knudsen og Peter Lemche et al.
Scandinavian Medicine and Science in Sports 1993; 3: 62-66.

2. *Udbrud af Methicillin resistente Stafylokokker på Centralsygehus.*

Schlünzen L, Lund B, Schouenborg P, Skov RL. Ugeskr Læger 1997 Jan 20; 159(4): 431-435

3. *Isolated repair of the medial patellofemoral ligament in primary dislocation of the patella: a prospective randomized study.*

Christiansen SE, Jakobsen BW, Lund B, Lind M.
Arthroscopy. 2008 Aug; 24(8): 881-7.

4. *Reconstruction of the medial patellofemoral ligament for treatment of patellar instability*

Lind M, Jakobsen BW, Lund B, Christiansen SE.
Acta Orthop. 2008 Jun; 79(3): 354-60.

5. *Reconstruction of the medial patellofemoral ligament with gracilis tendon autograft in transverse patellar drill holes.*

Christiansen SE, Jacobsen BW, Lund B, Lind M.

Arthroscopy. 2008 Jan; 24(1): 82-7

6. *Anatomical reconstruction of the medial collateral ligament and posteromedial corner of the knee in patients with chronic medial collateral ligament instability.*

Lind M, Jakobsen BW, Lund B, Hansen MS, Abdallah O, Christiansen SE.
Am J Sports Med. 2009 Jun; 37(6): 1116-22.

7. *Tibial tunnel widening after bioresorbable poly-lactide calcium carbonate interference screw usage in ACL reconstruction.*

Foldager C, Jakobsen BW, Lund B, Christiansen SE, Kashi L, Mikkelsen LR, Lind M.
Knee Surg Sports Traumatol
Arthrosc. 2010 Jan; 18(1):79-84.

8. *Anatomic reconstruction of the posterolateral corner of the knee: a case series with isolated reconstructions in 27 patients.*

Jakobsen BW, Lund B, Christiansen SE, Lind MC.

Arthroscopy. 2010 Jul; 26(7): 918-25.

9. *Cyst formation 4 years after ACL reconstruction caused by biodegradable femoral transfixation: a case report.*

Faunø P, Christiansen SE, Lund B, Lind M.

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2010 Nov; 18(11): 1573-5.

10. *Outcome of surgical treatment of arthrofibrosis following ligament reconstruction.*

Said S, Christiansen SE, Faunø P, Lund B, Lind M.

Knee Surg Sports

Traumatol Arthrosc. 2011 Oct; 19(10): 1704-8.

11. *Hip arthroscopy.*

Lund B, Søballe K, Winge S, Hølmich P, Jacobsen S, Lind M.

Ugeskr Laeger. 2011 Jan 17; 173(3): 197-200. Review. Danish.

12. *Serial dilation reduces graft slippage compared to extraction drilling in anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial using radiostereometric analysis.*

Sørensen OG, Larsen K, Jakobsen BW, Kold S, Hansen TB, Taudal S, Lund B, Christiansen SE, Lind M, Søballe K.

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2011 Mar. 19(3): 347-54.

13. *Medium to long-term follow-up after ACL revision.*

Lind M, Lund B, Faunø P, Said S, Miller LL, Christiansen SE.

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012 Jan; 20(1): 166-72.

14. *Is quadriceps tendon a better graft choice than patellar tendon? A prospective randomized study.*

Lund B, Nielsen T, Faunø P, Christiansen SE, Lind M.

Arthroscopy. 2014 May; 30(5): 593-8.

15. *Analgesic effect of hamstring block after anterior cruciate ligament reconstruction compared with placebo: a prospective randomized trial.*
Faunø P, Lund B, Christiansen SE, Gjøderum O, Lind M.
Arthroscopy. 2015 Jan; 31(1): 63-8.
16. *Outcome of arthroscopic treatment for symptomatic femoroacetabular impingement.*
Nielsen TG, Miller LL, Lund B, Christiansen SE, Lind M.
BMC Musculoskelet Disord. 2014 Nov 23; 15:394.
17. *The Horsens-Aarhus Femoro Acetabular Impingement (HAFAI) cohort: outcome of arthroscopic treatment for femoroacetabular impingement. Protocol for a prospective cohort study.*
Kierkegaard S, Lund B, Dalgas U, Sørensen H, Søballe K, Mechlenburg I.
BMJ Open. 2015 Sep 7;5(9): e008952.
18. *Danish Hip Arthroscopy Registry: Capsular Closing in Patients with Femoroacetabular Impingement (FAI): Results of a Matched-cohort Controlled Study*
Mygind-Klavsen B, Lund B, Nielsen TG, Maagaard N, Kraemer O, Hølmich P.
J Hip Preserv Surg (2016) 3 (suppl_1) hnw030.017.
19. *Danish Hip Arthroscopy Registry: Predictors of Outcome in Patients with Femoroacetabular Impingement (FAI).* Mygind-Klavsen B, Lund B, Nielsen TG, Maagaard N, Kraemer O, Hølmich P.
J Hip Preserv Surg (2016) 3 (suppl_1) hnw030.027.
20. *Traction-related problems after hip arthroscopy.*
Frandsen L, Lund B, Grønbech Nielsen T, Lind M.
J Hip Preserv Surg. 2017 Jan 4;4(1):54-59. doi: 10.1093
21. *Outcome after arthroscopic labral surgery in patients previously treated with periacetabular osteotomy: a follow-up study of 43 patients.* Hartig-Andreasen C, Nielsen TG, Lund B, Søballe K, Lind M.
J Hip Preserv Surg. 2017 Mar 27;4(1):67-73. doi: 10.1093
22. *Danish Hip Arthroscopy Registry (DHAR): the outcome of patients with femoroacetabular impingement (FAI).* Lund B, Mygind-Klavsen B, Grønbech Nielsen T, Maagaard N, Kraemer O, Hølmich P, Winge S, Lind M. J Hip Preserv Surg 017 Apr 4;4(2):170-177. doi: 10.1093
23. *Pain, activities of daily living and sport function at different time points after hip arthroscopy in patients with femoroacetabular impingement: a systematic review with meta-analysis.*
Kierkegaard S, Langeskov-Christensen M, Lund B, Naal FD, Mechlenburg I, Dalgas U, Casartelli NC.
Br J Sports Med. 2017 Apr;51(7):572-579.
24. *Impaired hip muscle strength in patients with femoroacetabular impingement syndrome.*
Kierkegaard S, Lund B, Dalgas U, Sørensen H, Søballe K, Mechlenburg I.
J Sci Med Sport. 2017 May 25. pii: S1440-2440(17)30434-6.
25. *Cartilage status in FAI patients - results from the Danish Hip Arthroscopy Registry (DHAR).*
Lund B, Nielsen TG, Lind M.
SICOT J. 2017; 3:44. doi: 10.1051/sicotj/2017023

SCIENTIFIC MEMBERSHIPS:

- DOS Danish Orthopedic Society
- DIMS Danish Sportsmedicine Society
- SAKS Danish Society for Arthroscopy and Sportstraumatology
- ISHA International Society for Hip Preservation Surgery
- ESSKA European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy
- ISAKOS International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopedic Sports Medicine

CURICULUM VITAE

Marie Bagger Bohn (født 01.11.1972)

ANSÆTTELSE:

2017: Opstart post.doc forløb på Regions Hospitalet Horsens (august)
2007: Ph.d. studie ved Idrætsklinikken, Århus universitet hospital (AUH).
2007: 1. reservelæge stilling i skadestuen, AUH.
2006: Introduktionslæge, Ortopædkirurgisk afdeling E, AUH.
2005: Reservelæge, Ortopædkirurgisk afdeling E, AUH.
2002: Turnus
1996: FADL operationshold på ryg-sektoren, afd. E, AUH.
1992: Au-pair og arbejdsophold i Frankrig.

UDDANNELSE OG KURSER:

2003: SAKS basiskursus i artroskopisk kirurgi
2002: Medicinsk kandidat fra Århus universitet
1991: Matematisk student fra Ringkøbing Amts Gymnasium.

ELITESPORTS KARRIERE:

1998-2002: Deltagelse i 4 Europamesterskaber, 1 Verdensmesterskab og OL år 2000 i Sydney i stangspring.

ANDET:

2007- : Undervisning af medicin studerende i forbindelse med mit Phd studie.
2003-2004: Udvalgsarbejde under Kulturministeriet (udarbejdelse af ny eliteidrætslov).

PRIVAT:

Gift med Carl, der arbejder som projektleder ved Grundfos. Sammen har vi to børn, en datter på 13 og en søn på 9 år.

Ansættelser

2007-2017: Phd studerende ved Idrætsmedicinsk klinik, AUH. Ansat på Århus universitet. Projektet med titlen: "Reconstruction of the anterior cruciate ligament with anatomic double-bundle technique" forsvaret 13. juni 2017.

Mit Phd projekt omhandlede en sammenligning af operationsmetoder af forreste korsbåndskader i knæet, samt fiksaton af forreste korsbånds (ACL) grefter. Første del af

studiet blev udført som et Randomiseret studie, hvor tre forskellige operationsmetoder blev sammenlignet ved hjælp af kliniske test og spørgeskemaer, men også med bevægeanalyse fortaget på og i samarbejde med Institut for Idræt. Anden del af studiet var et laboratorie forsøg omhandlende de biomekaniske egenskaber af forskellige fiksations metoder brugt til at fastgøre sene-grafter i ACL kirurgi.

Projektet blev præsenteret som foredrag ved ESSKA Congres, Maj 2012 i Geneve og vandt en poster award ved SCMSS kongressen, 2010 i København.

Studiet/ansættelsen har været afbrudt fra 2012-2015 grundet sygdom.

Publikationsliste:

1. Bohn MB, Sorensen HF, Petersen MK, Soballe K, Lind M. "Rotational laxity after anatomical ACL reconstruction measured by 3-D motion analysis: a prospective randomized clinical trial comparing anatomic and nonanatomic ACL reconstruction", *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015 Dec; 23(12):3473-81.

2. Bohn MB, Petersen AK, Nielsen DB, Sørensen H, Lind M.
"Three-dimensional kinematic and kinetic analysis of knee rotational stability in ACL-deficient patients during walking",
J Exp Orthop. 2016;3(1):27.

3. Bohn MB, Vestergaard RF, Dalstra MF, Jakobsen BW, Soballe K, Lind M. "Mechanical stability of the femoral fixation for single- and double-bundle ACL reconstruction in an in vitro experimental", *Scand J Med Sci Sports.* 2013 Jun; 23(3):263-70.

Uddannelse

1993-2002 Medicin studie ved Århus universitet. Sideløbende hermed eliteidræts karriere. Forlængelsen af studiet støttet af Team Danmark.

Kontakt data

Marie Bagger Bohn
Fredensgårdsvej 17
8270 Højbjerg

Mobil: 40 95 40 32

e-mail: marie.bagger.bohn@clin.au.dk eller ccbmb@post.tele.dk

Curriculum Vitae

Signe Kierkegaard

Fødselsdag: 6. december 1987

E-mail: signkier@rm.dk eller sk@clin.au.dk

Telefon: +45 2490 1231



ANSÆTTELSE

- 2014 - Ph.d.-studerende, Hospitalsenheden Horsens, Ortopædkirurgisk Afd.
- 2016 – 2017 Barselsorlov
- 2013 - 2014 Faglig vejleder, Sundhedsvidenskabeligt fakultet, Syddansk Universitet, Odense
- 2012 - 2014 Forskningsassistent, Ortopædkirurgisk forskning, Aarhus Universitets Hospital, Aarhus
- 2009 – 2014 Aflaster for pige med handicap, Aarhus Kommune, Aarhus

UDDANNELSE

- 2012 - 2014 Kandidat i Fysioterapi (Cand. Scient.), Syddansk Universitet, Odense
- 2009 - 2012 Autoriseret fysioterapeut, VIA University College, Aarhus

PEER-REVIEWEDE PUBLIKATIONER

7. Mechlenburg I, **Kierkegaard S.** & Dalgas U. Impaired hip muscle strength in patients with symptomatic femoroacetabular impingement. *Journal of science and medicine in sport* 2017. Doi: 10.1016/j.jsams.2017.10.017. [published Online First: 2017/10/23]
6. Svane-Kristensen M, Jørgensen PB, Bogh SB, **Kierkegaard S.**, Mechlenburg I & Dalgas U: Acute and Chronic Effects of Early Progressive Resistance Training on Knee Pain and Knee Joint Effusion After Unicompartmental Knee Arthroplasty. Accepted *Acta Orthopaedica Belgica* June 2017
5. **Kierkegaard S.**, Mechlenburg I, Lund B, Soballe K & Dalgas U. Impaired hip muscle strength in patients with femoroacetabular impingement syndrome. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine* Australia 2017 doi: 10.1016/j.jsams.2017.05.008 [published Online First: 2017/06/10].
4. **Kierkegaard S.**, Langeskov-Christensen M, Lund B, Naal FD, Mechlenburg I, Dalgas U & Casartelli NC: Pain, activities of daily living and sport function at different time points after hip arthroscopy in patients with femoroacetabular impingement: a systematic review with meta-analysis. *British journal of sports medicine* 2017;51(7):572-79 doi: 10.1136/bjsports-2016-096618
3. Jørgensen PB, Bogh SB, **Kierkegaard S.**, Sørensen H, Odgaard A, Søballe K & Mechlenburg I: The efficacy of early initiated supervised progressive resistance training compared to unsupervised home-based exercise in patients with unicompartmental knee arthroplasty. A single-blinded randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2016 Mar 30. pii: 0269215516640035
2. **Kierkegaard S.**, Lund B, Dalgas U, Sørensen H, Søballe K & Mechlenburg I: The Horsens-Aarhus Femoro Acetabular Impingement (HAFI) cohort: outcome of arthroscopic treatment for femoro acetabular impingement - Protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open* 2015;5:e008952. doi:10.1136/bmjopen-2015-008952
1. **Kierkegaard S.**, Jørgensen PB, Dalgas U, Søballe K & Mechlenburg I: Pelvic movement strategies and leg extension power in patients with end-stage medial compartment knee osteoarthritis: A cross-sectional study.

PUBLIKATIONER UNDER REVIEW

Risberg MA, Ageberg E, Nilstad A, Lund B, Nordsletten L, Løken S, Ludvigsen T, **Kierkegaard S**, Carsen S, Kostogiannis I, Crossley K, Glyn-Jones S & Kemp JL: Study protocol, Arthroscopic surgical procedures versus sham surgery for patients with femoroacetabular impingement and/or labral tears. A double-blinded randomized, controlled trial (HIPARTI Study) and a prospective cohort study (HARP Study). Under review in JOSPT 2017

Bramming IB, **Kierkegaard S**, Lund B, Jakobsen SS & Mechlenburg I: High relative reliability and responsiveness of the forgotten joint score-12 in patients with femoroacetabular impingement undergoing hip arthroscopic treatment. A prospective survey-based study. Under review in Journal of Hip Preservation Surgery 2017

Mortensen L, Schultz J, Elsner A, Jakobsen SS, Søballe K, Jacobsen JS, **Kierkegaard S**, Dalgas U & Mechlenburg I: Progressive resistance training in patients with hip dysplasia – a feasibility study. Submitted to Clinical Rehabilitation 2017

PUBLICEREDE ABSTRACTS

Kierkegaard S, Langeskov-Christensen M, Lund B, Naal FD, Mechlenburg I, Dalgas U & Casartelli NC: Time course of patient reported outcomes after hip arthroscopic surgery for femoroacetabular impingement—a systematic review with meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*. April 2016. Volume 24, Supplement 1, Pages S513–S514 DOI: 10.1016/j.joca.2016.01.940

Kierkegaard S, Jørgensen PB, Søballe K & Mechlenburg I Pelvic movements are restored to reference values during stair climbing but not during stepping one year after uni-compartmental knee arthroplasty – A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage* April 2015 Volume 23, Supplement 2, Pages A111–A112 DOI: 10.1016/j.joca.2015.02.830

PRÆSENTATIONER VED KONFERENCER

- 2018 Oral præsentation ved ESSKA congress, maj 2018, Glasskov, Scotland
- 2018 Oral præsentation ved Danske Fysioterapeuters fagkongres, april 2018, Odense
- 2018 Oral præsentation ved Dansk Sports Medicinsk Kongres, februar 2018, København
- 2016 Oral ved Norsk Sports Medicinsk Konference, november 2016, Oslo, Norge
- 2016 To orale præsentationer ved Dansk Ortopædisk Selskabs Konference, oktober 2016, København
- 2016 Poster præsentation ved ESSKA Congress, maj 2016, Barcelona, Spanien
- 2016 Poster præsentation ved Verdenskonferencen for Artrose (OARSI), april 2016, Amsterdam, Holland
- 2016 Oral og poster præsentation ved PhD-day, Aarhus Universitet, januar 2016, Aarhus
- 2015 Oral præsentation ved Dansk Ortopædisk Selskabs Konference, oktober 2015, København.
- 2015 Poster præsentation ved Verdenskonferencen for Artrose (OARSI), maj 2015, Seattle, USA
- 2015 Oral og poster præsentation ved PhD-day, Aarhus Universitet, januar 2015, Aarhus
- 2014 Oral præsentation ved Dansk Ortopædisk Selskabs Konference, oktober 2014, København.
- 2014 Poster samt oral præsentation ved Dansk Ortopædisk Selskabs Konference, oktober 2014, København.

AWARDS

- 2015 Vinder af bedste poster præsentation ved Aarhus Universitets årlige Ph.d.-dag for præsentation med overskriften: *"The HAFAl-cohort: Outcome after arthroscopic treatment of patients in*

Horsens and Aarhus with Femoral Acetabular Impingement. Design of a prospective cohort study

FORSKNINGSRELATEREDE UDLANDSOPHOLD

- 2016 Forskningsophold ved Oslo Universitetshospital, Ulleval, Oslo, Norge
- 2015 To ugers forskningsophold, Schulthess Klinik, Zürich, Schweiz
- 2013 Fire ugers forskningsophold i bevægelsesanalyse, Atrium Medical Center, Heerlen, Holland

VEJLEDNING

- 2016 Vejleder for bachelorprojekt ved Bacheloruddannelsen i Idræt (T. Gemælke), Aarhus Universitet
- 2015 - 2016 Vejleder for et kandidatspeciale ved Sundhedsvidenskabelig kandidat (T.K. Hansen), Aarhus Universitet
- 2015 Vejleder for bachelorprojekt ved Fysioterapiuddannelsen i Aarhus, VIA
- 2015 - 2016 Vejleder for to kandidatspecialer ved Kandidat i Idræt (J. Schultz J. & A. Elsner, Aarhus Universitet)
- 2014 - 2016 Vejleder for et kandidatspeciale ved Kandidat i Fysioterapi (I.B. Bramming), Syddansk Universitet, Odense

INVITERET FOREDRAGSHOLDER

- 2015 "Objectively measured physical activity", Temadag, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet, Denmark
- 2013 "Forskning i Fysioterapi, tværfagligt- og internationalt samarbejde", Temadag i praksissektoren, Region Hovedstaden
- 2013 "Om Kandidatuddannelsen i Fysioterapi – indhold og karrieremuligheder", Karrieredag, VIAUC Aarhus

KURSER PÅ PHD-NIVEAU

Pædagogisk grundkursus, Scientific English, Repeated Measurements, GRADE, Preparation and critical reading of meta-analysis, Clinical and research applications of diagnostic imaging techniques: MR, PET, SPECT, CT and ultrasound, Logistic regression and survival analysis, Literature search in medical databases

TILLIDSHVERV OG ORGANISATORISK ARBEJDE

- 2015 - 2016 Medarrangør af Journal Clubs ved Forskningsenheden, Hospitalsenheden Horsens, Horsens
- 2014 Medlem af "Danske Fysioterapeuters Rådgivende Forum for Uddannelse", København
- 2013 - 2014 Medlem af studienævn, Kandidatuddannelsen i Fysioterapi, Syddansk Universitet, Odense
- 2012 - 2014 Medarrangør af Journal Clubs ved Ortopædkirurgisk forskning, Aarhus Universitetshospital, Aarhus

INTERNATIONALE SAMARBEJDSPARTNERE

- Nicola Casartelli, PhD Human Movement Research Lab, Schulthess Clinic, Zürich, Switzerland
- May Arna Risberg, PT, PhD Division of Orthopedic Surgery, Oslo University Hospital, Oslo, Norway
- Joanne Kemp, PT, PhD LaTrobe University, La Trobe Sport and Exercise Medicine Research Centre, School of Allied Health, Melbourne, Australia

Ansøgning om tildeling af forskningsmidler til yderligere udvikling og styrkelse af forskningen på
Fertilitetsklinikken, Regionshospitalet Horsens.

Periode 2018 – 2020.

Indholdsfortegnelse

- | | |
|--|-------|
| • Nye og igangværende projekter i Fertilitetsklinikken | p.2 |
| • Projektbeskrivelser bilagsoversigt | p.8 |
| • Tidsplan (samlet) | p. 9 |
| • Økonomi | p. 10 |
| | |
| • Bilag 1-9 (vedhæftet ansøgningen) | |

Forslag til nye forskningsprojekter i Fertilitetsklinikken, Horsens med henblik på fremtidssikring og at udvikle klinikken til en Universitetsklinik

Fertilitetsklinikken har en lang tradition for forskning og har en forskningsansvarlig overlæge (professor PhD Ulla Breth Knudsen (UBK)) og en projektsygeplejerske (Lisbeth Ohrt) ansat. Der er planer om at udvide antal projektsygeplejersker til to. Ud over UBK har professor PhD Erik Ernst (EE), H-Uddannelseslæge, PhD Bjørn Bay (BB) og Biolog, PhD Inge Errebo Agerholm (IEA) (orlov indtil 1/7-2018) vejlederopgaver og flere forskningsprojekter i gang/planlagt. Der er desuden flere PhD-studerende, medicinstuderende og yngre læger tilknyttet klinikken.

Forskningen foregår og forventes at blive yderligere udbygget indenfor 3 hovedområder:

- Grundforskning
- Registerforskning
- Psykosocial/kvalitativ forskning.

Dette med henblik på at ruste klinikken til at kandidere til en Universitetsklinik og være på forkant med udviklingen indenfor specialet. Klinikken vil således rumme alle former for forskningsmodaliteter, og der vil fokuseres på at inddrage yngre kandidater i forskningen, så der er basis for rekruttering og fastholdelse. Rekrutteringen og fastholdelsen understøttes også via tætte samarbejder nationalt og internationalt på flere af projekterne (se nedenfor).

For at blive en Universitetsafdeling skal der desuden være et stærkt undervisningsfundament, og allerede i dag undervises studerende i afdelingen og på Universitetet (EE, UBK), ligesom den Nationale uddannelse af kommende speciallæger indenfor faget er i fokus, idet UBK er Kursusleder og underviser.

Såfremt Horsens bliver en Universitetsklinik vil vi have gode muligheder for at kunne ansøge om de Højtspecialiserede funktioner indenfor Reproduktion. Det drejer sig om ægsortering (Præimplantations genetisk diagnostik, PGD), cryopreservering af ovarievæv, andrologi og behandling af HIV og Hepatitis-patienter, som ønsker fertilitetsbehandling.

Horsens besidder stor erfaring i PGD i fht rådgivning og behandling af patienterne, da både UBK og EE har været centrale i denne behandling og har stadig et tæt samarbejde med Klinisk Genetisk afdeling, Aarhus Universitetshospital. Ligeledes behersker laboratoriet teknikken til at udtage celler og håndtere disse korrekt i fht PGD. Afdelingen har forsket og der pågår forskning indenfor området (se projektbeskrivelse 4), hvilket er en forudsætning for at kunne ansøge om højtspecialiserede områder.

Ligeledes indenfor cryopreservering af ovarievæv besidder afdelingen en af Danmarks største kliniske eksperter EE, som har kæmpe erfaring og har forsket indenfor dette igennem talrige år. Der foregår stadig mange projekter og nye tiltag indenfor dette område (se projektbeskrivelsesbilag 9). Både EE, UBK og de seneste par år har mange af de andre fertilitetslæger også stor erfaring med efterfølgende fertilitetsbehandling af denne gruppe patienter - ofte efter autotransplantation (tilbagelægning af eget ovarievæv).

Ligeledes indenfor andrologien har EE varetaget dette subspeciale på højtspecialiseret niveau tidligere (på AUH) og har bred forskning indenfor området. Dette bevirker at afdelingen også her har rigtig gode

forudsætninger for at kunne varetage dette højt specialiserede område, idet vi har specialisten EE på afdelingen og H-uddannelseslæge Bjørn Bay, som har ønske om en subspecialisering indenfor området, hvorved oplæringen kan ske via supervision i hverdagen i relation til patienterne. Også på dette område har afdelingen en stor forskningsbaggrund og mange nye spændende projekter er på vej indenfor området (se projektbeskrivelse 2, 7 og 8).

Både UBK og EE har også mange års erfaring i fht udredning og behandling af patienter, som er HIV eller Hepatitis-positive i relation til at de ønsker fertilitetsbehandling. Laboratoriet på Aarhus Universitetshospital var dog ikke udbygget til at kunne håndtere selve laboratoriedelen, men der var et forbilledligt samarbejde med de klinikker, som havde laboratoriekapacitet til håndtering af disse patienter (under 10 patienter om året). Organisering og ledelse af en kommende Universitetsklinik vil blive håndteret i samarbejde med relevante parter.

Grundforskning

1. The thyroid function during fertility treatment – PLANLÆGGES

Samarbejdspartnere: Forskere på Aarhus Universitet og Aarhus Universitetshospital.

Grundforskningsprojektet "The thyroid function during fertility treatment" vil være yderste central i forståelse af de bagvedliggende mekanismer, som influerer flere fysiologiske betydningsfulde hormonelle akser i kroppen, som vil være ekstra påvirkede under en fertilitetsbehandling.

Thyroideahormonerne ser ud til at påvirke både sandsynligheden for opnåelse af graviditet, den spontane abortrate og risiko for komplikationer under en graviditet. Ligeledes kan børn af kvinder med hypothyroidisme være påvirket bl.a. i form af nedsat IQ. Derfor vil afklaring af disse hormoners indflydelse på fertilitetsbehandlingen være helt essentiel i fht. hvornår skal der substitueres og opfølgning på kvinder i risiko for at være hypo- eller hyperthyroide.

Dette forskningsprojekt vil undersøge hvilke genetiske påvirkninger thyroidea-hormonerne har, og der er derfor behov for anskaffelse af en ny laser, så biopsier fra embryoner lettere kan udtages. Dette vil dels i forskningsøjemed give adgang til ny viden indenfor gen-området som er i hastig udvikling, samt give klinikken en baggrund i fht at kunne tilbyde denne teknik mere generelt i fremtiden.

Flere og flere sygdomme har en genetisk baggrund og viden indenfor hvilke genmutationer der kan ses ved forskellige sygdomme, fysiologiske processer og ydre påvirkninger er derfor helt centrale. I fremtiden forventes at flere par i behandling vil blive tilbudt genetisk udredning af embryonets levedygtighed og evt. genetiske forandringer, som kan påvirke livskvaliteten. Dette sker allerede i dag internationalt og flere private klinikker i Danmark tilbyder dette mod betaling. Ud fra et cost effective synspunkt for den enkelte kvinde/parret/samfundet, når undersøgelserne blive billigere, vil tid til opnåelse af levedygtig rask graviditet være en stor fordel for alle. Dette vil også medføre at ægsortering (PGD) vil kunne blive udført flere steder end det gør i dag (Aalborg, Rigshospitalet).

2. Undersøgelse af Aroniabærs effekt på oxidativ stress, kolesteroler, blodtryk og sædkvalitet – I GANG/PLANLÆGGES

Samarbejdspartnere: Forskere på Syddansk Universitet, Aarhus Universitet og private firmaer.

Aroniabær har en oxidativ effekt på kroppen og ser ud til i mindre studier at have en gavnlig effekt på inflammation, blodtryk og hyperkolesterolæmi. Projektet er et dobbeltblindet, krydsover RCT, som vil undersøge effekten af Aroniabær på hhv sædkvalitet, kolesteroler og blodtryk hos mænd.

3. Mekanismer bag tidlig ovariealdring – I GANG

Samarbejdspartnere: Forskere på Aalborg Universitetshospital og Aarhus Universitet.

Æggestokkene ældes gennem livet, og herved falder antal af æg i æggestokkene og frugtbarheden. Hos nogle kvinder indsætter denne ældning tidligere, så overgangsalderen kan indtræde måske mere end 10 år før end andre. Baggrunden for hvorfor denne aldring er indtrådt er uafklaret, ligesom man ikke ved om kvaliteten af de æg, som en sådan kvinde har, svarer til hendes alder, eller om de vil være ældre og derved oftest af dårligere kvalitet. Dette projekt er vigtigt både for at finde årsagen til den tidligere ovariealdring, med henblik på rådgivning i forhold til sandsynlighed for graviditet, samt også i fht forebyggelse af senfølger for kvinden.

4. Frekvensen af cøliaki hos kvinder og mænd i fertilitetsbehandling – I GANG

Samarbejdspartnere: Forskere på Aarhus Universitet og Skive fertilitetsklinik.

Projektet udgår fra Medicinsk afdeling, Horsens med deltagelse af patienter fra fertilitetsklinikken, Horsens og Skive. Dataindsamlingen er lige afsluttet og data bearbejdes nu af PhD-studerende Louise Grohde.

5. Øger endometriebiopsi sandsynligheden for graviditet? – I GANG

Samarbejdspartnere: Forskere på Aarhus Universitetshospital og Aarhus Universitet.

Kan en endometriebiopsi i cyklus forud for fertilitetsbehandling øge sandsynligheden for graviditet ved næste stimulation? De sidste patienter er ved at være igennem det randomiserede projekt og PhD-studerende Mia S. Olesen analyserer data.

6. Embryologiske forskningsprojekter, herunder stamcelleforskning – I GANG/PLANLÆGGES

Samarbejdspartnere: Forskere på Aarhus Universitet, Rigshospitalet, Lunds Universitet og London University.

En epigenetisk påvirkning i tidlig embryologisk stadie vil kunne være sygdomsdisponerende i voksenlivet. Adgangen til humant embryonalt og føtalt væv udgør en unik mulighed for at undersøge hvorledes miljømæssige ændringer påvirker human epigenetik. Flere studier om genetiske påvirkninger kan influere udvikling af neurologisk og/eller psykisk sygdom er i gang/planlægges. Desuden giver adgang til føtalt væv mulighed for at undersøge udviklingen af bl.a. embryonale cardiomyocytstamceller.

Registerforskning

Med nye og stadig mere avancerede teknikker indenfor fertilitetsbehandling er der behov kontinuerlig vurdering af sikkerheden bag forskellige teknikker. Indenfor registerforskning er der således planlagt opfølgning af hvorledes fertilitetsbehandling evt. kan påvirke behandlede kvinder samt de børn, der fødes efter de forskellige fertilitetsbehandlingsteknikker (insemination, frisk stimulationsbehandling ved IVF, frysebehandling, Ægsortering (Præimplantations genetisk diagnostik (PGD)) mm.

7. Opfølgning af børn født efter ægsortering – I GANG/PLANLÆGGES

Samarbejdspartnere: Forskere på Aalborg Universitetshospital og Herlev Hospital.

Præimplantations Genetisk Diagnostik er en avanceret fertilitetsbehandling der omfatter en celleprøve udtaget fra det befrugtede æg på 8-celle stadiet eller trophectom-biopsi for at undgå arvelige sygdomme hos forældrene. Teknikken er forholdsvis ny og repræsenterer en unik mulighed for forældre med arvelige sygdomme der ønsker et barn uden samme sygdom uden de skal gennemgå en naturlig undfangelse hvor fosteret først kan undersøges ved moderkageprøve i uge 12 med behov for afslutning af graviditeten hvis fosteret viser sig at have arvet sygdommen. Desværre er der ikke lavet større videnskabelige studier der viser om ægsortering kan have konsekvenser for barnet. Vi har publiceret et studie på udfaldsmål i og omkring graviditeten og hos de nyfødte. Vi planlægger et lang-tids studie med neurokognitiv opfølgning på disse børn.

8. Betydning af livsstilfaktorer hos par eller enlige i fertilitetsbehandling – I GANG

Samarbejdspartnere: Forskere på Aalborg Universitetshospital, Aarhus Universitet og Herlev Hospital.

Rygning og til dels alkohol nedsætter frugtbarheden. Endvidere har flere studier vist at rygning under aktuel fertilitetsbehandling reducerer graviditetschancen. Derimod mangler der studier på betydningen af lavt til moderat alkoholforbrug under fertilitetsbehandling samt betydningen af andre nikotinprodukter. Bjørn Bay er vejleder på et igangværende ph.d. projekt der belyser disse problemstillinger.

9. Vækst hos børn og unge voksne født efter fertilitetsbehandling – I GANG/PLANLÆGGES

Samarbejdspartnere: Forskere på Aalborg Universitet, Aarhus Universitet og Herlev Hospital.

Vi ved at børn født efter fertilitetsbehandling fødes med en lavere fødselsvægt. Hvorvidt denne lavere fødselsvægt fortsat gør sig gældende senere i barndom og ungdomsår er fortsat uvist. Flere studier har vist at fødselsvægt såvel som tidlig spurt-vækst kan øge risikoen for metaboliske –og hjertekarsygdomme senere i livet. Derfor er det vigtigt at afklare hvorledes vækstmønstret er hos børn født efter fertilitetsbehandling. Bjørn Bay er ved at færdiggøre såvel et kohorte-studie samt en meta-analyse af tidligere publicerede studier. Herudover planlægges yderligere et national register-studie på vækstdata fra den danske børnedatabase.

10. Vækst og psykologisk udvikling af børn født efter nedfrysning som embryo – I GANG/PLANLÆGGES

Samarbejdspartnere: Forskere på Cambridge University, Regionshospital Horsens, Aarhus Universitet og Herlev Hospital.

Flere studier har vist at de obstetriske og perinatale risici forbundet med fertilitetsbehandling primært er relateret til "friske" cykli og i mindre grad efter anvendelse af optøede embryoer hvor kvinden ikke i samme grad er stimuleret med høje koncentrationer af kvindelige kønshormoner. Vi undersøger aktuelt vækst mål hos børn født efter reagensglasbehandling i Danmark. Herudover planlægger vi en international undersøgelse sammen med forskere fra England der skal undersøge disse børns udvikling i barndommen.

11. Igangsætning af gravide efter fertilitetsbehandling - IGANG

Samarbejdspartnere: Forskere på Aarhus Universitet, Aarhus Universitetshospital og Herlev Hospital.

Sammenlignet med spontant undfanget singletons børn har IVF undfanget singletons en signifikant højere risiko for dårligere perinatalt outcome som præterm fødsel, perinatal mortalitet, IUGR, lav fødselsvægt (< 2500g) og meget lav fødselsvægt (< 1500g). En del litteratur anbefaler intensiveret overvågning af IVF gravide grundet den øgede risiko for især IUGR samt information til IVF patienter om den øgede risiko for dårligere perinatal outcome. Ved singleton IVF/ICSI graviditet kan man overveje at sætte i gang tidligere end normalt grundet den øgede perinatale mortalitet sammenlignet med spontant undfanget singleton. Det vides dog ikke om den øgede perinatale mortalitet også ses ved høj gestationsalder. Vi undersøger om det er sikkert at afvente det naturlige forløb for obstetrisk raske, ikke-overvægtige IVF singleton gravide under 40 år. Herunder hvad risikoen er for post-term obstetriske og neonatale komplikationer sammenlignet med gravide med spontant opnået graviditet. Yderligere undersøger vi om de ikke-igangsatte raske singleton IVF gravide har en øget risiko for obstetriske eller neonatale komplikationer sammenlignet med igangsatte når der tages højde for gestationsalderen.

12. Horsens-fertilitetskohorte - PLANLÆGGES

Samarbejdspartnere: Forskere på Aarhus Universitet, "Tværsporet" og Horsens Regionshospital.

En helt **unik Horsens fertilitetskohorte** er under planlægning, idet der efter særlig tilladelse er sket en samkøring af medicinske data og sociale data. Man kan ikke på individniveau identificere den enkelte, men kan følge hvorledes det går med patienter som henvises til fertilitetsbehandling. Dette er en enestående mulighed Horsens har, da det er det eneste sted i Danmark og internationalt at dette kan komme i stand. Derfor er det også et projekt vi ønsker at initiere snarest. Med disse data kan man forhåbentlig skabe mere viden om hvad der påvirker fertiliteten og hvordan vi kan optimere patient- og efterfølgende graviditetsforløb til gavn for den enkelte borger og samfundet.

Ud fra et psykosocialt perspektiv er fertilitetsbehandling en belastning for den enkelte kvinde, mand og for parret. Den enkelte kan opleve et ekstra hårdt pres, både grundet hormonpåvirkningen, men også grundet at mange oplever dårligere søvnkvalitet - både kvinder og mænd under fertilitetsbehandlingen. Derfor vil der i de kommende år, gennem et allerede etableret samarbejde mellem fertilitetsklinikken og Psykologisk institut, Aarhus Universitet fokuseres på at styrke samarbejdet yderligere omkring hvordan man kan støtte den enkelte fx gennem tiltag som kan bedre kvaliteten af søvn, samt gennem forskning indenfor mænd i fertilitetsbehandling, idet disse har været oversete. Viden på disse områder i en dansk kontekst kan være med til at danne en platform for at inddrage patienten i en mere fælles beslutningstagningsproces og øget patient-centrerethed – et kerneområde for det danske sundhedsvæsen.

13. Fertilitetsbehandling og søvnkvalitet - I GANG/Planlægges

Samarbejdspartnere: Forskere på Aarhus Universitet.

Adjunkt Y. Frederiksen, U.B.Knudsen og stud.med. M. Jensen er sammen ved at analysere data fra studie om søvn hos par i fertilitetsbehandling mhp publicering. Der planlægges forskning indenfor nye interventioner mhp bedring af søvnkvaliteten.

14. Sæddeponering hos mænd med c. testis – I GANG/PLANLÆGGES

Samarbejdspartnere: Forskere på Aarhus Universitet og Aarhus Universitetshospital.

Indenfor det psyko-sociale område ønskes undersøgt hvorledes mænd som henvises til sæddeponering i forbindelse med kræftbehandling påvirkes af denne mulighed, hvordan opleves dette, hvordan kan vi understøtte mændene i denne svære tid, og hvorledes går det på sigt? Horsens er det eneste sted i Vestdanmark hvor sæddeponering tilbydes, hvorfor dette projekt har høj prioritet. Projektet vil også have fokus på at optimere patientforløbet fra onkologisk- eller urologisk afdeling til os og på sigt at patienten/parret måske kommer til fertilitetsklinikken til behandling med det deponerede sæd. Gennem det allerede etablerede samarbejde mellem fertilitetsklinikken og Psykologisk institut, Aarhus Universitet vil der de kommende år fokuseres på at styrke samarbejdet mellem forskellige hospitalsafdelinger i Region Midt, omkring psykosociale aspekter for testiscancer patienter, der deponere sæd på fertilitetsklinikken

15. Mænd og fertilitetsbehandling – PLANLÆGGES

Samarbejdspartnere: Forskere på Aarhus Universitet, Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet.

Viden om mænds oplevelse af at være en del af et fertilitetsbehandlingsforløb er sparsomt undersøgt. Vi planlægger derfor et forskningsprojekt som undersøger hvordan mænd generelt i fertilitetsbehandling oplever dette, med henblik på at understøtte deres forløb.

Projektbeskrivelser (findes i Bilag, som er medsendt ansøgningen)

I parentes står forkortelsen for projektet, som anvendes i efterfølgende "Tidsplan" og "Økonomi-oversigt". Hovedansvarlig i klinikken står ud for hvert projekt.

1. The thyroid function during fertility treatment (Thy) (U. B. Knudsen)
2. Undersøgelse af Aroniabærs effekt på oxidativ stress, cholesteroler, blodtryk og sædkvalitet (Aronia) (U. B. Knudsen)
3. Igangsættelse af fødsel efter IVF: International praksis, rationale og risikovurdering (ART PPMed) (B.Bay)
4. Follow-up of Danish children Born after pre-implantation genetic diagnosis (PGD) (B. Bay)
5. Fertility treatment and parental subfertility: Growth, health and cognitive development into adulthood (ART Growth) (B. Bay)
6. Horsens-kohorten (HorsK) (B. Bay, U. B. Knudsen)
7. Sæddeponering hos mænd med testiscancer. (Sæddep) (U. B. Knudsen)
8. Mænds opfattelse af fertilitetsbehandling (ART Mænd) (U.B.Knudsen)
9. Oversigt over embryologiske forskningsprojekter, herunder stamcelleforskning (E.Ernst)

Tidsplan

2018	Jan	feb	Marts	April	Maj	Juni	Juli	Aug	Sept	Okt	Nov	Dec
Aronia (2)												
Thy (1)												
HorsK (6)												
Sæddep (7)												
ART Mænd (8)												
ART Growth (5)												
ART PPMed (3)												
PGD (4)												
Fresh vs Freeze												

2019	Jan	feb	Marts	April	Maj	Juni	Juli	Aug	Sept	Okt	Nov	Dec
Aronia												
Thy												
HorsK												
Sæddep												
ART Mænd												
ART Growth												
PGD												
Fresh vs Freeze												

2020	Jan	feb	Marts	April	Maj	Juni	Juli	Aug	Sept	Okt	Nov	Dec
Aronia												
Thy												
HorsK												
Sæddep												
ART Mænd												
ART Growth												
Fresh vs Freeze												

Mørkeblå markering viser ansøgte projektmidler fra RM.

Økonomi.

Søges fra puljen til styrkelse af forskning og udvikling på regionshospitalerne

År	Post	DKK	Detaljer
2018	PhD-løn. til Thy-projekt (Bilag 2)	183.000	PhD studerende, start 1. august 2018
	ART Growth (Bilag 5)	50.000	Forskningsårsstuderende start 1. August 2018
	PhD-løn til Sæddeponeringsprojekt (Bilag 7)	36.600	PhD studerende, start 1. december 2018
2019	PhD-løn til Thy-projekt (Bilag 2)	440.000	PhD studerende
	PhD-løn til Sæddeponeringsprojekt (Bilag 7)	440.000	PhD studerende
2020	PhD-løn til Thy-projekt (Bilag 1)	200.000	PhD studerende
	PhD-løn til Sæddeponeringsprojekt (Bilag 7)	150.000	PhD studerende

Søges fra anden side

År	Post	DKK	Detaljer
2018	ART Growth (Bilag 5)	25.000	Dataudtræk
	ART Growth (Bilag 5)	15.000	Forskningsårsstuderende
	PhD-løn til Horsens-kohorte (Bilag 6)	170.000	PhD studerende, start 1. august 2018
	PGD projekt (Bilag4)	15.000	IT udstyr og statistik software
	ART PP.med (Bilag3)	15.000	Præsentation NFOG juni 2018 (Afdeling)
	PhD-løn ART Fresh vs Frozen	170.000	PhD studerende, start 1. august 2018
	Indkøb af laser Saturn 5 (Origio)	250.000	Til biopsitagning
	Indkøb af -80°C fryser	80.000	Til forskningsprøver
2019	PhD-løn til Horsens-kohorte (Bilag 6)	408.000	PhD studerende
	PGD projekt (bilag 4)	29.056	Publikationer open access (14.056), præsentation kongres (15.000)
	ART Growth (Bilag 5)	65.000	Forskningsårsstuderende
	PhD-løn ART Fresh vs Frozen	408.000	PhD studerende
	Forskningsårsstuderende løn (Mænds oplevelse af fertilitetsbeh, Bilag 8)	65.000	Start 1. august 2019
	Mænds oplevelse af fertilitetsbeh.(Bilag 8)	15.000	Udvikling af materiale
2020	PhD-løn til Thy-projekt (Bilag 1)	184.000	PhD studerende
	PhD-løn til Horsens-kohorte (Bilag 6)	408.000	PhD studerende
	PhD-løn ART Fresh vs Frozen	408.000	PhD studerende
	PhD-løn til Sæddeponeringsprojekt (Bilag 7)	290.000	PhD studerende
	Forskningsårsstuderende løn (Mænds oplevelse af fertilitetsbeh, Bilag 8)	65.000	

Haves fra anden side

År	Post	DKK	Detaljer
2018	Løn til andet personale	0	
2018	Løn til PhD-stud.	40.000	Indtil 28/2-2018.
2018	Løn til post doc Bjørn Bay	127.650	Fra Region Midtjyllands Sundhedsvidenskabelige Forskningsfond
2019	Løn til post doc Bjørn Bay	21.275	Fra Region Midtjyllands Sundhedsvidenskabelige Forskningsfond
2018-2019	PGD projekt	200.000	Fra Augustinus Fonden mhp spørgeskemaer, dataudtræk, porto og indtastning
2019-2020	Genexpressionsundersøgelser, Thyroideaprojektet (Bilag 1)	360.000	

Overblik

År	Søges fra forskning og udvikling på regionshospitalerne	Søges anden side	Haves fra arbejde	Haves anden side	Total budget	År
2018	269.600	740.000	15.000	227.650	1.252.250	1
2019	880.000	990.056		481.275	2.351.331	2
2020	350.000	1.355.000			1.705.000	3
						4
						5

BILAG 1

Project title:

The thyroid function during fertility treatment (Assisted reproductive technology (ART)).

Protokol by: Ulla Breth Knudsen, Professor, Consultant, PhD.

Background

Thyroid hormone (TH) regulates many physiological processes that differ between tissues, developmental stages and in response to specific environmental cues. Therefore, TH can play different signalling roles depending on the physiological contexts (Little AG, 2016). Furthermore, there is overlapping of nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids (Hammes & Davids, 2015), giving a chance/risk of TH influencing both directly or indirectly on the physiology of pregnancy.

Thyroid disorders are common in women of the reproductive age with different reported incidence depending on the population. Around 4% of Danish women are affected by thyroid disease (Andersen et al, 2016). Several have found that thyroid disorders have been associated with infertility (Abalovich et al, 2002; Krassas et al, 2010) and lower pregnancy rates both spontaneous and after fertility treatment ((Karakosta et al 2012; Brusnelli et al, 2016; Karim et al, 2017). Furthermore, pregnancy complications seem to be increased if the woman is hypothyroid prior to conception (Chen et al, 2017), and the thyroid dysfunction might influence the child's neurological development, risk of seizure and IQ (Haddow et al, 1999; Andersen et al, 2015).

Positive thyroperoxidase antibodies (TPOab) have been reported to increase the risk of early spontaneous abortion (Chen & Hu, 2011; Thangaratinam et al., 2011; Seungdamrong et al., 2017), whereas others have not found any influence on the pregnancy rate (Reh et al, 2010; Łukaszuk et al, 2015; Leiva1 et al, 2017).

Some of the conflicting results have been due to which hormones have been measured, different hormone level cut off, and whether TPO-Ab was measured or not in the population (Gingold et al, 2016; Abdul Karim et al, 2017). The mechanism behind association between the thyroid hormones and pregnancy outcome is unknown, but thyroxin (T4) is pivotal for a proper placentation and fetal development (Soldin et al, 2004).

Women having to go through controlled ovarian hyperstimulation (COH) in relation to Assisted reproductive technology (ART) will have an increased strain on the thyroid function compared to women, who obtain pregnancy by natural conception. Therefore, women in ART could be more vulnerable and be in need of extra attention in relation to their thyroid status.

However, when to screen and treat a woman in relation to the thyroid function is still in for discussion (USA Guideline, Alexander et al, 2017; Dansk Endokrinologisk Selskabs Guidelines NBV, 2015)

The main objectives of the project are:

1. To investigate the development of the oocyte/embryo in relation to the thyroid status during fertility treatment with focus on the genetic/epigenetic changes.
2. To investigate the development of the endometrium in relation to the thyroid status during fertility treatment with focus on the genetic/epigenetic changes.

Material and methods

Design

Longitudinal study of a cohort of infertile women referred to Horsens Regional Fertility Clinic.

Inclusion Criteria:

Infertile women: > 1 year of regular unprotected intercourse without evidence of pregnancy.

1. IVF

Normal uterus by 2D/3D ultrasound scan and/or hysteroscopy

< 38 years old

Exclusion Criteria:

Hydrosalpinx

Recurrent pregnancy loss (≥ 2 pregnancies biochemical / clinical)

Method

Longitudinal blood sampling

Endometrial Receptivity Array analysis of endometrial aspiration.

Trophectoderm biopsies will be obtained and global gene expression will be carried out

Primary Outcome Measures:

- Early pregnancy loss rate (EPL) in relation to thyroid function
- Live birth rate in relation to thyroid function

Secondary Outcome Measures:

- Cycle outcome (No oocytes, cancelation etc)
- Embryo quality/development
- Evaluation of the receptivity of the endometrium
- Endometrial gene expression
- Trophectoderm gene expression

Research plan

Application for a PhD-student starting on the project by August 2018-21. The cohort will be collected consecutive during the first year. The genetic analysis will be done in collaboration with associated professor, PhD K.Lykke-Hartman, Aarhus University.

Main supervisor: Ulla Breth Knudsen, Professor, Consultant, PhD, Fertility Clinic, Regionshospitalet Horsens & Aarhus University

Ethics

The study will be approved by the Danish Data Protection Agency and The Danish Patient Safety Authority, (previously the Danish Health and Medicines Authority, entity for inspection and patient safety).

Perspectives

The results of these studies will add considerably new knowledge to the influence of the thyroid function on the development of the blastocyst and endometrium. The found genetic and epigenetic changes in relation to the thyroid function can be addressed and will give important insight in to the pathophysiology of hypo/hyperthyroidism. As thyroid dysfunction is quite common and affects 4% of the Danish fertile population the new knowledge will assist in our understanding of the causality of the observed changes, and hopefully support the clinical decisions on how to handle women with thyroid dysfunction during ART and therefore hopefully in the future increase the success rate of fertility treatment.

Referencer

Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Maternal thyroid disease in the Danish National Birth Cohort: prevalence and risk factors. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(2): 203-12.

Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Foetal programming by maternal thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83(6): 751-8.

Little AG. A review of the peripheral levels of regulation by thyroid hormone. *J Comp Physiol B.* 2016; 186(6).

Chen S, Zhou X, Zhu H, Yang H, Gong F, Wang L, et al. Preconception TSH and pregnancy outcomes: a population-based cohort study in 184 611 women. *Clinical Endocrinology.* 2017;86(6):816-24.

Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine reviews.* 2010;31(5):702-55.

Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ (Clinical research ed).* 2011;342:d2616.

Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update.* 2016;22(6):775-90.

Tan S, Dieterle S, Pechlavanis S, Janssen OE, Fuhrer D. Thyroid autoantibodies per se do not impair intracytoplasmic sperm injection outcome in euthyroid healthy women. *European journal of endocrinology.* 2014;170(4):495-500.

Poppe K, Glinioer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2002;12(11):997-1001.

Soldin OP1, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid.* 2004 Dec;14(12):1084-90.

Lukaszuk K, Kunicki M, Kulwikowska P, Liss J, Pastuszek E, Jaszczolt M, et al. The impact of the presence of antithyroid antibodies on pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection-ICSI and embryo transfer in women with normal thyreotropine levels. *Journal of endocrinological investigation*. 2015;38(12):1335-43.

Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(3):315-89.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *The New England journal of medicine*. 1999;341(8):549-55.

Gingold JA, Zafman K, Rodriguez-Purata J, Whitehouse MC, Lee JA, Sandler B, et al. Do elevated TSH levels predict early pregnancy loss in ART patients? *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2016;32(12):973-6.

Seungdamrong et al. Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women. *Fertility and Sterility*, 2017; 108 (5).

Hammes & Davids. Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids. *Best Pract Res Clin Endocrinol Meta* 2015; 29(4); 581-93.

Abulovich et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;1263-68.

Krassas GE, Poppe K, Glinioer D.
Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):702-55.

Leiva1 P, Schwarze1 JE, Vasquez P, Ortega C, Villa S, Crosby J, Balmaceda J, Pommer R. There is no association between the presence of anti-thyroid antibodies and increased reproductive loss in pregnant women after ART: a systematic review and meta-analysis . *JBRA Assisted Reproduction* 2017;21(4):361-365.

Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:513-9.

Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: metaanalysis of evidence. *BMJ*. 2011;342:d2616.

Dansk Endokrinologisk Selskabs NBH (National behandlingsvejledning) 2015. www.endocrinology.dk

BILAG 2

Anmeldelsesnr. 54593 sagsID nr. S-20160128 December 2016

Undersøgelse af aroniabærs effekt på oxidativt stress, kolesterol, blodtryk og sædkvalitet

Formål

Vi ønsker at undersøge den sundhedsfremmende effekt af en fødevareingrediens baseret på pressede, frysetørrede aroniabær. Konkret ønsker vi at undersøge blodprøver og sædprøver med henblik på at kvantificere kroppens egen evne til at neutralisere frie iltradikaler samt skader forårsaget af frie iltradikaler. Aroniabær har et højt indhold af polyphenoler, som kan stimulere fase II enzymaktivitet i kroppen og evt. virke som direkte antioxidanter. Det formodes, at disse polyphenoler vil kunne bidrage til at modvirke oxidativt stress i kroppen ved at uskadeliggøre en betragtelig del af de frie iltradikaler, som uundgåeligt fremkommer i kroppen, og som kan have skadelig effekt på cellerne. Vi ønsker derfor at undersøge effekten af indtagelse af aroniabær på markører for oxidativt stress og antioxidantkapacitet i serum, herunder aktivitet af antioxidant fase II enzymer. Herudover undersøges effekten af aronia-indtagelse på kolesterolniveau, blodtryk samt DNA-integritet i sædceller. Da sædcelleproduktionen er særlig følsom over for oxidativt stress, er netop kvaliteten af sæd en god indikator for niveauet af oxidative stress-agenter.

Projektansvarlige

Ulla Breth Knudsen, professor, fagligansvarlig funktionsleder, overlæge, ph.d., Fertilitetsklinikken, Hospitalsenheden Horsens.

Jens Fedder, Forskningsleder, professor, specialeansvarlig overlæge, ph.d., Klinisk Institut, Syddansk Universitet og Center for Andrologi & Fertilitetsklinikken, Odense Universitetshospital

Øvrige projektdeltagere

Henrik Byrial Jakobsen, CEO, ph.d., Byrial ApS

Ina Giversen, forskningsassistent, ph.d., Byrial ApS

Lars Porskjær Christensen, professor, ph.d., Institut for Kemi-, Bio- og Miljøteknologi, Syddansk Universitet

Maja Døvling Kaspersen Fedder, forskningsassistent, ph.d., Klinisk Institut, Syddansk Universitet og Forskningsenheden, Hospitalsenheden Horsens

Preben Christensen, CEO, ph.d., SPZ Lab A/S

Tina Arentzen Bjerre, ledende bioanalytiker, Centrallaboratoriet, Hospitalsenheden Horsens

Finansiering

Projektet er initieret af Byrial ApS, som ejer rettighederne til aroniapræparatet. Byrial dyrker aronia, forsker i deres indholdsstoffer og sælger juice og tørrede produkter baseret på aroniabær. Det kliniske forsøg er en del af projektet "Sundhedsfremmende fødevareingrediens fra aroniapresserest med klinisk dokumenteret effekt (SUND)", som omfatter projektdeltagerne Byrial ApS, Forskningsenheden, Hospitalsenheden Horsens, Klinisk Institut samt Institut for Kemi-, Bio- og Miljøteknologi på Syddansk Universitet (SDU), Chr. Hansen A/S og Almega A/S. Projektets samlede budget er på 4.338.012 kr. Heraf modtager projektet 3.222.485 kr. i finansiell støtte fra NaturErhvervstyrelsens Grønt Udviklings- og DemonstrationsProgram (GUDP).

Baggrund

Oxidativt stress er en ubalance i kroppen, som opstår, når der dannes flere frie radikaler end kroppens antioxidative forsvar kan håndtere. Oxidativt stress er således naturligt forekommende, men kan være forøget som følge af rygning, for stort alkoholindtag, betændelsestilstande, overdreven motion, sygdomme og genetiske årsager (Potts et al. 1999, Hammoud et al. 2008, Tremellen 2008). Tilstanden forårsager skader på kroppens celler, hvilket kan måles vha. forskellige markører i blod og sæd samt aflæses på sædkvaliteten i form af skader på sædcellernes cellemembran og påvirkning af DNA-integritet (Aitken et al. 1998). I modsætning til kroppens andre celler har sædceller ikke mekanismer til at reparere disse skader på cellulære strukturer, herunder DNA. Sammenlignet med andre celler i kroppen er sædceller derfor en mere følsom markør for oxidativt stress i kroppen (Baumgartner et al. 2012).

Blandt bærafgrøder som dyrkes i Danmark er aronia (*Aronia* spp.) den afgrøde, som har det højeste indhold af antocyaniner og andre polyphenoler med et niveau, som ligger 3 -5 gange højere end blåbær (Zheng and Wang 2003). Polyphenolers sundhedsfremmende effekter er primært knyttet til deres rolle som indirekte

antioxidanter, idet de er i stand til at aktivere fase II enzymer, herunder glutathion S-transferase, quinon oxidoreduktase-1 og hemoxygenase-1, og dermed kroppens eget antioxidantforsvar (Christensen & Christensen 2013). Dette kan forklare polyphenolers effekt mod oxidativt stress og deres forebyggende effekt på ubalancer i hjerte-kar-systemet og dermed på udviklingen af hjerte-kar-sygdomme (Khurana et al., 2013). Et klinisk studie støtter hypotesen, at aronia indvirker positivt på sædkvaliteten (Pawlowicz et al. 2001). Blodtrykssænkende effekt af aroniajuice og –ekstrakt er målt i flere kliniske forsøg på forskellige patientgrupper (Broncel et al. 2010; Simeonov et al. 2002; Skoczyńska et al. 2007). Ligeledes er aroniapræparaters effekt på niveauet af total kolesterol eller oxideret LDL-kolesterol undersøgt i kliniske studier (Duchnowicz et al. 2012; Pawlowicz et al. 2000; Simeonov et al. 2002), og resultaterne peger éntydigt på, at aronia har gunstig effekt på niveauet af serumlipider. Forbedring af oxidativ status i kroppen er desuden observeret i en række kliniske forsøg, som undersøger effekten af aroniajuice eller –ekstrakt på raske sportsudøvere (Pilaczynska-Szczesniak et al. 2005; Skarpanska-Stejnborn et al. 2014) eller forskellige patientgrupper (Broncel et al. 2010; Duchnowicz et al. 2012; Kowalczyk et al. 2005; Naruszewicz et al. 2007; Skoczyńska et al. 2007).

Aroniapræparater er, som det fremgår af ovenstående, undersøgt i flere kliniske studier, men kvaliteten af disse studier er desværre gennemgående utilfredsstillende (Chrubasik et al. 2010). De kliniske studier har produceret en række resultater, når det gælder aronias effekt på blodtryk, serumlipider, oxidativ status samt indikationer beslægtet hermed, men den overordnede styrke af dokumentationen er lav. Der mangler med andre ord stadig veludvalgte og veludførte kliniske studier med nøje karakteriserede aroniapræparater og med et udvalg af effektparametre, som indbyrdes kan belyse virkningsmekanismen af aroniaindholdsstoffer og ikke mindst kvantificere effekten af disse som helhed.

I dette studie ønsker vi at undersøge effekter på sædkvalitet, da det indenfor de seneste år er blevet vist, at sædceller er en væsentlig bedre markør for oxidativ status end undersøgelse af andre typer af kropsceller som eksempelvis lymfocytter (Baumgartner et al. 2012). Forbedret oxidativ balance kan aflæses efter en 3-måneders periode, da produktion af nye sædceller (fuld sædcellecyklus) tager ca. 72 – 74 dage.

Nedsat sædkvalitet og infertilitet er et stort problem i mange vestlige lande, ikke mindst i Danmark, hvor den seneste forskning viser, at kun 23% af yngre danske mænd har optimal sædkvalitet, mens 15% vurderes til, at have høj risiko for at skulle gennemgå fertilitetsbehandling for at blive far til et barn (Jørgensen et al. 2012). Mænd med nedsat sædkvalitet har desuden større sandsynlighed for at lide af en lang række sygdomme, inkl. kræft og hjerte-kar-sygdomme senere i livet, og de har derfor en højere dødelig end jævnaldrende, fertile mænd (Jensen et al. 2009). Antioxidativ behandling af mænd med nedsat fertilitet har indtil videre hovedsageligt omfattet behandling med vitaminer og mineraler (Greco et al. 2005, Jensen et al. 2010). Behandling med vitaminer og mineraler er dog ikke ukompliceret, da en for høj dosering kan føre til en pro-oxidant effekt, hvor bl.a. lipider og DNA beskadiges ved oxidation (Bowry et al. 1992, Podmore et al. 1998, Tvrdá et al. 2014). Det er vores forventning, at et plantebaseret produkt ikke vil have en tilsvarende pro-oxidant effekt, og derfor vil kunne anvendes mere sikkert. Et sikkert og virksomt produkt vil kunne have stor indvirkning på folkesundheden, samt muligvis afledte indvirkninger på fødselstal og sundhedsvæsenets udgifter til fertilitetsbehandlinger.

Ud over sædkvalitet ønsker vi også at undersøge effekten af aronia-indtagelse på niveauet af kolesterol i serum samt blodtryk. Begge parametre har forbindelse til oxidativt stress. Vi ønsker desuden af indkredse virkningsmekanismer, som ligger bag de observerede effekter. Det gør vi ved at 1) kvantificere påvirkningen af sædcellernes DNA-integritet, ved hjælp af Sperm DNA Integrity test (SDI-test) 2) måle på ændringer i niveauet af en markør for oxidativ skade i serum, samt 3) måle på antioxidantkapacitet og markører for indirekte antioxidant effekt i serum og sædvæske som følge af behandling.

Projektdeltagere Henrik Byrial Jakobsen fra Byrial ApS og Ina Giversen fra Byrial ApS har tidligere udviklet et kosttilskud (Punalpin®) baseret på et ekstrakt fra granatæble (*Punica granatum*) samt frysetørret galangarod (*Alpinia galanga*). I et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret klinisk studie har Punalpin vist sig at øge det gennemsnitlige antal motile sædceller hos mænd (N=66) med nedsat sædkvalitet med 62% (P = 0.026) (Fedder et al., 2014). Det formodes, at virkningsmekanismen primært skyldes en kombination af indirekte og direkte antioxidative effekter fra polyphenoler (punicalaginer og afledte metabolitter) i granatæble, muligvis i kombination med en testosteronforøgende effekt fra en eller flere aktivstoffer i galangarod.

Studiedesign

Et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, crossover klinisk forsøg udføres på Forskningsenheden, Hospitalsenheden Horsens samt Syddansk Universitet under ledelse af professor Ulla

Breth Knudsen, Fertilitetsklinikken, Hospitalsenheden Horsens og professor Jens Fedder, Fertilitetsklinikken, Odense Universitetshospital. Forsøget er et åbent studie, hvor forsøgspersonerne løbende rekrutteres og randomiseres til følgende 2 grupper (N = 100):

1): n=50, Aronia-Placebo (AP)

2): n = 50, Placebo-Aronia (PA)

1: 90 dages intervention med pressede, frysetørrede og pulveriserede aronia bær uden kerner, efterfulgt af 90 dages washout og 90 dages placebobehandling.

2: 90 dages placebo behandling efterfulgt af 90 dages washout og derefter 90 dages intervention med pressede, frysetørrede og pulveriserede aronia bær uden kerner.

Aroniapræparat og placebo gives til de to grupper i form af tabletter med identisk udseende.

Randomiseringen foretages elektronisk og i blokke á få 10 deltagere, således at studiet har mulighed for at slutte, inden alle 100 forsøgspersoner er rekrutteret, hvis rekrutteringen viser sig at tage meget længere tid end estimeret.

Vi planlægger undervejs i studiet at udføre en opdatering af styrkeberegningen da der er nogen usikkerhed om antagelserne i styrkeberegningen. Opdatering sker efter principper som er beskrevet i guideline for kliniske studier (ICH E-9 Expert Working Group 1999; Gould 2001). Vi planlægger at bevare blindingen ved opdateringen og vil vurdere om der er behov for at udvide studiet med flere forsøgspersoner end de allerede planlagte (100 mænd). En eventuel forlængelse/udvidelse af studiet vil blive beskrevet i et amendment til protokollen.

Forsøgsdeltagere

Inklusionskriterierne er: raske mænd > 25 år og < 65 år som hos egen læge eller på sygehus har fået målt total kolesterol- niveau i intervallet 5,0-7,0 mmol/L, dvs. lettere -eller moderat forhøjet kolesterolniveau, som ikke anses for behandlingskrævende. Yderligere inklusionskriterier er : ingen sygdomshistorik. dvs. ingen nuværende eller tidligere kendte sygdomme, herunder sygdomme i kønsorganerne, som kan påvirke sæd kvaliteten (f.eks. kræft), hjerte-kar- sygdomme , diabetes mellitus.

Eksklusionskriterier er konstateret forhøjet kolesterolniveau forårsaget af genetisk disponering, kronisk medicinindtag samt nuværende eller tidligere beskæftigelse med omfattende kontakt med giftstoffer og tungmetaller. Et yderligere eksklusionskriterium er usædvanlig kostsammensætning – f.eks. alkoholisme. Forsøgspersonerne må desuden ikke have indtaget stærke vitamin- eller mineralpræparater eller andre stærke antioxidantprodukter de seneste 3 måneder før forsøget. Almindelige multivitaminpræparater hører ikke ind under sådanne stærke præparater.

Rekruttering

Potentielle forsøgsdeltagere inkluderes, hvis de opfylder inklusionskriterierne. Projektet adviserer gennem opslag og annoncer på sociale netværk mm, som ved et klik leder interesserede videre til en hjemmeside, hvor al skriftlig deltagerinformation findes. Hjemmesiden er oprettet specifikt til dette kliniske forsøg og har de medvirkende institutioner og firmaer som deltagere (www.aroniaforskning.dk). Interesserede personer kontakter forskningsassistent Maja Fedder via telefon eller mail, som orienterer de potentielle forsøgsdeltagere om, hvor den skriftlige deltagerinformation findes på hjemmesiden. Læge og professor Ulla Breth Knudsen ringer herefter (indenfor en uge) potentielle forsøgsdeltagere op for at afgive mundtlig information om projektet. Hvis den potentielle forsøgsdeltager ønsker skriftlig deltagerinformation som print, fremsendes denne pr brev, så den potentielle forsøgsdeltager modtager det minimum 48 timer, før den mundtlige deltagerinformation afgives. Det fremgår af den mundtlige såvel som den skriftlige deltagerinformation, at projektdeltager har krav på en yderligere mundtlig uforstyrret samtale med den forsøgsansvarlige læge, og at projektdeltager opfordres til at medbringe en bisidder, samt at projektdeltager har ret til ubegrænset (indenfor studierammen) betænkningstid (som minimum 24 timer). Det fremgår ligeledes af deltagerinformationen, at projektdeltager til hver en tid kan tilbagetrække sin deltagelse i projektet. Deltagelse kan bekræftes skriftligt pr. mail eller sms eller mundtligt (evt. telefonisk) til Maja Fedder. Deltagelse i projektet er dog først endeligt accepteret af forsøgspersonen, når denne har underskrevet en samtykkeerklæring. Forsøgspersonens første tidspunkt for aflevering af prøver planlægges at være tidligst 24 timer efter, at skriftlig deltagerinformation er læst og mundtlig deltagerinformation er afgivet.

Når patienten har underskrevet samtykkeerklæringen, udfylder patienten et spørgeskema (bilag 1), som har til formål i store træk at kortlægge livsstil, tidligere relevante sygdomme, fertilitetshistorie m.m.

Patienten opfordres til at udfylde spørgeskemaet, inden forsøget påbegyndes.

Intervention

Forsøgspersonerne indtager dagligt i 90 dage enten en fast dosis aroniapræparat standardiseret efter indholdet af anthocyaniner eller placebo. Begge grupper indtager dagligt det samme antal tabletter fra ens

beholdere. Herefter følger en periode på 90 dage med washout og endelig en periode hvor forsøgsdeltagere, der i første periode fik aronia, nu modtager placebo og de, der i første periode modtog placebo, nu modtager aronia.

Den daglige dosis af aroniapulver er fordelt på 3x3 tabletter, svarende til i alt 150 mg anthocyaniner/dag. Andre kliniske studier med aroniapræparater har målt signifikante ændringer i oxidativ status, blodtryk og/eller niveau af serumlipider ved indtagelse af ekstrakt eller juice indeholdende 45 mg anthocyaniner/dag i 1 eller 2 måneder (Broncel et al. 2010; Duchnowicz et al. 2012; Pilaczynska-Szczesniak et al. 2005; Pawlowicz et al. 2001). Et review over kliniske studier med aroniapræparater konkluderer imidlertid, at den daglige dosis af aroniapræparat bør indeholde mellem 300 – 600 mg anthocyaniner for at opnå solide, signifikante resultater (Chrubasik et al. 2010). Set i lyset af de positive resultater opnået i kliniske studier med langt lavere daglig dosis af anthocyaniner fra aronia, som refereret ovenfor, samt behovet for også at opnå en tilfredsstillende compliance i det planlagte kliniske studie, er niveauet af anthocyaniner fastlagt til 150 mg/dag. Denne dosis er fastlagt i samråd med professor Lars Porskjær Christensen (Institut for Kemi-, Bio- og Miljøteknologi, SDU). Forsøgsperioden på 3 måneder er fastsat for at kunne rumme en fuld sædcellecyklus, som varer 72 – 74 dage.

Kliniske prøver og spørgeskema

Forsøgsdeltagerne afleverer to blodprøver og to sædprøver (med 4-8 dages mellemrum) inden forsøgsstart (= baseline), to blodprøver og to sædprøver (med 4-8 dages mellemrum) efter 90 dages tablet-indtag (= follow-up). Derefter – efter 90 dages washout - to blodprøver og to sædprøver (med 4-8 dages mellemrum) (= baseline for 2. behandlingsperiode), to blodprøver og to sædprøver (med 4-8 dages mellemrum) efter 90 dages tablet-indtag (= follow-up) og endelig to blodprøver samt to sædprøver (med 4-8 dages mellemrum) 1 måned efter forsøgets afslutning. Dvs. 10 blodprøver (svarende til i alt ca. 250 mL) og 10 sædprøver i alt . De sidste prøver har til formål at undersøge evt. langtidseffekter af behandling. Blodtryk måles desuden ved baseline på 1. behandlingsperiode, follow-up, baseline ved 2. behandlingsperiode, follow-up og evt. 1 måned efter behandlingens afslutning. Ved første besøg måles også vægt og højde. SDI-test udføres på alle sædprøver.

Efter både første og anden behandlingsperiode vil deltagerne blive spurgt om at udfylde et spørgeskema, som bl.a. indeholder spørgsmål om eventuelle bivirkninger af tabletterne (hhv. bilag 2 og bilag 3).

Blodprøver og blodtryk tages af autoriseret personale, og sædprøverne laves ved masturbation på Fertilitetsklinikken, Hospitalsenheden Horsens. Prøver til undersøgelse med SDI-test nedfryses på klinikken og sendes med særlig frysebeholder (dryshipper), som leveres af SPZ Lab. Maja Fedder laver og nedfryser disse prøver efter SPZ Lab's anvisning. SPZ Lab stiller frysebeholder mv. til rådighed og er ansvarlig for forsendelsen. Forsendelser foretages hver 14. dag i forsøgsperioden, således at der hele tiden vil være en beholder i klinikken til nedfrysning og opbevaring af prøver.

<i>Oversigt over kontakt og aflevering af prøver i forbindelse med projektet. Alle besøg foregår på Forskningsenheden, Hospitalsenheden Horsens. Af hensyn til standardisering af blodprøver til kolesterol- og testosteron-analyse skal deltagere møde fastende først på dagen.</i> Kontakt nr.	Anledning og kliniske prøver	Personale
1	Interesseret deltager kontakter Maja Fedder (mail, sms eller opkald).	Forskningsassistent
2	Læge og projektansvarlig Ulla Breth Knudsen ringer den interesserede mand op med henblik på at afgive mundtlig information eller aftale et andet tidspunkt at snakke/mødes.	Læge

3 Projektdeltager møder fastende	Aflevering af baseline-sædprøve 1 og base-line-blodprøve 1 (ca. 25 mL) samt blodtryksmåling, måling af vægt og højde og udfyldelse af spørgeskema og samtykkeerklæring.	Forskningsassistent
4 (4-8 dage efter foregående besøg) Projektdeltager møder fastende	Aflevering af baseline-sædprøve 2 og base-line-blodprøve 2 (ca. 25 mL) samt blodtryksmåling. Udlevering af tabletter.	Forskningsassistent
5 (3 måneder efter foregående besøg) Projektdeltager møder fastende	Aflevering af follow-up-sædprøve 1 og follow-up-blodprøve 1 (ca. 25 mL) samt blodtryksmåling. Deltager returnerer dåser med tabletter. Udfyldelse af spørgeskema.	Forskningsassistent
6 (4-8 dage efter foregående besøg) Projektdeltager møder fastende	Aflevering af follow-up-sædprøve 2 og follow-up-blodprøve 2 (ca. 25 mL) samt blodtryksmåling.	Forskningsassistent
7 (90 dage efter kontakt 6 – wash-out periode) Projektdeltager møder fastende	Aflevering af baseline-sædprøve 1 og base-line-blodprøve 1 (ca. 25 mL) samt blodtryksmåling.	Forskningsassistent
8 (4-8 dage efter foregående besøg) Projektdeltager møder fastende	Aflevering af baseline-sædprøve 2 og base-line-blodprøve 2 (ca. 25 mL) samt blodtryksmåling. Udlevering af tabletter.	Forskningsassistent
9 (3 måneder efter foregående besøg) Projektdeltager møder fastende	Aflevering af follow-up-sædprøve 1 og follow-up-blodprøve 1 (ca. 25 mL) samt blodtryksmåling. Udfyldelse af spørgeskema.	Forskningsassistent
10 (4-8 dage efter foregående besøg) Projektdeltager møder fastende	Aflevering af follow-up-sædprøve 2 og follow-up-blodprøve 2 (ca. 25 mL) samt blodtryksmåling. Deltager returnerer dåser med tabletter.	Forskningsassistent
11 (ca. 1 måned efter foregående besøg) Projektdeltager møder fastende	Aflevering af sædprøve og blodprøve (ca. 25 mL) samt blodtryksmåling.	Forskningsassistent
12 (4-8 dage efter foregående besøg) Projektdeltager møder fastende	Aflevering af sædprøve og blodprøve (ca. 25 mL) samt blodtryksmåling.	Forskningsassistent

Befordringsgodtgørelse

Forsøgspersonerne vil som vederlag inkl. befordringsgodtgørelse modtage kr. 1500 ved forsøgets afslutning for fuld deltagelse (baseline-prøver, tablet-indtagelse, follow-up-prøver samt prøver en måned efter follow-up). Såfremt en forsøgsperson udgår før hans deltagerperiode er færdig, vil forsøgspersonen få udbetalt 100 kr. pr. besøg. Pengene indsættes på deltagernes nem-konto.

Etablering af forskningsbiobank

Der etableres en forskningsbiobank med sædprøver og blodprøver (plasma). Der indsamles i alt 10 sædprøver og 10 blodprøver fra hver projektdeltager.

Kun en lille del af sædprøven anvendes til sædanalyse umiddelbart efter aflevering, resten centrifugeres og fryses straks ved -80°C som 1-4 aliquotes af hhv. spermaplasma (sædvæske uden sædceller) á ca. 1 mL samt

sædceller i frysevæske. Blodprøverne vil blive taget af autoriseret personale og separeres i plasma, serum og celler, og plasma og serum fryses straks ved -80°C.. Alle sædprøver til SDI-test analyseres af SPZ Lab og destrueres efterfølgende. Alle sædprøver vil maksimalt blive opbevaret i 5 år, hvorefter de vil blive destrueret. Én blodprøve vil blive forsvarligt opbevaret som "forskningsblodprøve" til eventuelt kommende relevante analyser og opbevares i 20 år. De resterende blodprøver vil maksimalt blive opbevaret i 5 år, hvorefter de destrueres.

Analyse af prøverne

For at identificere virkningsmekanismerne induceret af behandlingen måles markører for indirekte antioxidativ aktivitet i blod- og sædprøver, dvs. mobilisering af det endogene antioxidantforsvar. Blodprøverne (serum) analyseres derudover for koncentration af kolesterol (LDL, HDL, triglycerider og total). Sædprøvenes kvalitet bestemmes ud fra parametrene Total Motile Sperm Count (TMSC) og Total Progressive Motile Sperm Count (TPMSC), dvs. koncentration af (progressive) motile sædceller x volumen af sædprøven. Desuden analyseres markører for skader på cellemembraner forårsaget af oxidativt stress (isoprostaner). Påvirkning af sædcellernes DNA-integritet undersøges ved hjælp af Sperm DNA Integrity test (SDI-test), som udføres af SPZ Lab. Testen er baseret på protokollen for Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA; Evenson & Jost, 2000) og er forbedret med hensyn til den flowcytometriske analyse, således at der opnås en meget høj præcision.

Outcomes

Resultaterne planlægges publiceret i 3 artikler i videnskabelige tidsskrifter:

Studie 1/Artikel 1: Hypotesegenererende artikel med resultater der vedrører aronias effekt på markører for oxidativt stres samt inflammation målt i blodserum og sæd: Fase II enzym aktivitet (markører: SOD, CAT, glutathion) , cellemembranskade (isoprostaner) og DNA- fragmentering (SDI test). Artikel 1 publiceres før artikel 2 og 3.

Outcomes: SOD, CAT, glutathion, isoprostaner , SDI og High-sensitivityC-reactive Protein

Studie 2/Artikel 2: Konfirmatorisk studie af aronias effekt på serum-kolesterolniveauet målt som total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol samt triglycerider.

Primary outcomes (prioriteret):

LDL-kolesterol

HDL-kolesterol

Total kolesterol

Triglycerider

Primære analyser inkluderer forsøgspersoner med et total kolesterol-niveau i intervallet 5,0-7,0 mmol/L ved baseline.

Sekundære analyser inkluderer alle personer fra studiet – uanset kolesterolniveau ved baseline (selv om egen læge har målt total kolesterol til niveau 5,0-7,0 mmol/L kan det jo svinge uden for dette niveau ved vores baseline-målinger).

Secondary outcomes:

Blodtryk,

SOD, CAT, glutathion, isoprostaner, SDI og High-sensitivity C- reactive Protein (resultater fra artikel 1 ovenfor)

Studie 3/Artikel 3: Konfirmatorisk studie af aronias effekt på sædkvalitet.

Primary outcomes (prioriteret):

Sædkvalitet (TMSC, TPMSC)

Primære analyser inkluderer forsøgspersoner med TMSC i intervallet 1-150 mio. sædceller ved baseline.

Sekundære analyser inkluderer alle forsøgspersoner i studiet.

Secondary outcomes

Graviditet opnået i behandlingsperioden eller inden for de efterfølgende tre måneder

SOD, CAT, glutathion, isoprostaner, SDI og High-sensitivity C reactive Protein (fra artikel 1)

Serum-testosteron

Blodtryk

Blinding, randomisering, styrkeberegning og statistisk dataanalyse

Blokrandomisering foretages ved en computer-baseret randomisering som 1:1 allokering med blokke af størrelse 10. Forsøgsdeltagere, bioanalytikere, forsøgsledere (læger) og statistiker er blindede. Størrelsen af grupperne med forsøgspersonerne er fastsat på baggrund af et tidligere analogt klinisk studie, hvor

effekten af galanga+granatæble (Punalpin®) blev testet mod placebo. Den primære statistiske analyse er en sammenligning af middelforskellen mellem behandling og placebo. Middelforskellen mellem behandling og placebo estimeres og sammenlignes ved varianseanalyse for crossover eksperimenter.

Styrkeberegning af LDL- kolesterol er baseret på den kombinerede effekt observeret i Zhu et al. (2013) og Qin et al. (2009). Her ses en kombineret middelreduktion på 16.0 mg/dL i behandlingsgruppen sammenlignet med placebo, og en standard deviation mellem personer på 28.9 mg/dL. Antages, som i Punalpin- studiet, en 23% lavere standard deviation indenfor personer sammenlignet med standard deviation mellem personer, vil 23 personer være tilstrækkeligt for at påvise en middelforskel på 16.0 mg/dL med 90% statistisk styrke.

Da antagelserne i styrkeberegningen er usikre, er der planlagt at inkludere i alt 100 personer.

Dataanalysen forestås af en professionel biostatistiker (Prof. Erik Parner, Aarhus Universitet). Afslutningsvis indsamles og analyseres data fra det kliniske studie med efterfølgende publicering af resultaterne. Data vil blive indsamlet på Hospitalsenheden Horsens, Syddansk Universitet samt SPZ Lab, og artikelskrivning vil foregå i et samarbejde mellem alle projektdeltagere med forskningsandel

Offentliggørelse

Resultaterne fra forsøget vil, uanset udfald (positive, negative eller inkonklusive), blive publiceret i anerkendte videnskabelige, peer-reviewed tidsskrifter.

Etik (risici og eventuelle bivirkninger)

Der foreligger en lille risiko for mindre bivirkninger (eksempelvis maveuro) i forbindelse med tabletindtag, men da tabletterne består af kendte fødevaringredienser, aroniabær eller placebo (placebotabletter hovedsageligt bestående af cellulose), og indholdsmængden er begrænset, antages der ikke at være nogle sundhedsrisici. Til gengæld vil deltagere, som bliver randomiseret til at tage tabletter indeholdende aronia, indtage en betydelig mængde antioxidant under forsøget, hvilket sandsynligvis vil gavne personens generelle sundhedstilstand. Ultimativt tror vi, at indtagelsen af aroniabær kan forbedre sædkvaliteten i form af flere motile sædceller og forbedring af DNA-integriteten i sædcellerne. Endelig tyder flere studier på at forsøgspersonerne samtidigt vil få sænket LDL kolesterolniveauet og hævet HDL niveauet. Begge dele anses for meget gavnligt for sundheden. Forbedring af mændenes sundhed vil evt. også kunne forebygge andre sygdomme, hvilket vil kunne betyde betydelige samfundsmæssige besparelser på sundhedsområdet. Forekomsten af bivirkninger vil blive kortlagt ved hjælp af to stort set identiske spørgeskemaer, som forsøgspersonerne skal udfylde efter hver behandlingsperiode (se bilag 2 og bilag 3).

Efter retsmæssig praksis anmeldes projektet til Datatilsynet, og lov om behandling af persondata vil blive overholdt.

Der videregives ikke oplysninger fra patientjournalen til forsøget.

Metoder

Udvælgelsen af analysemetoder er baseret på en større gennemgang af litteraturen på området udført af projektgruppen i perioden september 2015 til maj 2016. Metoder anbefalet af bl.a. den Europæiske Fødevarer- og Sikkerhedsautoritet (EFSA), og som i øvrigt er anerkendt som "golden standard" på de respektive områder, er blevet udvalgt til dette forsøg.

Måling af markør for oxidativt stress i serum og sæd

Lipid peroxidation kvantificeres på baggrund af ændringer i F2-isoprostaner, hvilket gøres vha. HPLC-MS.

Måling af markør for direkte antioxidativ kapacitet i serum og sæd

CAT (Catalase Assay): Catalase er et antioxidant-enzym, som vil reducere det reaktive brintoverilte (H_2O_2) til ilt og vand eller en formaldehyd og vand afhængigt af substrat. Mængden af catalase i blodplasma og spermaplasma kan kvantificeres kolorimetrisk vha. methanol og brintoverilte (kommercielle kits er tilgængelige).

Måling af markør for indirekte antioxidativ kapacitet i serum og sæd

Glutathion samt superoxid dismutase (SOD): Glutathion og superoxid dismutase er antioxidant, som kan måles i serum og blod spektrofotometrisk (kommercielle assays er tilgængelige).

Måling af TMSC, TPMSC og beskadigelse af sædcellernes DNA

Sædcelle-antal og motilitet undersøges på friske sædprøver. Påvirkning af sædcellernes DNA-integritet analyseres vha. Sperm DNA Integrity test (SDI-test, SPZ Lab).

Måling af serum-LDL-kolesterol og andre serum lipider samt High-sensitivity C- reactive Protein

Aliquotes af frosne plasma-prøver undersøges på Klinisk Biokemisk Afdeling, Hospitalsenheden Horsens eller OUH, hvor analyserne køres rutinemæssigt.

Måling af testosteron-niveau

Aliquotes af frosne serum-prøver sendes til Statens Seruminstitut, hvor testosteronanalyser køres rutinemæssigt.

Måling af blodtryk

Deltagernes hvilepuls måles ved en blodtryksmåler ved hvert besøg efter minimum 20 minutters hvile.

Referencer

- Aitken, R.J., Gordon, E., Harkiss, D., Twigg, J.P., Milne, P., Jennings, Z., and Irvine, D.S. (1998) Relative impact of oxidative stress on the functional competence and genomic integrity of human spermatozoa. *Biol Reprod* 59, 5, 1037-1046.
- Baumgartner A, Kurzawa-Zegota M, Laubentahl J, et al. (2012) Comet-assay parameters as rapid biomarkers of exposure to dietary/environmental compounds – An in vitro feasibility study on spermatozoa and lymphocytes. *Mutation Res* 743, 25-35.
- Bowry VW, Ingold KU, Stocker R. (1992) Vitamin E in human low-density lipoprotein. *Biochem J* 288, 341-344.
- Broncel M, Kozirog M, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Chojnowska-Jezierska J (2010) Aronia melanocarpa extract reduces blood pressure, serum endothelin, lipid, and oxidative stress marker levels in patients with metabolic syndrome. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 16 (1): CR28-34.
- Christensen LP, Christensen KB (2013) The role of direct and indirect polyphenolic antioxidants in protection against oxidative stress. In: *Polyphenols in Human Health and Disease*. ELSEVIER EDITORA LTDA. Pp- 289-310.
- Chrubasik C, Li G, Chrubasik S (2010) The clinical effectiveness of chokeberry: a systematic review. *Phytotherapy research* 24, 8, 1107-1114. doi:10.1002/ptr.3226.
- Duchnowicz P, Nowicka A, Koter-Michalak M, Broncel M (2012) In vivo influence of extract from Aronia melanocarpa on the erythrocyte membranes in patients with hypercholesterolemia. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 18, 9, Cr569-574.
- Evenson D, Jost L (2000): Sperm chromatin structure assay is useful for fertility assessment. *Methods Cell Sci* 22 (2-3): 169-189.
- Fedder MDK, Jakobsen HB, Giversen I, Christensen LP, Parner ET, Fedder J (2014) An Extract of Pomegranate Fruit and Galangal Rhizome Increases the Numbers of Motile Sperm: A Prospective, Randomised, Controlled, Double-Blinded Trial. *PLoS ONE* 9, 10, e108532. doi:10.1371/journal.pone.0108532.
- Gould, AL (2001). Sample size re-estimation: recent developments and practical considerations. *Statistics in Medicine* 20:2625-2643.
- Greco E, Romano S, Iacobelli M, Ferrero S, Baroni E, Minasi MG, Ubaldi F, Rienzi L, Tesarik J. (2005) ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment. *Hum Reprod* 20, 2590–2594.
- Hammoud, A.O., Gibson, M., Peterson, C.M., Meikle, A.W., and Carrell, D.T. (2008) Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertility and Sterility* 90, 4, 897-904.
- ICH E-9 Expert Working Group. (1999). Statistical principles for clinical trials (ICH Harmonized Tripartite Guideline E-9). *Statistics in Medicine* 18:1905-1942.
- James C, Bithell J. (2000): Bootstrap Confidence Intervals: When, Which, What? A Practical Guide for Medical Statisticians. *Statistics in Medicine* 19: 1141–1164.).
- Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, Bostofte E. (2009) Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men. *Am J Epidemiol* 170; 559-565.
- Jensen MB, Nielsen JE, Jorgensen A, Rajpert-De Meyts E, Kristensen DM, Jorgensen N, Skakkebaek NE, Juul A, Leffers H. (2010) Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod* 15, Suppl. 1, 303- 311.
- Jørgensen N, Joensen UN, Jensen TK, Jensen MB, Almstrup K, Olesen IA, Juul A, Andersson AM, Carlsen E, Petersen JH, Toppari J, Skakkebaek NE (2012) Human semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. *BMJ Open* 2, 4, e000990 doi:10.1136/bmjopen-2012-000990.
- Khurana et al. (2013) Polyphenols: Benefits to the Cardiovascular System in Health and in Aging. *Nutrients* 5, 3779-3827; doi:10.3390/nu5103779.
- Kowalczyk E, Fijałkowski P, Kura M, Krzesinski P, Błaszczyk J, Kowalski J, Smigielski J, Rutkowski M, Kopff M (2005) [The influence of anthocyanins from Aronia melanocarpa on selected parameters of oxidative stress and microelements contents in men with hypercholesterolemia]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego* 19, 113, 651-653.

Naruszewicz M, Laniewska I, Millo B, Dluzniewski M (2007) Combination therapy of statin with flavonoids rich extract from chokeberry fruits enhanced reduction in cardiovascular risk markers in patients after myocardial infarction (MI). *Atherosclerosis* 194, 2, e179-184. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.032.

*Pawlowicz et al. (2001) Administration of natural anthocyanins derived from chokeberry (*aronia melanocarpa*) extract in the treatment of oligospermia in males with enhanced autoantibodies to oxidized low density lipoproteins (oLAB). The impact on fructose levels. *Ginekologia polska* 72, 12, 983-988.

Pilaczynska-Szczesniak L, Skarpanska-Steinborn A, Deskur E, Basta P, Horoszkiewicz-Hassan M (2005) The influence of chokeberry juice supplementation on the reduction of oxidative stress resulting from an incremental rowing ergometer exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 15, 1, 48-58.

Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. (1998) Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 392, 559.

Potts RJ, Newbury CJ, Smith G, Notarianni LJ, Jefferies TM. (1999) Sperm chromatin damage associated with male smoking. *Mutat Res* 423, 103-111.

Qin Y, Xia M, Ma J, Hao YT, Liu J, Mou HY, Cao L, Ling WH (2009): Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* 90, 485-492.

Simeonov SB, Botushanov NP, Karahanian EB, Pavlova MB, Husianitis HK, Troev DM (2002) Effects of *Aronia melanocarpa* juice as part of the dietary regimen in patients with diabetes mellitus. *Folia medica* 44, 3, 20-23.

Skarpanska-Stejnborn A, Basta P, Sadowska J, Pilaczynska-Szczesniak L (2014) Effect of supplementation with chokeberry juice on the inflammatory status and markers of iron metabolism in rowers. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 11, 1, 48. doi:10.1186/s12970-014-0048-5.

Skoczyńska A, Jędrychowska I, Poręba R, Affelska-Jercha A, Turczyn B, Wojakowska A, Andrzejak R (2007) Influence of chokeberry juice on arterial blood pressure and lipid parameters in men with mild hypercholesterolemia. *Pharmacol Rep* 59, Suppl 1, 177-182.

Tremellen, K. (2008) Oxidative stress and male infertility - a clinical perspective. *Human Reproduction Update* 14, 3, 243-258.

Tvrda E, Peer R, Sikka SC, Ashok Agarwal A. (2014) Iron and copper in male reproduction: a double-edged sword. *J Assist Reprod Genet*, DOI 10.1007/s10815-014-0344-7.

Zheng W, Wang SY (2003) Oxygen radical absorbing capacity of phenolics in blueberries, cranberries, chokeberries, and lingonberries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51, 2, 502-509. doi:10.1021/jf020728u.

Zhu Y, Ling W, Guo H, Song F, Ye Q, Zou T, Li D, Zhang Y, Li G, Xiao Y, Liu F, Li Z, Shi Z, Yang Y (2013): Anti-inflammatory effect of purified dietary anthocyanin in adults with hypercholesterolemia: A randomized controlled trial. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 23, 843-849

Igangsættelse af fødsel efter IVF:

International praksis, rationale og risikovurdering

Bjørn Bay, Læge, Ph.d.

BAGGRUND:

Fertilitetsbehandling er en uvurderlig mulighed for at ufrivilligt barnløse par eller kvinder kan blive forældre. Siden det første reagensglasbarn blev undfanget i 1978 bliver disse behandlinger brugt i et stigende omfang med stor succes.

Børn undfanget efter fertilitetsbehandlinger har generelt en øget risiko for komplikationer relateret til graviditet og fødsel, selvom en stor del af risikoen kan tilskrives de hyppigere flerfoldsgraviditeter. Men singletons undfanget efter IVF har også en øget risiko for lav fødselsvægt, for tidlig fødsel og misdannelser ligesom en række obstetriske udfaldsmål som placenta previa, abruptio, præeklamsi og kejsersnit forekommer med øget risiko hos IVF gravide (jackson+egen ref). Det har været foreslået at risikoen for dødfødsel er øget, men et nyere stort nordisk studie har foreslået at risikoen for intrauterin fosterdød udelukkende er tilstede før 3. trimester (pinborg).

På baggrund af den øgede risiko for obstetriske og neonatale komplikationer kan det vurderes at der er behov for igangsætning af fødslen hos IVF gravide tidligere end ved spontant opnåede graviditeter. Flere studier der undersøger risikoen for obstetriske udfaldsmål, viser at der er øget risiko for igangsætning af fødsel i graviditet opnået efter IVF, men dette kan muligvis tilskrives en international praksis hvor igangsætning anbefales. Herudover er der flere risikofaktorer der ofte leder til igangsættelse som forekommer hyppigere hos kvinder gravide efter IVF sammenlignet med kvinder der opnår spontan graviditet. Kvinder gravide efter IVF er ofte ældre end gravide der har opnået spontan graviditet og da alder over 40 år øger risikoen for intrauterin fosterdød er på den baggrund i Danmark en anbefaling af igangsættelse af fødslen ved gestationsalder 41+0 ved maternal alder ≥ 40 år. Hertil kommer at den øgede risiko for graviditetskomplikationer hos IVF gravide kan medføre at fødsel

sættes i gang eller at der forløses ved planlagt kejsersnit, fx i tilfælde af præeeklamsi eller placenta prævia.

De danske anbefalinger – DSOG guideline for igangsættelse af IVF gravide:

Børn født efter IVF behandling udgjorde ca. 7,9 % af alle børn født i 2008 (forventede tal, Dansk Fertilitetsselskab og ”nye tal fra Sundhedsstyrelsen 2008:8”). Sammenlignet med spontant undfanget singletons har IVF undfanget singletons en signifikant højere risiko for dårligere perinatalt outcome som præterm fødsel, perinatal mortalitet, IUGR, lav fødselsvægt (< 2500g) og meget lav fødselsvægt (< 1500g)(Jackson, Gibson et al., 2004;Helmerhorst, Perquin et al., 2004). Ved søgning i PubMed og Cochrane har vi ikke fundet artikler der omhandler retningslinjer for håndteringen af IVF gravide efter 40 uger eller det ideelle tidspunkt for IVF gravide at blive igangsat. En del litteratur anbefaler intensiveret overvågning af IVF gravide grundet den øgede risiko for især IUGR (Mandruzzato, Alfirevic et al., 2010;Jackson, Gibson et al., 2004) samt information til IVF patienter om den øgede risiko for dårligere perinatal outcome (Jackson, Gibson et al., 2004).

Ved singleton IVF/ICSI graviditet kan man overveje at sætte i gang tidligere end normalt grundet den øgede perinatale mortalitet sammenlignet med spontant undfanget singleton. Det vides dog ikke om den øgede perinatale mortalitet også ses ved høj gestationsalder.

Selvom IVF øger risikoen for obstetriske og neonatale komplikationer er det fortsat størstedelen af de gravide der oplever et ukompliceret forløb (hvor stor en del? Tjek i data: BMI<35, ikke-ryger, alder<40, ingen obstetriske sygdomme, FV>2500, GA>37, apgar>7 mv). Men det er uafklaret om det er sikkert at lade den IVF gravide uden obstetriske risikofaktorer afvente det spontane fødselsforløb eller om der også her bør anbefales igangsætning af fødslen. Særligt fordi igangsætning kan være behæftet med risiko for et mere kompliceret fødselsforløb, vacuumforløsning, akut kejsersnit (mv – se ”birth: induced labour in sweden”), dog afhængig af gestationsalder.

FORSKNINGSSPØRGSMÅL:

(A) Hvad er den internationale praksis for igangsættelse af IVF gravide?

(B) Risikovurdering i en dansk kohorte

- 1) Er det sikkert at afvente det naturlige forløb for obstetrisk raske, ikke-overvægtige IVF singleton gravide under 40 år? Hvad er risikoen for obstetriske og neonatale komplikationer sammenlignet med gravide med spontant opnået graviditet i forskellige strata af gestationsalder (early term, term, post-term).
- 2) Har de ikke-igangsatte ukomplicerede singleton IVF gravide en øget risiko for obstetriske eller neonatale komplikationer sammenlignet med igangsatte IVF gravide – justeret for gestationsalder.

METODE:

AD A) Hvad er den internationale praksis for igangsættelse af IVF gravide?

Vi ønsker at undersøge hvilke anbefalinger der eksisterer i de største vestlige lande for igangsætning af gravide efter IVF. Dette vil forsøges besvaret ved litteraturgennemgang og kontakt til nationale faglige selskaber.

AD B) Risikovurdering i en dansk kohorte

Population

Studiet er designet som et historisk kohortestudie med inddragelse af informationer fra de danske sundhedsregistre, sammenkørt på CPR-nummer.

Studiepopulationen identificeres ud fra alle levendefødte børn efter uge 21+6 og født mellem

1. januar 1999 og 31. december 2013. Alle børn identificeres ved deres CPR-numre som tildeles alle børn født i Danmark.

Vi ønsker at sammenligne gravide og børn undfanget efter PGD, IVF, ICSI og IUI sammenlignet med gravide og børn efter naturlig undfangelse kategoriseret efter igangsætning.

Dataindsamling

Fra IVF registret er udtrukket oplysninger om gravide og børn undfanget efter IVF, ICSI og IUI. Informationer om naturligt undfangede børn identificeres i det Danske Medicinske Fødselsregister (18). Oplysninger om PGD er baseret på en eksisterende kohorte af børn født i perioden 1999-2013.

Fra det Danske Medicinske Fødselsregister (18) udtrækkes endvidere informationer om graviditetskomplikationer og fødselsudfald for alle børn i studiepopulationen.

- Graviditetskomplikationer:
For tidlig moderkageløsning, moderkageinsufficiens, svangerskabsforgiftning,
- Fødselsudfald:
Svangerskabslængde, fødselsvægt, længde, hovedomfang, moderkagevægt, dødfødsel, Apgarscore, navlesnors-pH og tilstedeværelse af misdannelser samt typen heraf.
- Med henblik på beskrivelse og sammenligning af de to grupper er følgende oplysninger til rådighed fra det Medicinske Fødselsregister (18):
Barnets køn. Moderens alder, civilstand, rygeoplysninger, BMI før graviditeten og medicinske sygdomme før eller under graviditeten samt igangsættelse af fødslen, ve-stimulation eller kejsersnit og faderens alder.

Statistisk analyse

På baggrund af ovenstående oplysninger identificeres to grupper af gravide:

- 1) obstetrisk raske, ikke-overvægtige singleton IVF gravide under 40 år
- 2) obstetrisk raske, ikke-overvægtige singleton spontant gravide under 40 år

Der anvendes oplysninger om igangsætning af fødsel til at kategorisere grupperne efter igangsætning mhp besvarelse af ovenstående forskningsspørgsmål.

De to grupper sammenlignes i deskriptive analyser for fordelingen af vigtige deskriptive parametre. Kategoriske variable sammenlignes med χ^2 -test og kontinuerte variable med t-test eller Mann Whitney U-test. Associationen mellem eksponering og graviditetsudfald undersøges vha. logistisk og lineær regression justeret for relevante potentielle confoundere.

Registre og validitet

IVF registret har informationer om alle behandlinger med kunstig befrugtning siden 1. Januar 1994. Det er obligatorisk for alle offentlige såvel som private klinikker at indberette alle behandlinger inklusiv behandlingstype, årsag til behandling og udfald heraf til registret. Registret opfattes som tæt på komplet for behandlinger men muligvis mindre komplet for graviditetsudfald (17).

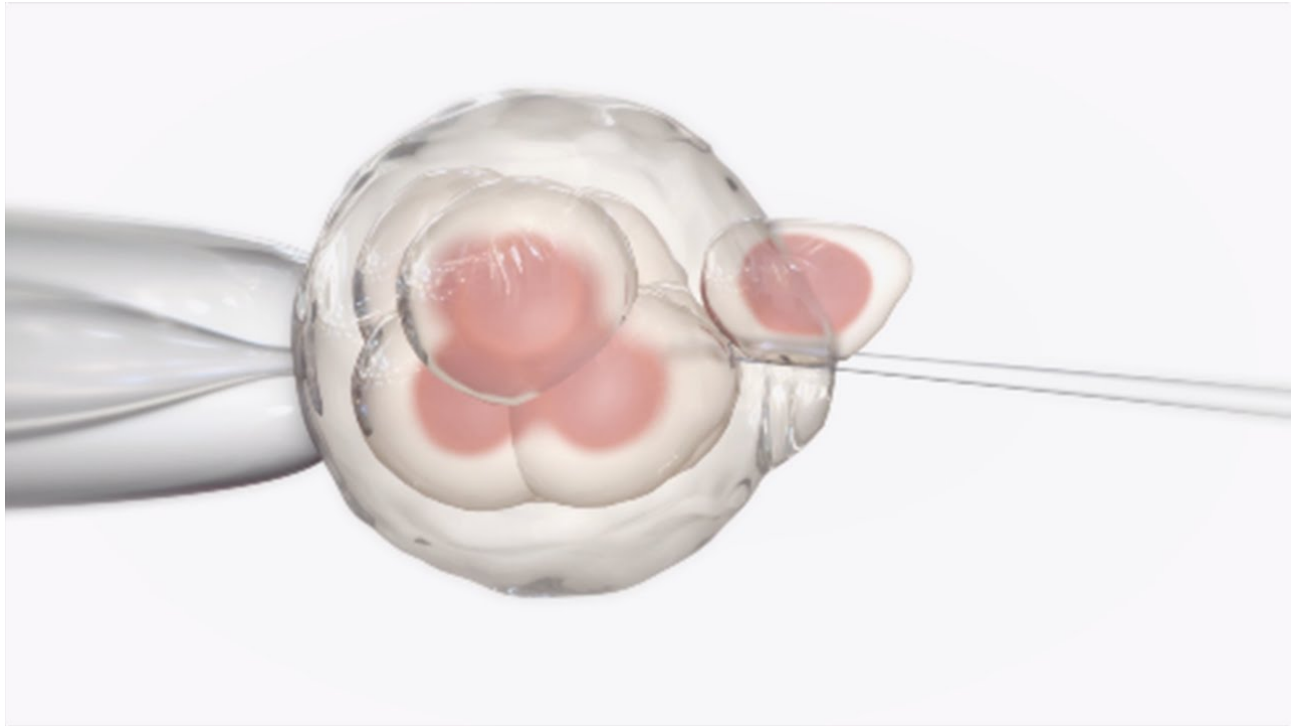
Det Medicinske Fødselsregister blev etableret i 1968 og indeholder komplette oplysninger om alle levende og dødfødte børn i Danmark på danske hospitaler og i hjemmet fra 1973.

Registret har derudover oplysninger om forældrene og oplysninger vedrørende komplikationer i graviditet, fødsel og neonatal periode (18). Validiteten af oplysningerne i registret er tidligere undersøgt og fundet gode for paritet, fødselsvægt og graviditetskomplikationer men mindre gode for svangerskabslængde (19). Vi har dog ingen grund til at mistænke at dette skulle give anledning til bias i dette studie og det vurderes ikke at have nogen betydning for sammenligningen mellem grupperne.

PERSPEKTIVER

Information er direkte anvendelige i den daglige information og behandling af kvinder gravide efter fertilitetsbehandling. Det er vigtigt at afklare om de gravide er bedst stillede ved igangsætning eller om en sådan er behæftet med en øget risiko for neonatale komplikationer og en obstetrisk vurdering før termin er at foretrække.

**Follow-up of Danish children
Born after pre-implantation genetic diagnosis**



Bjørn Bay, MD, PhD ¹

Erik Lykke Mortensen, Professor, psychologist ²

Hans Jakob Ingerslev, Clinical professor, consultant gynaecologist, Dr.med.sci. ³

Ulrik Schiøler Kesmodel, Clinical professor, consultant gynaecologist, PhD ⁴

¹ Horsens Regional Hospital and Aarhus University Hospital

² Section of Occupational and Environmental Health, University of Copenhagen, Denmark

³ Aalborg University Hospital & Aarhus University

⁴ Herlev University Hospital & University of Copenhagen

Study originally initiated at the The Fertility Clinic/Center for Pre-implantation diagnostics, Aarhus University Hospital

Introduction

Today, families in Denmark and most other Western European countries with known inheritable disorders have a number of options to prevent their children from inheriting the disease. Most couples choose prenatal diagnosis (PND), which involves a chorion-villus sampling from the placenta or an amniocentesis at 12-14 weeks of gestation, with procedural related risk of miscarriage. If the fetus is diagnosed with the inheritable disease, the couples have the possibility of termination of pregnancy.

Since the 1990s it has been possible to diagnose a number of inheritable diseases in embryos, before implantation in the uterus. The technique is called preimplantation diagnosis (PGD) and represents a relatively new option for families with inheritable diseases.

PGD includes hormonal stimulation of the woman as used in conventional *in vitro* fertilization (IVF) -treatment, and after oocyte pick-up the analysis of one or more cells from the embryo retrieved at the 8-cell stage, or from the trophectoderm at the blastocyst stage. Subsequent correct categorization into carrier/non-carrier cells is >99%, meaning that it is possible to reduce the risk of the child being a carrier from 25% (autosomal recessive disorders) or 50% (autosomal dominant disorders) to <1 %. Recently published data from the ESHRE PGD Consortium reported on >27, 000 treatment cycles reaching oocyte pick-up. The indications were: 61% aneuploidy screening, 17% monogenetic disorders, 16% chromosome aberrations, 4% sex determination because of X-linked disease, and 2% for sex determination. 5,187 clinical pregnancies were achieved, 4,140 deliveries and 5,135 children.¹

Since 1997, PGD has been allowed in Denmark in relation to scientific projects.² In Denmark, the first child was born after PGD-treatment in 1999. No follow-up of Danish children born after PGD has been performed.

With the continuous advancement of the techniques, the obligation to monitor the safety remains an important issue. It has been established that *in vitro* fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) are associated with a small, but increased risk of adverse obstetrical and neonatal outcomes.^{3,4} Results of long-term follow-up have generally been comforting, but results concerning cognitive function and behaviour are not consistent.⁵

Very few studies have been conducted on the health and development of the children. The ESHRE PGD consortium has been collecting data continuously from a total of 54 PGD centres since 1997. Results from the first 10 years of data collection showed malformations in 3.9% of children and neonatal complications in 10% where such information was available.¹ Unfortunately, the validity of the data is difficult to evaluate, particularly information on neonatal complications. A few other studies have been published internationally on obstetrical complications and short-term follow-up with reasonably reassuring results,⁶⁻¹⁰ but children have not been followed beyond the neonatal period or 6 months of age.

In the international literature, there is no follow-up of Danish children born after PGD, and internationally there is no follow-up of children beyond 6 months of age.

Aims

Study 1: To compare obstetrical and neonatal outcomes in children born after PGD with those of IVF-children and spontaneously conceived children born in Denmark 1999-2013

Study 2: To assess neuropsychological development in children born after PGD-treatment in Denmark

Study 3: To assess parenting stress and relations in families conceived after PGD-treatment in Denmark

Hypotheses

Study 1: Children born after PGD-treatment have lower birth weight and gestational age and greater risk of preterm delivery compared to spontaneously conceived children – but do not differ from children born after IVF.

Study 2: There is no association between method of conception (PGD vs. IVF vs. spontaneous) and executive functions and behavior in children.

Study 3: There is no association between method of conception (PGD vs. IVF vs. spontaneous) and parenting stress or family relations.

Methods

Design

Study 1: Historical cohort study.

Study 2: Prospective cohort study.

Study 3: Prospective cohort study.

Population

The study population for adverse pregnancy, birth and neonatal outcomes consists of all children born in Denmark between 1 January 1999 and 31 December 2013. Comparison will be done between children born after PGD treatment (exposed) and children born after other types of IVF/ICSI-treatment (reference group 1) and children conceived spontaneously (reference group 2).

For the study of neuropsychological development, all children born after PGD-treatment will be matched 1:1 with children from each of the reference groups, and relevant questionnaires will be mailed to the parents.

Exposure

Information on exposure to PGD-treatment and other types of IVF-treatment will initially be drawn from the IVF-Register.¹¹ The information on PGD-treatment has been validated against

records in the three public fertility clinics performing PGD during the study period. In this way, complete follow-up of all children born after PGD-treatment of their parents will be ensured.

Reference groups

From the IVF registry information on all IVF and ICSI cycles will be drawn yielding reference group 1 after subtraction of PGD-treatment cycles. Information on reference group 2 of spontaneously conceived children will be identified from the Danish Medical Birth Registry¹² after subtraction of all IVF/ICSI-treatment cycles.

Additional information will be drawn from the Danish Cytogenetic Central Registry yielding information on monogenetic diseases, making possible the comparison of children born after PGD because of monogenetically inheritable diseases in the parent(s) with children born of parents with similar conditions, where the parents have chosen spontaneous conception and subsequent prenatal diagnosis.

Outcomes

Study 1

Information on complications during pregnancy and delivery will be obtained from the Danish Medical Birth Registry,¹² including placental abruption, placental insufficiency and pre-eclampsia (pregnancy), gestational age, weight, length and head circumference at birth, placental weight, stillbirth, Apgar score, umbilical cord pH, and malformations (delivery).

Study 2

Information on executive functions and behaviour will be obtained by a self-administered questionnaire. The Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)¹³ is a questionnaire for parents and teachers/pre-school teachers which enables assessment of executive function behaviors in the home and in day care environments. It is designed for a broad range of children, ages 5 to 18 years. The Parent and Teacher Forms of the BRIEF each contain 86 items within eight theoretically and empirically derived clinical scales that measure different aspects of executive functioning: Inhibit, Shift, Emotional Control, Initiate, Working Memory, Plan/organize, Organization of Materials, and Monitor.

The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) is a brief behavioral screening questionnaire for parents and teachers/pre-school teachers comprising questions on 25 psychological attributes, some positive and others negative (<http://www.sdqinfo.com>).¹⁴ The 25 attributes cover five domains of behavior, namely Conduct Problems, Inattention-Hyperactivity, Emotional Symptoms, Peer Problems, and Prosocial Behavior. Scores are derived for these domains and the first four domain scores are summed to generate a Total Difficulties score. It is designed for a broad range of children, ages 4 to 16 years.

Study 3

The Parenting Stress Index (PSI)¹⁵ is designed to evaluate the magnitude of stress in the parent-child system. It includes aspects of emotional distress in the parenting role, the parent's ability to cope with the task of parenting and the parents' perceptions of the child's demands. The inventory comes in a long and a short form that focuses on three major domains of stress: child characteristics, parent characteristics, and situational/demographic

life stress. Two domains, Child and Parent, combine to form the Total Stress scale. The Life Stress scale provides information about the amount of parent stress caused by factors outside the parent-child relationship.

Within the Child Domain, six subscales (Distractibility/Hyperactivity, Adaptability, Reinforces Parent, Demandingness, Mood, and Acceptability) evaluate sources of stress as gathered from the parent's report of child characteristics.

Within the Parent Domain, seven subscales (Competence, Isolation, Attachment, Health, Role Restriction, Depression, and Spouse/Parenting Partner Relationship) measure sources of stress related to parent characteristics.

The Child-Parent-Relationship Scale (CPRS)¹⁶ is a self-report instrument completed by mothers or fathers that assesses their perceptions of their relationship with their son or daughter. The 15 items are rated on 5-point Likert scales and the ratings can be summed into groups of items corresponding to conflict and closeness subscales. It is applicable to children ages 3-12.

Additionally, a short questionnaire will be developed to assess parents' experiences of parenting a child conceived using PGD vs. ICSI or SC with regards to the degree of disclosure to the child, friends and family and narratives about the treatment.

Potential confounders

A number of potential confounders are available from the Medical Birth Registry and the IVF-Register,^{11,12} e.g. child sex, maternal age, smoking, pre-pregnancy BMI, co-morbidity, mode of delivery, marital status and paternal age.

Statistics

Data from the medical records and the national health registers will be cross-linked using the unique personal identification number assigned to all Danish citizens. Categorical data will be compared with the chi-squared-test and continuous data with t-test or Mann-Whitney U-test. Multiple logistic and linear regressions will be performed to compare obstetrical and neonatal outcomes and child development between the exposure group and the reference groups. All analyses will be adjusted for the above mentioned potential confounders.

Power calculation

Approximately 150 children were born after PGD-treatment during the period 1 January 1999 and 30 June 2012. In the same period approx. 20,000 children were born after IVF/ICSI-treatment and 600,000 children born after natural conception. With a significance level of 5% and a power of 80% we will be able to detect a difference on birth weight of 115 grammes (Mean 3500 g, SD 500 g) between PGD-children and children born after IVF/ICSI or naturally conceived.

Ethics

The study has been approved by the Danish Data Protection Agency and The Danish Patient Safety Authority, (previously the Danish Health and Medicines Authority, entity for inspection and patient safety).

Perspectives

This is the first Danish study comparing risk of adverse short –and long-term outcomes in children conceived after PGD. The results of these studies will add considerably new knowledge on short and long term child development – knowledge that has been and is being demanded by couples undergoing PGD-treatment as well as Danish and international health authorities. Additionally, these results will assist in our understanding on the causality of the observed risk associated with standard IVF and ICSI, where it is still uncertain whether the risks are related to the procedures or with underlying conditions in the parents.

References

1. Harper JC, Wilton L, Traeger-Synodinos J, Goossens V, Moutou C, SenGupta SB, et al. The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection. *Hum Reprod Update*. 2012 May-Jun;18(3):234-47.
2. Lov om kunstig befrugtning, (2007).
3. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Otterblad Olausson P, Wennerholm UB. In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG* 2005;112: 1529-1535.
4. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from ivf/icsi: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18: 485-503.
5. Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Fertil Steril* 2013;100:844-854.
6. Strom CM, Strom S, Levine E, Ginsberg N, Barton J, Verlinsky Y. Obstetric outcomes in 102 pregnancies after preimplantation genetic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jun;182(6):1629-32.
7. Liebaers I, Desmyttere S, Verpoest W, De Rycke M, Staessen C, Sermon K, et al. Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod*. 2010 Jan;25(1):275-82.
8. Goossens V, Traeger-Synodinos J, Coonen E, De Rycke M, Moutou C, Pehlivan T, et al. ESHRE PGD Consortium data collection XI: cycles from January to December 2008 with pregnancy follow-up to October 2009. *Hum Reprod*. 2012 May 8.
9. Harper JC, Coonen E, De Rycke M, Harton G, Moutou C, Pehlivan T, et al. ESHRE PGD Consortium data collection X: cycles from January to December 2007 with pregnancy follow-up to October 2008. *Hum Reprod*. 2010;25(11):2685-707.
10. Desmyttere S, De Rycke M, Staessen C, Liebaers I, De Schrijver F, Verpoest W, et al. Neonatal follow-up of 995 consecutively born children after embryo biopsy for PGD. *Hum Reprod*. 2012 Jan;27(1):288-93.
11. Andersen AN, Westergaard HB, Olsen J. The Danish in vitro fertilisation (IVF) register. *Danish Medical Bulletin*. 1999;46(4):357-60.
12. Knudsen LB, Olsen J. The Danish Medical Birth Registry. *Danish Medical Bulletin*. 1998;45(3):320-3.
13. Sherman EMS, Brooks BL. Behavior rating inventory of executive function - Preschool version (BRIEF-P): Test review and clinical guidelines for use. *Child Neuropsychology*. 2010;16(5):503-19.
14. Goodman R. The strengths and difficulties questionnaire: A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 1997;38(5):581-6.
15. Abidin RR. Parenting stress index. Odessa: Psychological Assessment Resources; 1990.
16. Pianta, RC. Child-Parent Relationship Scale, University of Virginia, Charlottesville, VA (1994)

The Lundbeck Foundation – Running costs

Budget

Overall description

All running cost applied for are connected to the data collection necessary for the study (neurological follow-up on PGD-children). Thus, we seek funding to carry out a supplementary data collection on an already existing cohort of PGD-children and two groups of controls. We wish to contact parents of PGD children (n=149) with neurological test questionnaires, as well as parents of children that were conceived by IVF/ICSI treatment, and parents of children that were spontaneously conceived (n=149).

Extraction of data on contact addresses from the Danish CPR registry

5 programming hours, á 1292 d.kr. (linkage by existing data on CPR-numbers).....6.460 d.kr.

(<http://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/forskerservice/priser/>)

Questionnaire purchase costs

- BRIEF: 45 x 160 d.kr. (45 packages of 10 questionnaires á 160 d.kr.).....7.200 d.kr.
- SDQ: Free0 d.kr.
- Parenting Stress Index: 45 x 810 d.kr. (10 questionnaires á 810 d.kr.).....36.450 d.kr.

Questionnaire purchase total amount.....43.650 d.kr.

(<https://www.hogrefe.dk/shop/brief-v-sporgeskema-til-parorende-med-opgorelses-og-scoringsark-10-stk.html>)

(<http://sdq-dawba.dk/sdq/licens/>)

(<https://www.hogrefe.dk/shop/psi-komplet.html>)

Questionnaire postage (B-post)

- a) Invitation letter with enclosed questionnaires (1st contact)
 - o 3 x 149=447 large letters á max 500 g sent with Danish stamps,.....15.645 d.kr.
- b) Return of questionnaires (after 1.st contact)15.645 d.kr.
- c) Reminder letter (2nd contact)
 - o 200 large letters á max 50 g.....2.400 d.kr.
- d) Reminder letter, including new enclosed questionnaires (3rd contact)
 - o 150 large letters sent with Danish stamps á max 500 g.....7.875 d.kr.
- e) Return of questionnaires after reminder (after 2nd and 3rd contact).....7.875 d.kr.

Questionnaire postage, total amount.....49.440 d.kr.

(<https://postdkportoberegner.azurewebsites.net/>)

Data entry: TAP costs

- Student assistance with data entry:
Estimated 1 hour pr. contacted child's parents, max. n=447 returned questionnaires:
447 hours á 135,92 d.kr (basis pay step 1, Danish Regions)..... 60.756 d.kr.

(<https://www.djoef.dk/r-aa-dgivning/l-oe-n/studerende/studiejob-i-det-offentlige.aspx>)

The Lundbeck Foundation – Running costs

Publication of data in an international peer-reviewed journal (\$2145).....14.056 d.kr.

(<http://fertilityresearchandpractice.biomedcentral.com/about>)

Total amount applied for.....**174.362 d.kr.**

Post doc Protocol

Bjørn Bay, M.D, PhD

Fertility treatment and parental subfertility: Growth, health and cognitive development into adulthood

A part of the research program: Assisted reproduction and child neuropsychological development

Collaborators

Professor & Director Susan Golombok.

Centre for Family Research, Dept of Psychology, University of Cambridge.

Senior Consultant Ulrik Schiøler Kesmodel, MD, PhD.

The Fertility Clinic, Aarhus University Hospital, Denmark.

Professor Erik Lykke Mortensen, MSc (Psych).

Institute of Public Health and Center for Health Aging, University of Copenhagen, Denmark.

Post doc Lena Howi, PhD

School of Public Health, Section of Epidemiology, Aarhus University, Denmark.

Objective

With today's rapid development in fertility treatment it is crucial to consider the safety aspects. In Denmark, close to 10% of newborns are conceived after fertility treatment. Thus, even if these procedures are associated with a small increase in risk of pregnancy complications, or long-term development deficits it may significantly influence not only the families involved but also healthcare costs. This study will investigate the potential association between IVF treatment and neuropsychological development in young adults born after ART. This will provide more evidence-based information that can be given to couples seeking IVF treatment. Results of the study may also direct changes in order to minimize the adverse effects in future fertility treatments and may guide further research to improve outcome of pregnancies achieved by such procedures.

The aim of this post doc period and visiting scholarship at University of Cambridge is to add further knowledge on the neuropsychological outcomes of children conceived after fertility treatment.

The main objectives are:

1. To investigate the long-term development of young adults conceived after fertility treatment.
2. To collaborate with some of the world's leading scientists in the field of psychological development of offspring conceived after fertility treatment.

Background

Numerous studies have investigated potential adverse outcomes after fertility treatment. While the risks of obstetrical and perinatal complications are increased, it has been established that this is mainly driven by the risk of multiplicity.¹⁻³ However, even singletons born after fertility treatment have increased risks of low birth weight, preterm birth, and malformations.^{4,5} In addition, there is growing evidence that subfertility itself, independently of fertility treatment, increases the risk of adverse outcomes.^{6,7}

Any risk for the children conceived after ART could arise because of the medical ovarian stimulation, because of the altered selection of the fertilizing spermatozoa, or

the ex vivo handling of the gametes at a particular vulnerable period. Further, recent reports have suggested an increased risk of genomic imprinting disorders after IVF⁸ – these diseases include the diagnoses of mental retardation and other neuropsychological development outcomes.

Studies on long-term cognitive development are particularly inconclusive. Previous attempts to investigate the neuropsychological development in children born after fertility treatment have considerable limitations. First, adjustments for potential confounders are inadequate in many studies. Couples seeking fertility treatment may differ from couples conceiving spontaneously with respect to age and socioeconomic position with treated couples being older and having higher socioeconomic position.⁹⁻¹² These factors are likely to affect neuropsychological development of the offspring, and failure to adjust for such variables is a major limitation. In particular, only a few studies included information on the duration of infertility in order to address the impact of subfertility on the outcome in question.¹³⁻¹⁶ Further, a majority of studies restricted outcomes to general cognitive development or the risk of mental disorders.¹⁷ Although such tests or register-based information may yield reliable results on general mental development or health, this type of information may not be sensitive enough to detect more subtle and specific cognitive deficits.

Research Methods

The study population is based on data from the Aarhus Birth cohort, which continuously collects data on pregnancies at Aarhus University Hospital. The pregnant women and their partners complete a questionnaire including information on fertility treatment, waiting time to pregnancy, prenatal exposures, background demographic information, and lifestyle factors.

Exposure information of interest in this study will be waiting time to pregnancy and whether the woman has conceived after fertility treatment or spontaneously. In order to ensure long-term follow up, only children from the first years of the cohort (1990-1992) are included and thus, at the time of follow-up in 2015 the children will be young adults aged 23-25.

Outcome information will be collected from the Danish national conscription register. Danish men are obligated by law to attend conscription when they turn 18 years of age

or shortly after. The register contains health information and outcomes of a physical examination and test of cognitive functions. The examinations have followed the same standardized procedures over many decades, and the Danish Conscript Registry represents a valuable resource for epidemiological research in Denmark (REF). A trained physician performs the physical examination and the cognitive function is assessed with the Boerge Prien test, which has been used since 1957. The test includes four subtests: letter matrices, verbal analogies, number series, and geometric figures. The single final score is the sum of correctly answered items (range: 0–78). BPP scores correlate to a large extent with scores in the Wechsler Adult Intelligence Scale, which is one of the most widely used test of general intelligence. Preceded by a health questionnaire, the physical examination includes measures of anthropometric, eyesight, hearing, and a general health status as evaluated by the physician (qualified/confined qualified/unqualified for military service).

Statistical analysis

With the use of the unique Danish person identification number assigned to all citizens in Denmark, we will cross-link information from the Aarhus Birth Cohort and the follow up data on the offspring from the Danish national conscription register. By conduction analyses adjusted for appropriate covariates affecting cognitive development we will assess the association of being conceived by fertility treatment or by subfertile parent and the long-term development with regards to cognitive function, growth and health.

Ethics

The study are based on information already registered in the Aarhus Birth Cohort and the Danish national conscription register, and hence the study will not add any additional burden to the women or their children.

Publication Plan

Based on the collected data, we plan to publish at least two papers in international peer reviewed journals:

1. “Parental infertility and fertility treatment: intelligence among the offspring as young adults”
2. “Antropometrics in young adults conceived after fertility treatment”

Research plan & Funding

The study is a part of the research project: “Assisted reproduction and child neuropsychological development” initiated in 2011 as a multidisciplinary collaboration between researcher and clinicians at Aarhus University Hospital, Aarhus University, and University of Copenhagen. A part of the project described in this protocol has been conducted during a stay as visiting scholar at University of Cambridge in collaboration with Professor Susan Golombok, who is among the leading scientist in the world within the field of neurocognitive and sociobehavioural development of children conceived after fertility treatment.

References

1. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, et al. Growth and development of children born after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2008;**90**(5):1662-73
2. Olivennes F, Fanchin R, Ledee N, et al. Perinatal outcome and developmental studies on children born after IVF. *Hum. Reprod. Update* 2002;**8**(2):117-28
3. Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet* 2007;**370**(9584):351-59
4. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from ivf/icsi: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2012;**18**(5):485-503
5. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2013;**19**(2):87-104
6. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N. Engl. J. Med.* 2012;**366**(19):1803-13
7. Zhu JL, Basso O, Obel C, et al. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *Br. Med. J.* 2006;**333**(7570):679-81
8. Lidegaard O, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study. *Hum. Reprod.* 2005;**20**(4):950-4
9. Bay B, Mortensen EL, Hvidtjorn D, et al. Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorders: register based cohort study. *BMJ* 2013;**347**:f3978
10. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, et al. Cognitive and motor development of 8-year-old children born after ICSI compared to spontaneously conceived children. *Hum. Reprod.* 2006;**21**(11):2922-29
11. Levy-Shiff R, Vakil E, Dimitrovsky L, et al. Medical, cognitive, emotional, and behavioral outcomes in school-age children conceived by in-vitro fertilization. *J. Clin. Child Psychol.* 1998;**27**(3):320-29

12. Mains L, Zimmerman M, Blaine J, et al. Achievement test performance in children conceived by IVF. *Hum. Reprod.* 2010;**25**(10):2605-11
13. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, et al. In vitro fertilization in Sweden: Child morbidity including cancer risk. *Fertil. Steril.* 2005;**84**(3):605-10
14. Zhu JL, Basso O, Obel C, et al. Infertility, infertility treatment and psychomotor development: the Danish National Birth Cohort. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2009;**23**(2):98-106
15. Zhu JL, Obel C, Basso O, et al. Infertility, infertility treatment, and mixed-handedness in children. *Early Hum. Dev.* 2009;**85**(12):745-9
16. Zhu JL, Obel C, Basso O, et al. Infertility, infertility treatment and behavioural problems in the offspring. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2011;**25**(5):466-77
17. Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Fertil. Steril.* 2013;**100**(3):844-53

Projektbeskrivelse

Horsens-kohorten

Baggrund

Resultatet af en fertilitetsbehandling afhænger bl.a. af hvilken alder kvinden har, hendes (og farens) BMI, medicinforbrug, vitaminniveau og nyere resultater viser ligeledes at kosten også influerer på sandsynligheden for at en fertilitetsbehandling lykkes. Disse faktorer kan være påvirket af den enkelte kvinde og mands sociale forhold.

Helt unikt for Horsens og omegn er der på forsøgsbasis og efter særlig tilladelse oprettet en ny database, hvor medicinske data og sociale data er sammenholdt for 170.000 borgere. Man kan ikke på individniveau identificere den enkelte, men kan følge hvorledes det går med patienter som henvises til fertilitetsbehandling. Med disse data kan man forhåbentlig skabe mere viden om hvad der påvirker fertiliteten og forebygget at der bliver behov for fertilitetsbehandling, ligesom man forhåbentlig kan optimere patient- og efterfølgende graviditesforløb, til gavn for den enkelte borger/parret, barnet og for samfundet.

Materiale og metoder

Med udgangspunkt i de sammenkørte anonymiserede data laves udtræk af kohorten, som er henvist til fertilitetsbehandling. Ud fra foreløbige tal vil der være ca. 8.600 kvinder i den fertile alder (dog fra 25 – 45 år), hvoraf ca. 15% vil opleve at være infertile og blive henvist til fertilitetsbehandling. Dette giver ca. 1300 kvinder og lidt færre mænd (ca. 1100), da ca. 10% af de henviste vil være enlige eller i kvinde-kvindeforhold.

Antal henvisninger og indlæggelser på sygehus, varighed, alder på indlæggelsestidspunktet, samt diagnoser, borgeroplysninger, DRG-karakteristika mm kan sammenholdes mellem en kohorte af kvinder, hvor der opnås spontan graviditet og en gruppe som tilbydes fertilitetsbehandling. Antal behandlinger og outcome vil kunne sammenholdes. Efterfølgende vil graviditetsforløb, antal kontakter, fødselskomplikationer, barnets diagnoser mm blive inddraget og igen sammenlignet mellem de to grupper.

Resultater

Både det præ-peri og efterfølgende forløb i relation til fertilitetsbehandling vil kunne vurderes ud fra kvinden/parrets medicinske baggrund inklusiv sociale parametre. Hermed kan forskelle belyses, og hvis der er variation da forhåbentlig medvirke til forebyggende tiltag, understøttende eller forbedrede patientforløb til gavn for kvinden, parret, barnet og samfundet.

Tidsplan

Der ansøges om et PhD-projekt, hvor kohorten kan identificeres og data bearbejdes.

Start 1/8-2018 – 31/7-2021.

Vejledere

Bjørn Bay, Uddannelseslæge, PhD., Fertilitetsklinikken Horsens Regionshospital og Aarhus Universitetshospital.

Ulla Breth Knudsen, professor, overlæge, PhD, Fertilitetsklinikken Horsens Regionshospital og Aarhus Universitet.

Økonomi

Et Ph.D.projekt: 440.000 kr/år => 1.320.000 kr over 3 år.

BILAG 7

Reproduktiv og seksuel sundhed: En undersøgelse af unge danske mænd med testikulærkræft, fertilitets bekymringer og seksuallivs-funktion undervejs- og efter kræftbehandling

Baggrund

For de fleste mennesker er seksuallivet og familiedannelse en naturlig del af livet, men for unge kræftoverlevende (18-45år) bliver denne opfattelse sat på en hård prøve. Senkomplikationer af indgreb og adjuverende kræftbehandlinger betyder ofte nedsat fertilitet eller komplet cancer-relateret infertilitet, som kræver medicinsk fertilitetsbehandling. For eksempel kan sædproduktionen forringes, og derfor tilbydes fertilitetsbevarende behandlinger som standardbehandling i det danske sundhedsvæsen.

Både undervejs i behandlingsforløbet og efter kræftbehandling viser internationale studier at unge kræftpatienter er bekymrede i forhold til fertilitets aspektet, samt rapporterer problemer med seksuallivet, både i forhold til fysisk formåen/gennemførelse og tilfredsstillelse. Disse fysiske komplikationer af kræftbehandling kan medvirke til følelsesmæssige reaktioner såsom tab af mandlighed, sorg og tristhed. Forbliver disse oplevelser og bekymringer vedvarende eller u-konfronterede kan det føre til mere vedvarende nedsat livskvalitet, symptomer på depression og angst.

Til trods for der er udviklet kliniske guidelines på området, rapporterer internationale studier at unge kræftpatienter oplever et øget behov for viden, kommunikation og fælles beslutningsgrundlag. Viden på dette område i en dansk kontekst kan være med til at danne grundlag for og bidrage til udvikling af mere patientvenlig information, samt være en platform for at inddrage patienten i en mere fælles beslutningstagningsproces og øget *patient-centrerede* – et kerneområde for det danske sundhedsvæsen.

Derfor ønsker vi med dette projekt at undersøge forekomsten af fertilitets-relaterede bekymringer og seksuallivsfunktion i en dansk population af testikulær kræftpatienter, samt undersøge sammenhængen mellem disse bekymringer med livskvalitet, symptomer på depression og angst.

Projektet bygger på et tværfagligt samarbejde, og et samarbejde afdelingerne imellem Region Midt sygehusene.

Metode

Deltagere

Mænd i alderen 18 – 45 år, som er diagnosticeret med testikulær kræft, henvist til Fertilitetsklinikken, Horsens for sæddeponering fra december 2018 og et år frem. For mænd som er involveret i parforhold, vil deres partnere også blive bedt om at udfylde et kort spørgeskema. Deltagerne skal kunne tale, læse og skrive dansk, samt være i stand til at kunne give deres samtykke. Deltagerne inkluderes ikke i studiet, hvis deres forventede overlevelser er <24 mdr.

Procedure

De mænd som opfylder inklusionskriterierne vil modtage en skriftlig informationspakke, i forbindelse med deres konsultation ved kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital. Informationspakken vil indeholde en informationsfolder, med e-mail adresse og telefon nr. for yderligere information, samt og en samtykke-erklæring. Hvis manden ønsker at deltage medbringer han samtykke-erklæringen på fertilitetsklinikken, Horsens Regions Hospital. Her vil der være mulighed for mundtlig information, samt en ny samtykke-erklæring skulle den første være gået tabt. Ligeledes vil navn, telefon nr. og e-mailadresse blive noteret. Informationsfolderen indeholder

oplysninger om baggrund for studiet, formål og populationen vi ønsker at undersøge, samt informationer om økonomisk støtte og de overordnede procedurer. Efterfølgende de har deponeret sæd, bliver de bedt om at udfylde et online spørgeskema. De vil blive bedt om at udfylde i alt tre spørgeskemaer, henholdsvis lige omkring sæddeponeringen (tid 1), efter primær behandling (tid 2) og 6 mdr. efter endt primærbehandling (tid 3), samt blive spurgt om de vil deltage i et kvalitativt interview.

Materialer

Alle online spørgeskemaer er forbundet med det sikre system RedCAP (license AU). Herfra bliver opfølgningsspørgeskemaer sendt ud til deltagerne.

Spørgeskemaerne indeholder spørgsmål om sociodemografiske forhold, seksuallivsfunktioner, fertilitets-relaterede tanker og følelser, fertilitets-relateret kommunikation, samt spørgsmål vedrørende emotionel belastning (angst, depression, livskvalitet). De data der ekstraheres fra spørgeskemaundersøgelsen danner basis for udviklingen af semi-struktureret interviews, med de deltagere der har samtykket hertil.

Primære mål

- at undersøge seksuallivsfunktioner og fertilitets-relaterede bekymringer.

Sekundære mål

- at vurdere om der er mulige associationer mellem seksuallivs- og fertilitetsbekymringer og livskvalitet, depression og angst.
- at undersøge oplevelsen af kommunikation vedrørende seksuallivs funktion og fertilitet

Analyse

IBM SPSS version 22 vil blive brugt til alle de statistiske beregninger. For at vurdere prævalensen af seksuallivs- og fertilitetsbekymringer foretages deskriptive analyser. Mulige associationer mellem demografiske og kliniske variable og prævalensen af seksuallivs- og fertilitetsbekymringer, livskvalitet og emotionel belastning vil blive vurderet gennem lineære regressionsanalyser. Alfasoft NVivo 11 vil blive brugt til at analysere det kvalitative data frembragt gennem interviews.

Klinisk relevans

Dette kliniske studie vil ud fra vores viden være det første danske studie der undersøge betydningen af testikulærkræft for unge mænds seksuallivs funktioner og reproduktive sundhed ud fra et psykosocialt perspektiv.

At opnå viden om én af de formodentlige mest prævalente senfølger for unge mænd i behandling for testikulær kræft vil generere værdifuld viden om potentielt emotionelt belastende bekymringer, og deres betydning for trivsel. Med denne form for dybdegående viden (kvantitativt og kvalitativt) kan der på baggrund af evidens-baseret viden, udvikles kliniske guidelines og informationsmaterialer der kan afprøves for effekt på trivsel.

Vejledere og projektansvarlige

Yoon Frederiksen, adjunkt, Ph.d., Psykologisk institut/Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet og Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital

Ulla Breth Knudsen, professor, overlæge, PhD, Fertilitetsklinikken, Horsens Regionhospital & Aarhus Universitet.

Tidsplan

Der ansøges om et PhD-projekt, hvor kohorten kan identificeres og data bearbejdes.
Start 1/12-2018 – 30/11-2021.

Økonomi

Et Ph.D.projekt: 440.000 kr/år => 1.320.000 kr over 3 år.

.

BILAG 8

Stresshåndtering for mænd i fertilitetsbehandling: En eksplorativ undersøgelse af mænds oplevelse af at være partner i et fertilitetsbehandlingsforløb

Baggrund

Det anslås, at 10-14 % af alle par lider af ufrivillig barnløshed, og antallet er stigende. Stadig flere par med fertilitetsproblemer benytter sig af det offentlige tilbud om kunstig befrugtning (in vitro fertilisation), og tal fra sundhedsstyrelsen viser, at antallet af IVF- behandlinger i Danmark er steget med 60 % i løbet af de seneste 10 år.

Mestring af barnløshed og fertilitetsbehandling er afgørende for den grad af belastning, patienterne oplever. Undersøgelser viser bl.a., at det at beskæftige sig med, anerkende og udtrykke sine følelser i relation til barnløsheden, er forbundet med mindre psykosocial belastning, hvorimod en undgåelsesbaseret tilgang – f.eks. at forsøge at undgå samvær med gravide og børn samt at tilbageholde sine følelser - er forbundet med øget psykosocial belastning.

Indtil nu har der primært været fokus på kvindernes tilpasning i relation til den ufrivillige barnløshed og fertilitetsbehandlingen, og på den måde har mændene i mange år været overset forskningsmæssigt. En dansk undersøgelse peger på, at kvinder tilsyneladende har en højere grad af åbenhed ift. såvel faktuelle oplysninger som følelser i relation til barnløshed og fertilitetsbehandling, hvorimod mænd er mere tilbøjelige til enten kun at samtale med andre om faktuelle oplysninger (frem for følelsesmæssige aspekter) eller helt at undgå at tale med andre om barnløshed og barnløshedsbehandlinger. Kvalitative studier har vist at mænd i infertile parforhold tilstræber at undertrykke egne følelser overfor deres kvindelige partner, bl.a. for at undgå at pådrage hende yderligere belastning. En manglende følelsesmæssig åbenhed hos mændene medvirker ikke kun til, at kvinden således kan føle sig alene med de følelsesmæssige aspekter af barnløshed og behandling, men efterlader tilsyneladende også mændene med utilstrækkelig emotionel støtte og færre muligheder for at få vendt tanker og følelser vedrørende barnløsheden.

Formål

Formålet er på denne baggrund at undersøge mænds oplevelse af at være partner i et parforhold med barnløshed og fertilitetsbehandling:

- 1) Omfanget af psykosocial belastning – sker der en forandring i livstilfredshed, følelsesmæssig tilstand og reaktioner, samt tanker om barnløsheden og behandlingen.
- 2) Rolle- og identifikationsbekymringer (maskulinitet).

Herudover vil nogle væsentlige forskningsspørgsmål som fx om åbenhed i parforholdet, samt brug af social støtte spille en a) modererende og/eller b) medierende rolle for sammenhænge mellem afhængige og uafhængige variable også søges undersøgt.

Metode

Deltagere

Mænd som starter i IVF/ICSI-behandling på Fertilitetsklinikken, Horsens Regionshospital i perioden august 2019 til august 2020 vil blive tilbudt at deltage i undersøgelsen.

Inklusionskriterier:

Mænd i IVF/ICSI-behandling.

Læser og forstår dansk.

Alder: 18-45 år.

Procedure

Ved Fertilitetsklinikkens' månedlige og obligatoriske informationsmøde for par, som starter i IVF/ICSI-behandling, informeres parrene mundtligt om undersøgelsen, og de har mulighed for at stille spørgsmål til undersøgelsen. Herudover gøres der på mødet opmærksomt på, at de mænd som måtte ønske det, er meget velkomne til at ringe for en personlig samtale omkring information om undersøgelsen. De vil derudover modtage en informationspakke som de kan tage med sig hjem. Hvis de samtykker til deltagelse vil de blive anmodet om navn, telefon nr. og e-mailadresser. De vil derefter modtage det første spørgeskema online, inden kvinden påbegynder hormonbehandling (tid 1), lige efter ægudtagning (tid 2), og i forbindelse med embryontransfer vil mændene blive bedt om at udfylde det tredje skema (tid 3). Det fjerde skema vil blive sendt til mændenes e-mail lige før de får besked om de har opnået graviditet eller ej (tid 4). Det femte og sidste spørgeskema vil blive sendt til dem 3 mdr. efter endt behandlingsforsøg (tid 5). Spørgeskema 2 og 3 er korte spørgeskemaer, som kan udfylde på 10 min.

Materialer

Databasen vil blive oprettet i RedCAP. IBM SPSS version 22 vil blive anvendt til analyser af mulige forskelle og sammenhænge.

Etiske overvejelser

Undersøgelsen forventes ikke at være til væsentlig ulempe for deltagerne. Projektet anmeldes til den lokale videnskabsetisk komité, clinicaltrials.gov, samt datatilsynet og personfølsomme oplysninger behandles med overholdelse af lov om personoplysninger.

Klinisk relevans

Undersøgelsen vil kunne frembringe ny, værdifuld viden om psykologiske processer med henblik på at forbedre behandlingen af psykologiske aspekter ved behandlingskrævende sundheds-/sygdomsrelaterede forhold. Resultaterne forventes overordnet at kunne bidrage til en evidensbaseret afklaring af psykosociale faktorer som har betydning for mænds håndtering af barnløshed og fertilitetsbehandling.

Projektansvarlig

Yoon Frederiksen, adjunkt, Ph.d., Psykologisk institut/Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet og Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital.

Ulla Breth Knudsen, professor, overlæge, Ph.d., Fertilitetsklinikken, Horsens Regionshospital & Aarhus Universitet.

Tidsplan og budget

Se venligst tidsplanen i fællesansøgningen. Der ansøges om løn til en Forskningsårsstuderende.

BILAG 9

Oversigt over embryologiske forskningsprojekter ved professor Erik Ernst

1. Udvikling af det dopaminerge system og relation til senere udvikling af skizofreni, med Thomas Hyde The Lieber Institute for Brain Development, Baltimore, Maryland USA og professor Bente Pakkenberg, Bispebjerg The Lieber Institute er et af verdens førende centre for forskning i hjernens udvikling og har bl.a. specialiseret sig i undersøgelse af arvelige og miljømæssige forholdsbetydning for udvikling af autisme og schizofreni.
2. Betydningen af zinkproteiner for udvikling af hjernevæv og forekomsten af toksikologisk induceret fosterskade, lektor Agnete Larsen Aarhus Universitet og Thomas Hyde med The Lieber Institute for Brain Development, Baltimore, Maryland USA. Tilstedeværelsen af zink er af absolut nødvendighed for embryologiske udvikling og ændret ekspresion af centrale zink-proteiner (metallothioneiner) har stor indflydelse for tilgængeligheden af frit zink og infektion og alkohol inducerede ændringer i fosteret metallothionein ekspresion i leveren menes at smitte af på resten af kroppen og være en direkte årsag til eksempelvis hjerneskader ved føtal alkohol syndrom. Dette fænomen er hidtil kun undersøgt i dyremodel, hvorfor det Aarhusianske studie er en unik mulighed for at undersøge disse mekanismer hos mennesket. (manus in prep)
3. Epigenetiske forandring i placenta og det sene embryo/tidlige foster med relation til rygning og stigende alder hos den gravide, Lektor Agnete Larsen farmakologi , Biomedicinsk Institut, Aarhus Universitet og genetisk afdeling Institut for Biomedicin Aarhus Universitet. Epigenetik har en essentiel betydning for korrekt kønscelledannelse, befrugtning og den embryoniske udvikling. Miljømæssige påvirkninger, intra- og extra-cellulært, kan påvirke epigenetik og derved afkodningen af genomet i DNA sekvens uafhængige mekanismer ved at ændre gen-specifikke mønstre for DNA methylering og histon modifikationer. Epigenetiske ændringer kan være stabile efter mitotiske celledelinger og i nogle tilfælde selv efter meiose. En epigenetisk påvirkning i tidligt embryologisk stadium vil således kunne være sygdomsdisponerende i voksenlivet. Adgangen til humant embryonalt og føtal væv udgør en unik mulighed for at undersøge hvorledes miljømæssige ændringer påvirker human epigenetik. Støtte af Lundbeck fonden (pt. 3 bachelorstudenter tilknyttet)
4. Rygning og børnecancer – epigenetiske ændringer i føtale humane astrocytter og senere risiko for udvikling af hjernetumorer hos børn – ved Agnete Larsen og Anders Lade Nielsen støtte af Læge Sofus Carl Emil Friis og hustru Olga Doris Friis' Legat"
5. Betydning af zinkproteiner for udviklingen af det humane øje, men senior researcher Imre Lengyel, the London Institute of Ophthalmology
6. Udvikling af den tidlige føtale binyre , med professor Jørgen Rungby – end undersøgelse af miljømæssige faktorer, moders alder og rygevaners betydning for den tidlige binyre og hypothalamus- hypofyse-binyre akse af betydning for vækst og endokrinologisk metabolisme
7. Sammenhæng mellem epigenetiske ændringer i den føtale knogle og udviklingen af malign knoglecancer hos børn med lektor Liselotte Andersen, Biomedicinsk Institut AU (mfl..)
8. Toksikologiske fund af vævsfremmede materialer hos placenta og fostervæv, Professor Claus Yding Reproductionstoksikologisk laboratorium , Rigshospitalet og lektor Agnete Larsen samt Bo Sjöberg Lunds Universitet??
9. Rygningsbetydning for reproduktion Linn Mamsen og Claus Yding Andersen, Reproductionbiologisk laboratorium ved Rigshospitalet.
10. Udvikling af embryonale cardiomyocytstamceller – ph.d. student Maj Skov og Claus Yding Andersen, Reproductionbiologisk laboratorium ved Rigshospitalet.