

INFERTILITET

Sigrun Kjøtrød

Martha Agnes Hentemann

Marit Smaavik Johansen

Jon Hausken

Marit Veholmen

Stine Birkeland

ANBEFALINGER

- Alltid både mann og kvinne ved utredning og behandling
- Aktuelle livsstilsfaktorer (hos begge) i fokus fra første legekontakt.
- Bruk etablerte guidelines for utredning
- Identifiser årsaker; vurderer egnede tiltak før evt ART (assistert befruktning.)
- Raskere henvisning til ART dersom kvinnen > 35 år eller ved klar mannlig eller kvinnelig faktor. Likeledes ved mistanke om redusert ovarialreserve hos yngre kvinne.
- Evt hydrosalpinx fjernes før ART
- Restriktiv mtp ovariereseksjoner hos kvinner i fertil alder. Skånsomhet ved evt opr.
- Ved BMI > 30 kg/m² foreslås kost- og livsstilsintervensjon som første tiltak i primærhelstjenesten, og bør omfatte både mann og kvinne.
- Er paret psykososialt og medisinsk egnet for assistert befruktning (ART), og vurdering av parets omsorgsevne med hensyn til barnets beste.

SØKESTRATEGI

- Pyramidesøk
- Up to Date

- National Institute for Health and Clinical excellence (NICE)-guidelines 2013
- Cochrane Library
- Dansk Guideline- Overvægt, fedme og fertilitetsbehandling
- PCOS Australian Alliance guidelines 2011.
- ESHRE guidelines.

DEFINISJON

Infertilitet: Regelmessig samliv uten prevensjon > 1 år uten å oppnå graviditet.

Primær infertilitet, uten tidligere graviditeter

Sekundær infertilitet, med tidligere graviditeter

FOREKOMST

Prevalens 9-15 % (III)

Andel som forblir barnløse 10-15 % (III)

ETIOLOGI^{1,2}

- Kvinnen (40 %) Ovulasjonsforstyrrelser, tubarfaktor, endometriose, cervixfaktor, myoma uteri, seksuelle problemer, genetiske årsaker, andre årsaker.
- Mannen (20 %)- Nedsatt sædkvalitet (evt azoospermi), ejakulasjonssvikt, seksuelle problemer, genetiske årsaker.
- Begge (30 %)
- Uforklart (10 %)

RISIKOFAKTORER

Alder³

Avtagende fertilitet med økende alder hos kvinnen grunnet redusert ovarialreserve både kvantitativt og kvalitativt. Opp til

30 år er fertiliteten relativ homogen, etterpå blir den veldig forskjellig fra kvinne til kvinne.

Overvekt/fedme

- Optimal BMI 18,5 -25kg/m²(II)⁴
- Økt andel med ovulasjonssvikt; ved overvekt og undervekt(II)⁴
- Kvinner med betydelig overvekt responderer dårligere på stimulering ved ART(II)
- Antall friske barn etter ART avtar med økende BMI hos kvinnen(II)^{5,6,7}
- Høy BMI hos mannen assosierer negativt med sædkvalitet(III)⁸
- Høy BMI hos mannen øker time to pregnancy(III)
- Økende holdepunkter for at negativ livsstil hos mor og/eller far via epigenetiske mekanismer kan gi dårligere utkomme for barnet(III)^{8,9,10,11}

Røyking

Skader eggstokkfunksjonen og reduserer fertilitet hos kvinnen.¹²
Reduserer spermakvalitet.¹²

Genitale infeksjoner

Spesielt chlamydia, risiko for tubeskade

Arvelig disposisjon

Trolig både ved endometriose og PCOS

Få klare assosiasjoner vedr miljø og yrkesrelaterte faktorer.

UTREDNING

- Både mann og kvinne utredes sammen, og de **henvises som par**.

- Hvor lenge ubeskyttet samliv?
- Hvor ofte samleie?
- Seksuelle problemer? Stressreaksjoner i kjølevannet av infertilitet og behandling.
- Graviditeter både i tidligere og aktuelle forhold hos begge.

Kvinnen

Anamnese

Klinisk undersøkelse

- Høyde/vekt, dvs BMI
- Waist/Hip-ratio, androgen eller feminin fettfordeling?
- Hirsutisme, akne
- Gynekologisk undersøkelse; cervixcytologi og mikrobiologi på indikasjon

Ovarialreserve¹³

Bedømmes ved en kombinert vurdering av totalt antall antrale follikler (AFC), anti Müller Hormon (AMH), basal FSH og Ø2, samt kvinnens alder.

AMH^{14,15}

- AMH korrelerer kvantitativt med ovarialreserve, men i mindre grad med kvalitet av oocytter.
- Så langt ser det ut til at AMH er relativt stabil gjennom menstruasjonssyklus, men er ikke helt syklusuavhengig.¹⁵
- AMH kan ikke bedømmes under pågående hormonbehandling (P-pille mfl, ofte for lav)
- AMH synker med økende alder hos kvinnen.
- AMH er 2-3 x høyere hos kvinner med PCOS.
- AMH < 1pmol/L indikerer lav eller knapt målbar ovarialreserve.

- Lav AMH alene er ikke godt nok grunnlag for avslag på søknad om IVF hos yngre kvinne.^{16,17}
- AMH verdien kan brukes for tilpasning av stimuleringsprotokoll og dose ved IVF.¹⁷
- Høy AMH indikerer økt risiko for overstimulering (OHSS).
- Så langt er AMH ikke indisert for screening eller prediksjon av spontan fertilitet.¹⁸

Prøvemateriale: Serum, 0,5ml. Må ikke være frossen lenger. Så kort transporttid som mulig.

Prøven tas fortrinnsvis på syklusdag 2-5.

Ved usikkerhet ang prøvesvaret kontroll av verdi (spes ved lave eller svært høye verdier).

AFC

- Telling av alle follikler mellom 2 og 10 mm i begge ovarier.
- Avhengig av ultralydapparat og undersøker.
- Måles for kunne tilpasse stimuleringsdosen ved ART individuelt.

FSH og Ø2 (Østradiol)

- FSH og Ø2 skal tas i tidlig follikkelfase, dag 2-5.
- FSH, LH og Ø2 kan variere fra syklus til syklus og må gjentas flere ganger for å gi mening.
- En kombinasjon av relativt høy Ø2 og enda normal FSH tyder på for tidlig rekruttering av follikler, ofte kombinert med korte menstruasjonssyklusser. Dette kan bety lav ovarialreserve.

Blodprøver:

- Regelmessig menstruasjon: (26-34 dg): AMH, FSH, LH, østradiol på syklusdag 2-5.

- Oligo-eller amenorre: AMH, FSH, LH, Ø2, TSH, fritt-T4, prolaktin, testosteron, androstenedion, SHBG, Fastende glukose og insulin C-peptid, (og evt DHEAS, 17-OH progesteron, HbA1c).
- Rubellaserologi

Ovulasjonspåvisning

- **Ikke** nødvendig dersom helt regelmessig syklus
- Lutealfaseverdi av progesteron (> 10 mmol/l)
- LH-surge i urin (stix)

Transvaginal ultralydundersøkelse

- Funn bør relateres til siste menstruasjon (dominant follikkel, fri væske i fossa Douglasi, eller corpus luteum?).
- Antral follikkeltelling – se over.
- Hydrosalpinx?
- Endometrium- tykkelse og -fase, polypp?
- Myometrium, adenomyose?
- Uterine misdannelser? evt 3D ultralyd

Hysteroskopi

Infertilitet alene er ikke indikasjon

Laparoskopi med pertubasjon

- Evt hos yngre kvinner for å vurdere behandlingsalternativer
- Dersom kvinnen har sterkt ønske om å vite årsak
- Sjelden indisert ved klar mannlig faktor

HSG/HysCos/SIS-saltvannsundersøkelse

Enkel us av tubepassasje/cavitet

Mannen

Anamnese

Sædprøve

- Normal prøve: Ingen videre tiltak nødvendig
- Nedsatt sædkvalitet: Kontroll av prøven etter 2-3 mndr. Ikke enighet om grenseverdier. Klinisk us av genitalia og ultralyd scrotum.
- Ved azoospermi eller spermiekonsentrasjon < 1mill/ml: FSH, LH, prolaktin, testosteron og kromosomundersøkelse. Obs- underliggende sykdom, hypothyreose/hyperthyreose, diabetes type 2, hypogonadotrop hypogonadisme, genetisk årsak, bruk av anabole steroider?

Råd og forbehandling ved Infertilitet

- Tidsfaktor er viktig. Legg tidlig en behandlingsplan. Realistisk informasjon om prognose.
- Anbefaler samleiehyppighet 2-3ggr/uke
- Timing av samleie- siste 6 dager før ovulasjon - høyst sannsynlig siste 2 dager før ovulasjon(II)
- Paret informeres om betydning av livsstil i forhold til infertilitet og svangerskap for øvrig.
- Alle med BMI > 30 kg/m² bør fra første konsultasjon tilbys program for kost- og livsstilsendring, begge om nødvendig. Obs Frisklivssentraler etablert i mange kommuner. De fleste IVF klinikker tilbyr ikke ART dersom BMI > 32-33kg/m²
- Vektreduksjon må skje **før** behandling igangsettes. Perikonsepsjonelt/under pågående behandling er det anbefalt at kvinnen har normalt kaloriinntak.
- Seponere røyk hos både mann og kvinne. Risiko ved bruk av snus i forhold til fertilitet er ikke avklart.

- Folinsyre 0,4 mg 1 mnd før konsepsjon og til svangerskapsuke 12 anbefales(II)
- Kvinner med negativ rubellaserologi bør vaksineres.
- Cervixfaktor - infeksjoner saneres.
- Prolaktinemi >1000IE i gjentatte prøver må utredes og bør behandles.
- Subklinisk hypothyreose bør behandles før oppstart av infertilitetsbehandling.

Ovulasjonsinduksjon

Ovulasjonsinduksjon har lite effekt ved regelmessig menstruasjon eller ved uforklart infertilitet.

Se også "Polycystisk ovariesyndrom"

- Intensiv kost- og livsstilsveiledning er førstelinjebehandling (II,III)⁴
Det anbefales 5-10 % vektreduksjon om BMI > 25-27 kg/m² (II).
- Medikamentelle behandlingsalternativ:
 - *Clomifencitrat* (Pergotime[®], max x 6 ggr (I)¹⁹
 - *Metformin* kan gi ovulasjon og graviditet, evt i kombinasjon med Clomifencitrat (I). Trolig er det slik at fedme gir dårligere respons mtp ovulasjon. Metabolske/glycemiske forandringer styrker indikasjonen for metformin.^{4,20,21,22,23}
 - Aromatasehemmer: *Letrozol* (Letrozol[®] eller Femar[®]) har god effekt (II,III), men bruk er ikke godkjent for infertilitet.⁴ Dersom man velger å behandle, så må graviditet utelukkes samme dag som hun starter med tablettene.
 - Lavdosestimulering med FSH krever erfaring.

Kirurgisk behandling

- Man anbefaler fjerning av hydro /sactosalpinx før ART (øker suksessraten)(I). Alternativt laparoskopisk okklusjon av mediale

del av tube. Verdien av evt aspirasjon av hydrosalpinx ved pågående IVF-prosedyre er uavklart.²⁴

- Endometriose-sanering, enkle adheranseløsninger kan vurderes²⁵
- Elektrokoagulering ved PCOS (II,III). Se Polycystisk Ovarialsyndrom. Er trolig like effektiv som medikamentell ovulasjonsinduksjon (37 % live birth rate). II/III.²⁶
- Vi foreslår at submukøse myom og intramurale myomer > 4-5 cm fjernes før ART(III)²⁷
- Endometriepolypper bør trolig fjernes (IIb), men uavklart om det øker live birth rate.²⁸
- Uavklart om septumreseksjon bedrer utkommet, kan vurderes ved habituelle aborter(III)

Mannlig infertilitet

Antibiotikabehandling er ikke vist å være effektiv ved nedsatt sædkvalitet eller leukospermi

Operasjon av varicocele er ikke vist å øke grav.raten

ASSISTERT BEFRUKTNING

Reguleres av Bioteknologiloven og "Forskrift om krav til kvalitet og sikkerhet ved håndtering av humant av humane celler og vev" (FOR 2008-03-07 nr 222).

- Forutsetter at paret er gift eller har et stabilt samboerskap i ekteskapslignende forhold.
- Henvisende og behandlende lege skal vurdere hvorvidt paret er psykososialt og medisinsk egnet som foreldre. Det skal legges vekt på parets omsorgsevne og vurdering skal skje med hensyn til barnets beste. Relevant informasjon vedr psykososiale

problemer og vurdering av egnethet som fremtidige foreldre må formidles i henvisningen.

- Begge må ha fast oppholdstillatelse; ART er ikke nødvendig helsehjelp.
- Tolk benyttes om nødvendig ved utredning og behandling i forbindelse med assistert befruktning.
- Sviktende compliance kan i enkelte tilfeller medføre at planlagt behandling utsettes eller avlyses.
- Hepatitt B, C, og HIV undersøkelse må foreligge. Prøvene må gjentas etter 24 mndr.
- (HTLV1, HTLV2, Treponema på indikasjon).

Inntakskriterier

- Er ikke lovregulert og varierer ved de ulike klinikker.
- Offentlige klinikker prioriterer par uten barn og kvinner <39-40år. Noen tilbyr også søskenforsøk.
- Kvinner 40-42 år kan tilbys et testforsøk i offentlig regi forutsatt adekvat ovarialreserve.

Intrauterin inseminasjon med donorsæd (AID).

- Tilbud til lesbiske eller til heterofile par hvor mannen har azoospermi eller sterkt nedsatt sædkvalitet.
- Tubepassasje undersøkes før behandling.
- Ikke-anonym sædgiver må benyttes - dvs barnet kan kreve å få sædgivers identitet oppgitt ved 18 års alder.
- Tilbud eksisterer ved OUS og Fylkessykehuset i Haugesund, Medicus klinikk i Trondheim, Fertilitetssenteret i Oslo, IVF-Klinikk i Oslo, Klinikk Hausken i Bergen og Haugesund, og ved Spiren i Trondheim.

Intrauterin inseminasjon med partners sæd (AIH)

Ved kortvarig infertilitet, ung alder, normal sædkvalitet
Lite brukt i Norge

In vitro fertilisering (IVF)

Forutsetter kvinnens egne oocytter; partners sæd eller donorsæd kan benyttes.

Intracytoplasmatisk Sperm Injeksjon (ICSI)

- Ved alvorlig nedsatt sædkvalitet.
- Ved azoospermi med spermier fra epididymis/testikler.(PESA/TESA).
- Samme tilbud dersom mannen er sterilisert (og opprefertilisering var mislykket).

Behandling med eggdonasjon, donerte embryoer eller surrogati er ikke tillatt i Norge.

OPPFØLGING

Vaginal ultralyd i svangerskapsuke 7 til alle. Deretter vanlig rutine for svangerskapskontroll

Par som ikke får barn bør tilbys en avsluttende samtale med info om behandlingen som har vært, muligheter videre. Noen trenger hjelp i sorgreaksjon etter behandlingen.

KOMPLIKASJONER

Ovarielt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) (V)^{29,30}

- OHSS er en systemisk tilstand som oppstår i respons til at vasoaktive stoffer frigjøres fra hyperstimulerte ovarier. Dette resulterer i økt karpermeabilitet, tredjeromslekkasje og heomokonsentrasjon.

- Tilstanden klassifiseres etter alvorlighetsgrad. Prevalens alvorlig OHSS 0,6-1,0 %.
- Potensielt livstruende komplikasjon - må håndteres av gynekolog.

Klinikk

- Forstørrede ovarier \geq 8-10 cm, ascites, pleuravæske, perikardvæske og generalisert ødem.
- Hemokonsentrasjon, elektrolyttforstyrrelser, leverfunksjonsforstyrrelser.
- Nedsatt urinproduksjon, respirasjonsproblemer, trombosedens,

Oppfølging og kontroll

Drikke/diurese, væskebalanse, vekt, bukomfang

Hb, EVF, hvite, trombocytter, leverfunksjonsprøver, kreatinin, albumin, elektrolytter.

Behandling (V)

- Avhenger av alvorlighetsgrad og er symptomatisk. I verste fall evt svangerskapsavbrudd.
- Rask korreksjon av hemokonsentrasjon med i.v. væsketerapi; kystalloider og kolloider, evt albumin.
- Tromboseprofylakse bør gis(II). Ved alvorlig OHSS foreslås tromboseprofylakse inntil 12 svangeskapsuke(II)³¹.
- Ascitestapping- tidlig og hyppig. Dersom vedvarende behov evt permanent cystofix intraabdominelt
- Pleuratapping på indikasjon.

Infeksjoner og ovarialabscesser (V)³⁰

Sjelden etter folikkelpunksjon, men økt risiko ved punksjon av endometriom.

Blødninger og ovarietorsjon³²

Begge kan forekomme, evt indikasjon for detorkvering ved laparoskopi.

Risiko for utvikling av cancer etter assistert befruktning

Mindre risiko for kreft i genitalia og for cancer mammae kan ikke utelukkes.³³

Nulliparitet øker sannsynligvis risikoen mer.

Risiko vedrørende barn etter assistert befruktning^{34,35,36,37,38}

- Antall for tidlige fødsler, antall barn med lav fødselsvekt og den perinatale mortalitet er litt økt, selv etter justering for flerlinger, alder og paritetet(IIb,III)
- En mindre økning i misdannelser etter ART kan ikke utelukkes.(IIb, III), men risiko ser ut til å ha sammenheng med selve årsak til infertilitet og ikke med behandlingen³⁶
- Ingen overall økt risiko for kreft hos barn født etter ART (IIb).
- Litt økt forekomst av preeklampsi og placenta previa/abruptio placentae (IIb)³⁹

Anbefaling: Single embryo transfer i de fleste tilfeller.

FORLØP⁴⁰

En relativt stor andel av par som opplever infertilitet, vil få barn spontant.

Andel som får barn etter gjennom gått inntil 3 behandlinger med IVF/ICSI er 60-70 %³⁹

Ønskebarn

[Infertilitet – behandling \(Helsebiblioteket.\)](#)

[Frisklivssentraler \(Helsebiblioteket.\)](#)

[Bioteknologirådet](#)

Helfo

Norsk forening for assistert befruktning

PASIENTINFORMASJON

Informasjonsbrosjyrer

Flere bøker utgitt i Skandinavia og Norge. Forening for ufrivillige barnløse, Adopsjonsforum, Verdens BARN, InortAdopt Internett, informasjon og samtalefora. Familieterapi.

Referanser

1. Hull MG et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J(Clin Res Ed)* 1985; 291:1693
2. Bhattacharaya S et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod* 2009; 24:3096
3. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No 589. *Fertil Steril* 214;101:633
4. Teede HJ et al. Assessment and management of polycystic ovarian syndrome: A summary of an evidence-based guideline. 2011; *Med J Aust*: 195(6)65.
5. Wang JC. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproductive treatment. Retrospective study. *BMJ* 2000;321:1320-1.
6. Rittenberg V et al. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and metaanalysis. *Reprod Biomed Online* 2011;23(4):421
7. Fedorcsak P et al. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta obstet Gynecol Scand* 2000;79:43-8.

8. Soubry A et al. A paternal environmental legacy: Evidence for epigenetic inheritance through the male germ line. *Bioassays* 2014,36:359-371.
9. Soubry A et al. Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. *BMC Medicine* 2013, 11:29
10. Hoyo C et al. Association of cord blood methylation fractions at imprinted insulin growth factor 2(IGF2), plasma IGF2 and birth weight. *Cancer Causes Control* 2012,23:635-645.
11. Choi S-W and Frisco S. Epigenetics: A new bridge between Nutrition and Health. *Advances in Nutrition* 2010:vol1.8-16
12. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012:98(6)1400-06.
13. Lukaszuk K et al. Use of ovarian reserve parameters for predicting live births in women undergoing in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013:168(2)173-77.
14. Dewailly et al. The physiology and clinical utility of AMH in women. *Hum Reprod Update* 2014:20(3)370-85
15. Iliodromiti et al. The predictive accuracy of AMH for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update* 2014:20(4)560-70.
16. Lukaszuk K et al. Probability of live birth in women with extremely low AMH-concentrations. *Reprod.Biomed.Online* 2014:28(1)64-69.
17. Satwik R et al. AMH cut-off values for predicting poor ovarian response to exogenous ovarian stimulation in-vitro fertilization. *J Hum Reprod Sci* 2012: 5(2)206-12.
18. Tremellen K et al. Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis. *Hum Reprod* 2014:29(12)2606-14.

19. Legro et al. Clomiphene citrate, metformin or both as first step in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2007. 356(6)551.
20. Panidis D et al. The guidelines issued by the European Society for Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine regarding the induction of Ovulation with metformin in patients with the polycystic ovary syndrome potentially require reconsideration. *Hormones* 2013: 12(2)191-200
21. Papunen LM et al Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind ,placebo controlled randomized trial. *JCEM* 2012:97(5):1492-500.
22. Kjøtrød SB et al. Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind ,multicenter study. *Hum Reprod* 2011:26(8)2045-53.
23. Tso LO et al. Metformin in women with polycystic ovary syndrome for improving fertility. *Cochrane Databases for Systematic Reviews* 2014: 11(published online 18 November)
24. Johnson N et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:20(1)
25. Opøien HK et al. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online* 2011: 23(3)389-95.
26. Farquar et al. Laparoscopic “drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Databases for systematic reviews* 2012:6.
27. Sunkara SK et al. The effects of intramurale fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a

systematic review and metaanalysis. Hum Reprod
2010;25(2):418

28. Jayaprakasan K et al. Removal of endometrial polyps prior to infertility treatment. Cochrane Database of Systematic review 2014:8
29. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Green-top Guideline No.5.London: RCOG;2006.
30. Salem A, et al. A review of complications following transvaginal oocyte retrieval for in-vitro fertilization. Human Fertility June 2004, 7(2):127-133.
31. Bates et al. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. Chest 2012 14(2) suppl.e691s-e736s.
32. Liberty MD, et.al. Ovarian hemorrhage after transvaginal ultrasonographically guided oocyte aspiration: a potentially catastrophic and not so rare complication among lean patients with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility 2010:93(3)874-879.
33. Myhre Reigstad M, Larsen IK, Myklebust TA, Robsahm TE, Oldereid NB, Omland AK, Vangen S, Brinton LA, Storeng R. Risk of breast cancer following fertility treatment- A registry based cohort study of parous women in Norway. Int J Cancer 2014.Jul 9.(E pub ahead of print)
34. Bergh T, Ericson A, Hillensjø T, Nygren KG, Wennerholm U-B. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. Lancet.1999;Nov 6: Vol 354
35. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: A Nordic cohort study from the CoNARTaS group. Human Reproduction.2013:28(9)2545-2552.
36. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, Doring V von, Skjærven R, Gunnell D, Vatten L. Effects of technology or

maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet* 2008;372:737-43

37. Kallen B, Finnstrøm O, Lindam A, Nilsson E; Nygren KG, Olausson PO. Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. *Human Reproduction* 2010;Vol25:No4:1026-1034
38. Fauser BCJM, Devroy P, Diedrich K, Wells et al. Health outcome of children born after IVF/ICSI: a review of current Expert opinion and literature. *Reproductive Biomedicine Online* 2014;28:162-182.
39. Kallen B, Finnstrøm O, Nygren KG, Olausson PO, Wennerholm U-B. In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG* 2005;112:1529-1535.
40. Hanevik HI, Kahn JA, Berg A, Eriksen E, Friberg M, Haraldsen AV, Nilsen TG, Sydtveit AH, Rode P. Results after assisted reproduction at a public fertility clinic. *Tidsskrift No. Legeforening* 2012.April 30;132(8): 947-51