Tittel:
Infertilitet og fertilitetsbehandling

Forfattere:

- Hans Ivar Hanevik (hanhan@sthf.no)
- Sigrun Kjøtrød
- Olav Nordbø
- Nan B Oldereid
- Ida Terese Olsen

Anbefalinger:
- I gynekologien har infertilitet ofte en bakenforliggende årsak. Vi anbefaler at utredning og behandling gjennomføres med hensyn på denne årsaken, og at relevant informasjon søkes i flere av veilederens kapitler.
- Vi foreslår at alle pasienter med infertilitet gjennomfører minst den grunnleggende utredningen som beskrevet her hos allmennlege eller gynekolog før henvisning til fertilitetsavdeling (offentlig/privat).
- Vi viser til at infertilitet oftest er et par-problem, og vi foreslår at utredning og viderehenvisning av partner ikke blir glemt.
- Vi foreslår at ovulasjonsinduksjon ved bruk av perorale midler som beskrevet her bare gjøres hos gynekolog som har mulighet til å følge opp behandlingen som beskrevet.
- Vi viser til at kvinnens alder og ovarialreserve har avgjørende betydning for prognosen ved infertilitet både med og uten behandling. Vi anbefaler derfor at kvinner og par med dårlig prognose henvises tidlig til fertilitetsavdeling (offentlig/privat).

Kilder:
- Relevante guidelines (RCOG, ASRM, ESHRE, Dansk Fertilitetsselskab)
- Artikkelsøk PubMed
- Diverse nasjonale og internasjonale nettsider

Definisjon:
Begrepet «fertilitet» brukes ulikt innen klinisk medisin, epidemiologi og demografi, og blandes ofte sammen med «fruktbarhet» eller også «fekunditet» på norsk [1]. I dette kapitlet bruker vi WHO sin kliniske definisjon av infertilitet: «En sykdom i reproduksjonssystemet definert som uteblivelse av en klinisk graviditet etter 12 måneder eller mer med regelmessig ubeskyttet samleie»[2] (vår oversettelse).

Forekomst:
Omkring 10% av alle par [1]

Årsaker:
Infertilitet er definert som et par-problem. Samtidig har ICD10 klassifisert infertilitet etter om det er kvinnen, mannen, eller begge i paret som har den underliggende patologien. Mange av årsakene til infertilitet er nærmere beskrevet i andre av veilederens kapitler.

Kvinne:

- N970 Kvinnelig infertilitet i tilknytning til anovulasjon (ex. PCOS, sekundær amenore, hypogonadotrop hypogonadisme).
- N971 Kvinnelig infertilitet som skyldes forhold i eggledere (ex. gynekologiske infeksjoner – klamydia sakto-/pyo-/hydrosalpinx, iatrogen skade).
- N972 Kvinnelig infertilitet som skyldes forhold i livmor (ex. myoma uteri, genitale misdannelser, endometriepolypper, intrauterine adheranser, Mb. Asherman).
- N973 Kvinnelig infertilitet som skyldes forhold i livmorhals (ex. genitale misdannelser).
- N974 Kvinnelig infertilitet som skyldes forhold hos mann.
- N978 Kvinnelig infertilitet som skyldes andre spesifiserte forhold (ex. endometriose og adenomyose, primær amenore, prematur ovarialsvikt, fertilitetsbevarende tiltak ved sykdom eller behandling som gir nedsatt reproduksjonsevne, aldersbetinget ovarialsvikt).
- N979 Uspesifisert kvinnelig infertilitet.

Mann:

- N46 Infertilitet hos mann (ex. aspermi, azoospermi, annen nedsatt sædkvalitet).

Seksuelle problemer i paret:

- F520 Mangel på eller tap av seksuell lyst (ex. ereksjonssvikt).
- N941 Dyspareuni (ex. seksuelle dysfunksjoner).

Annet:

Ulike typer fertilitetsbehandling kan vurderes i tilfeller som ikke kommer inn under WHO sin kliniske definisjon (ex. lesbiske kvinner, enslige kvinner, transseksuelle, preimplantasjons genetisk diagnostikk, fertilitetsbevarende tiltak på ikke-medisinsk indikasjon, ulike typer donasjon). Se avsnittet om lovmessige og organisatoriske aspekter under assistert befruktning.

Utredning:

- Den som utreder infertilitet bør finne bakenforliggende årsaker hvis mulig, og avgjøre om pasienten trenger ytterligere utredning utover den de selv kan tilby.
- På grunn av aldersavhengig prognose bør infertilitetsutredning ikke trekke ut i tid, og ofte kan behandling startes før man har sikker årsak.

Kvinne:

Grunnleggende utredning:

- Sosiale forhold: Infertilitet i tidligere parforhold, omsorg for tidligere barn.
- Livsstil: Tobakk, alkohol og andre rusmidler.
- Systemsykdommer: Diabetes, thyroidealidelser, autoimmune sykdommer, cytostatika-bruk. Hjerte-kar sykdommer, epilepsi og annet med betydning for svangerskap og fødsel.
- Målrettet anamnese: Primær infertilitet (ingen klinisk graviditet i anamnesen) eller sekundær infertilitet (en eller flere kliniske graviditeter i anamnesen) [2], utfall av tidligere svangerskap med nåværende eller annen partner, habituell abort, gynekologiske smerter, gynekologiske infeksjoner (chlamydia, bekkeninfeksjon), menstruasjonssyklus.

- Målrettet klinisk undersøkelse: Høyde, vekt, BMI, behåring, kroppsfasong.
- Målrettet gynekologisk undersøkelse: Genitale misdannelser, cervixcytologi ved indikasjon, mikrobiologiske prøver inkludert chlamydia ved indikasjon.
- Blodprøver mtp endokrin funksjon som påvirker fertiliteten:
    - FSH, LH, Østradiol, Prolaktin, TSH, Fritt T4, Fri Testosteron index. Flere av disse må ses i sammenheng med menstruasjonssyklus. Derfor bør de tas samlet på èn av disse dagene i menstruasjonssyklus: 2,3,4,5. Første blødningsdag regnes som dag 1. Ved oligo/amenorè (link til pcos, poi, andre) kan alle prøvene tas samlet på hvilken dag som helst.
    - Progesteron bør måles omkring en uke før forventet første blødningsdag.
    - AMH bør måles, men svaret bør tolkes med forsiktighet og gjerne i sammenheng med telling av ovariale antralfollikler. OBS variasjon i benevning mellom ulike laboratorier (pmol/l eller ng/ml).
- Påvisning av ovulasjon med eggløsningstester ved indikasjon.

Ytterligere utredning (avhenger av funn hos pasient og partner så langt, spesialiseringsnivå i helsetjenesten):

- Transvaginal 2D/3D ultralyd med eller uten infusjon av væske eller ultralydkontrastmiddel i livmorhule og tuber (ex. anatomiske/funksjonelle forandringer i genitalia interna). Funn ved vaginal UL ses i sammenheng med menstruasjonssyklus.
- Blodprøver mtp genetiske forhold som påvirker fertiliteten slik som kromosomprøver (ex. translokasjoner, Turner syndrom, andre årsaker til prematur ovarialsvikt), se spesiallitteratur.
- Blodprøver mtp seksuelt overførbare sykdommer: Negativ serologi på HIV og Hepatitt hos paret er obligat før assistert befruktning [3]. Vurder å sjekke for andre seksuelt overførbare sykdommer (ex. Zika, HTLP 1 og 2, Syfilis).
- Hysteroskopi ved indikasjon (ex. genitale misdannelser, myoma uteri, endometriepolypper, intrauterine adheranser, Mb. Asherman).
- Laparoskopi, ofte med samtidig pertubasjon av eggledere, ved indikasjon (ex. endometriose, sakto-/pyo-/hydrosalpinx).

Mann:

Grunnleggende utredning:

- Sosiale forhold: Infertilitet i tidligere parforhold, omsorg for tidligere barn.
- Livsstil: Tobakk, alkohol og andre rusmidler. Anabole steroider.
- Systemsykdommer: Diabetes, autoimmune sykdommer, testosteronsubstitusjon, cytostatika-bruk.
- Målrettet anamnese: Gjort annen kvinne gravid tidligere, operasjoner i underlivet, kryptorkisme, kusma etter pubertet.
- Målrettet klinisk undersøkelse: Høyde, vekt, BMI, behåring, kroppsfasong.
- Undersøkelse av genitalia: Hypospadi, testikluær maldecens, ulike brokk, tumor.
- Sædprøve (via egen henvisning til fertilitetsavdeling eller spesiallaboratorier, ofte kort ventetid). Tolking av sædprøve, se spesiallitteratur.

Ytterligere utredning (avhenger av funn hos pasient og partner så langt, spesialiseringsnivå i helsetjenesten):

- Blodprøver mtp endokrin funksjon som påvirker fertiliteten: FSH, LH, Prolaktin, Fri Testosteron Index.
- Blodprøver mtp genetiske forhold som påvirker fertiliteten: Kromosomprøver (ex. translokasjoner, Klinefeldter syndrom), se spesiallitteratur.
- Blodprøver mtp seksuelt overførbare sykdommer: Negativ serologi på HIV og Hepatitt hos paret er obligat før assistert befruktning [3]. Vurder å sjekke for andre seksuelt overførbare sykdommer (ex. Zika, HTLP 1 og 2, Syfilis).
- Ultralyd av testikler ved indikasjon (økt forekomst av testikkelkreft ved mannlig infertilitet [4]).

Paret:

Grunnleggende utredning:

- Sosiale forhold: Hvor lenge har paret prøvd å få barn sammen? Omsorgssituasjonen for eventuelt tidligere barn. Dersom paret skal henvises til assistert befruktning trengs opplysninger om omsorgsevne og barneomsorgsattest, se lovmessige aspekter under.
- Seksuelle forhold: Gjennomfører paret hver måned omkring ovulasjon vaginale samleier med utløsning i skjeden?

Behandling:

Grunnleggende behandling kan gjennomføres utenom fertilitetsavdeling. Kun godkjente offentlige og private fertilitetsavdelinger kan gjennomføre assistert befruktning i tillegg til grunnleggende behandling.

Grunnleggende behandling:

Veiledning:

- Den infertile kvinnen skal ikke bare bli gravid, men også gjennomgå svangerskap og fødsel. Vurder viderehenvisning til fødeavdeling for prekonsepsjonell veiledning.
- Overvekt er assosiert med infertilitet hos både kvinner og menn. Infertile menn og kvinner med BMI>30 kg/m2 bør oppfordres til kost- og livsstilsendringer [5] . En del fertilitetsavdelinger har øvre BMI grense hos kvinnen på 32 kg/m2.
- Infertile kvinner med BMI < 19 kg/m2 og oligo/amenorè bør oppfordres til vektoppgang [5].
- Røyking er assosiert med infertilitet hos kvinner og redusert sædkvalitet hos menn. Begge bør oppfordres til røykeslutt [6].
- Stort alkoholforbruk er assosiert med infertilitet hos både kvinner og menn. Infertile bør oppfordres til minimalt alkoholforbruk [6] .
- Helsedirektoratet anbefaler folinsyre 0,4 mg daglig fra før konsepsjon til svangerskapsuke 12 [7].
- Kvinnens alder og ovarialreserve har avgjørende betydning for prognosen ved infertilitet både med og uten behandling [5]. Vi anbefaler derfor at kvinner og par med dårlig prognose henvises tidlig til fertilitetsavdeling.

Samleie:

- Samleie hver andre eller tredje dag optimaliserer sjansen for å oppnå graviditet [5]. Best sjanse for å oppnå graviditet ved samleie er to dager før ovulasjon [5].

Behandling av bakenforliggende årsak:

- Se linker til egne kapitler i veilederen under «Årsaker» over.
- Subklinisk hypotyreose bør utredes og behandles hos infertile kvinner. Måling av Anti-TPO vurderes. Hos infertile kvinner foreslås at TSH ligger jevnt under 2,5 mIE/L for å optimalisere fertilitetsbehandling [8].
- Hyperprolaktinemi (prolaktin > 1000 mIE/L i gjentatte prøver) bør utredes og behandles hos infertile kvinner og menn.

Ovulasjonsinduksjon:

- Vi anbefaler at ovulasjonsinduksjon ved bruk av perorale midler som beskrevet her bare gjøres hos gynekolog som har ønske og mulighet for å følge opp behandlingen som beskrevet.
- Vi anbefaler at ovulasjonsinduksjon ved bruk av injeksjonspreparater eller pulsatil GnRH behandling bare gjøres ved fertilitetsavdeling eller hos gynekolog som har utstrakt erfaring med behandlingsformen, se spesiallitteratur.

Indikasjon

- Hovedindikasjonen for ovulasjonsinduksjon kombinert med samleie er anovulatorisk infertilitet av WHO type II (oftest PCOS). Sjansen for at behandlingen gir graviditet hos denne gruppen påvirkes av tubestatus (bør ha minst en åpen tube) og sædkvalitet hos partner (bør ikke være alvorlig nedsatt).
- Ovulasjonsinduksjon kombinert med samleie kan i særskilte tilfeller også være indisert ved mild endometriose, hos par med uforklarlig infertilitet, lett nedsatt sædkvalitet, anovulatorisk infertilitet WHO type III. Individuell vurdering om disse henvises til fertilitetsavdeling.

De ulike perorale medikamentene for ovulasjonsinduksjon
Angående metformin, se kapittelet om PCOS.

Det er to hovedtyper medikamenter som brukes peroralt for ovulasjonsinduksjon, nemlig klomifen og letrozol. Begge har noen begrensninger som den som foreskriver skal være oppmerksom på. Letrozol er kontraindisert ved graviditet og har ikke ovulasjonsinduksjon som godkjent indikasjon. Klomifen fås bare på registreringsfritak. Konsekvensene av disse begrensningene er redegjort for av RELIS i en uttalelse fra 2017 [9] som konkluderer:

«Tilgjengelige data tyder på at letrozol kan være bedre enn klomifen for å indusere ovulasjon og gi høyere fødselsrate (levendefødte) hos kvinner med WHO gruppe 2 anovulasjon, men letrozol har ikke ovulasjonsinduksjon som godkjent indikasjon. Selv om data som foreligger per i dag ikke tyder på risiko for teratogene effekter når letrozol brukes til ovarial stimulering, bør dette bekreftes i fremtidige studier. Langtidsoppfølging av barn som blir født etter slik behandling er nødvendig for å sikre økt kunnskap og dokumentasjonen på sikkerhet vedrørende bruk av aromatasehemmere til ovulasjonsinduksjon.»

Vi foreslår letrozol som førstevalg [10].

Praktisk gjennomføring av ovulasjonsstimulering med letrozol

- Graviditet må utelukkes før oppstart (ex. u-hCG).
- Dosering 2,5 mg letrozol tabletter daglig fra og med syklusdag 3 til og med 7. Første blødningsdag regnes som syklusdag 1.

- Ved oligo/amenore vurderes blødningsinduksjon med gestagen, evt. starte letrozol når som helst i syklus.
- Vi anbefaler som minimum å gjøre vaginal ultralyd på syklusdag 11 +/- en dag. På grunn av risiko for flerlinger bør behandlingen avbrytes ved funn av totalt >2 ovarialfollikler på >14 mm hver (samleieforbud eller kondom).
- Vi anbefaler at ovulasjon bekreftes ved måling av u-LH eller s-progesteron.
- Vi foreslår samleie annenhver dag omkring ovulasjonstidspunktet.
- Dersom ovulasjonen uteblir, kan man øke dosering til 5mg, evt 7,5 mg.
- Etter 3 forsøk uten graviditet foreslår vi å vurdere ny ovulasjonsinduksjon som beskrevet her eller viderehenvisning i samråd med paret.

Assistert befruktning:

Lovmessige og organisatoriske aspekter:

- I Norge er det egne lover og forskrifter for assistert befruktning utover den vanlige helselovgivningen. De to viktigste av disse er bioteknologiloven [11] og forskrift om håndtering av humane celler og vev [3].
- Bioteknologiloven definerer skillet mellom assistert befruktning og annen fertilitetsbehandling, og sier at inseminasjon og befruktning utenfor kroppen er assistert befruktning. Det betyr blant annet at ovulasjonsinduksjon ikke omfattes av bioteknologiloven og kravene der.
- For å drive assistert befruktning i Norge må en avdeling ha særskilt godkjenning. I Norge finnes både offentlige og private fertilitetsavdelinger, og omkring 40% av all assistert befruktning i Norge foregår ved private fertilitetsavdelinger. Lovmessig sett er det ingen forskjell mellom hva de offentlige og de private klinikkene kan tilby av assistert befruktning.
- Innen det offentlige gis det støtte til inntil tre forsøk med befruktning utenfor kroppen per barn og per par. For detaljer om hva som dekkes av assistert befruktning i det offentlige, se helsenorge.no [12].
- Par kan få avslag på behandling med assistert befruktning av to hovedgrunner. Den ene grunnen er egnethetsvurderingen som er lovpålagt ved assistert befruktning og innebærer at behandlende lege må vurdere parets omsorgsevne og hensynet til barnets beste [11]. Dette lovkravet er likt for både offentlige og private fertilitetsavdelinger. Den andre årsaken til avslag er basert på forventet nytte av behandlingen, og er særlig aktuell for offentlige fertilitetsavdelinger som er pålagt å vurdere dette etter prioriteringsveilederen for kvinnesykdommer. Din lokale fertilitetsavdeling kan kontaktes for oppdatert informasjon om inntakskriterier.
- Fra sommeren 2020 og framover vil til dels omfattende endringer i bioteknologiloven tre i kraft som følge av at man tillater assistert befruktning til enslige kvinner og eggdonasjon blant annet. Din lokale fertilitetsavdeling kan kontaktes for oppdatert informasjon om lovendringene.
- Tradisjonelt har norsk bioteknologilovgivning vært restriktiv i nordisk sammenheng, og reproduksjonsmedisinsk turisme ut av Norge forekommer. Dermed kan pasienter hos norske gynekologer være til assistert befruktning i utlandet. Det er ofte uproblematisk, men man skal være oppmerksom på at bioteknologiloven har en straffebestemmelse. Den omfatter blant annet helsepersonell som medvirker til behandlingstilbud i utlandet som etter bioteknologiloven ikke er tillatt i Norge [13].

Ulike metoder for assistert befruktning:

- Inseminasjon: Preparert sæd innføres med kateter intrauterint eller intracervikalt. Tidspunktet for inseminasjonen koordineres med eggløsning og er ofte understøttet av ulike medikamentregimer, se spesiallitteratur. Forutsetter tilstrekkelig sædkvalitet, ovulasjon og minst en åpen eggleder. Kalles også IUI (intra uterin inseminasjon) AIH (artificial insemination by husband), AID (artificial insemination by donor).
- In vitro fertilisering (IVF): Befruktning utenfor kroppen. Før egguthenting må kvinnen som oftest behandles medikamentelt, se spesiallitteratur. Ved standard IVF plasseres hvert egg sammen med preparerte sædceller i en skål for befruktning. Forutsetter tilstrekkelig sædkvalitet.
- Intracytoplasmisk spermieinjeksjon (ICSI): Som IVF, men hvert egg injiseres med en sædcelle. Brukes ofte ved sterkt redusert sædkvalitet. Kalles også mikroinjeksjon.
- Sædcelleuthenting: Dersom det ikke finnes sædceller i ejakulatet kan man gjøre ICSI med sædceller hentet ut fra bi/testikkel. Inngrepet på mannen kan være TESA (testikulær spermieaspirasjon), TESE (testikluær spermieekstraksjon), Mikro-TESE (som TESE, men med mikrokirurgisk teknikk), PESA (perkutan epididymal spermieaspirasjon).
- Egguthenting: Gjøres for å kunne befrukte egg i laboratoriet med IVF/ICSI. Utføres transvaginalt med nåleguide påført ultralydproben idet man aspirerer follikelvæske fra ovarialfollikler. Kalles også OPU (oocyte pick-up).
- Tilbakesetting: Befruktede egg på ulike utviklingsstadier innføres intrauterint med kateter. Før tilbakesetting kan kvinnen behandles medikamentelt, eller man kan benytte hennes egen menstruasjonssyklus. Se spesiallitteratur. I dag gjøres i hovedsak tilbakesetting av ett embryo per behandling. Kalles også ET (embryo transfer) eller FET (frozen embryo transfer).
- Fersk/Frys: Eggceller, sædceller og befruktede egg på ulike utviklingsstadier kan fryses, lagres, transporteres og tines før de brukes til assistert befruktning. Se spesiallitteratur.

Komplikasjoner relatert til assistert befruktning

- Ved komplikasjoner relatert til assistert befruktning som krever sykehusinnleggelse, konferer gjerne med den aktuelle fertilitetsavdelingen.
- Lokale variasjoner i håndtering av komplikasjoner forekommer. Uansett skal alle slike komplikasjoner meldes med epikrise til den aktuelle fertilitetsavdelingen som rapporterer dem videre etter celler og vev-forskriften [3].
- Dersom pasienten har feber, uvanlig sterke smerter, peritonittisk buk eller hemoglobinfall må annen årsak utelukkes før man konkluderer med ovarielt hyperstimuleringssyndrom (OHSS).

Ovarielt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) [14]

- Patogenese: hCG er den drivende faktoren i OHSS. OHSS drevet av eggløsningssprøyte (eksogen hCG) går ofte over etter en ukes tid og er ofte mild eller moderat. OHSS drevet av graviditet (endogen hCG) er ofte kraftigere og mer langvarig.
- Symptomer og funn: Forstørrede ovarier > 8-10 cm, ascites, pleuravæske, pericardvæske, generaliserte ødemer, hemokonsentrasjon, elektrolyttforstyrrelser, leverfunksjonsforstyrrelser, nedsatt diurese. Obs tromboemboli. Obs halskar.

- Behandling: Hemokonsentrasjon disponerer for tromboemboli og bør korrigeres med intravenøs væsketerapi. Tapping av ascites og pleuravæske etter indikasjon og lokale retningslinjer. Pasienter med sikker OHSS bør få profylakse med lavmolekylært heparin som kontinueres ut første trimester [15].

Intraabdominal infeksjon og ovarial abscess [16]
Sjelden etter egguthenting, men økt risiko ved aksidentiell punksjon av endometriom i samme seanse.

Intraabdominale blødninger og ovarial torsjon [16]
Sjelden etter egguthenting, men torsjon gir potensielt stort prognosetap for senere fertilitetsbehandling. Ved laparoskopisk korreksjon OBS høy komplikasjonsrisiko ved operativt inngrep på grunn av ovariets befatning etter medisinering og ettuthenting [17].

Prognose og svangerskap etter assistert befruktning:

Sjansen for å få barn etter assistert befruktning:

- Sjansen for å få barn etter assistert befruktning avhenger i sterk grad av kvinnens alder og eggstokkreserve [5].
- Omkring 70% av parene som var til behandling ved en norsk, offentlig fertilitetsavdeling fikk barn innen 3 år etter oppstart behandling ved avdelingen [18]

Svangerskapskomplikasjoner etter assistert befruktning [19]

- Mye av den tidlige forskningen på risiko for svangerskapskomplikasjoner etter assistert befruktning er preget av at assistert befruktning den gang ga mange flerlingesvangerskap.
- Nyere forskning tyder på en lett forhøyet risiko for ulike svangerskapskomplikasjoner etter assistert befruktning sammenliknet med de som blir gravide ved samleie.

Helsen til barn født etter assistert befruktning [5, 20]:

- Nyere forskning tyder på en liten negativ helseeffekt hos barna som er født etter assistert befruktning sammenliknet med de som er født etter samleie.

Helsen til kvinner etter assistert befruktning:

- Nyere forskning tyder på en lett økt risiko for kreft i genitalia (borderline ovarial tumor), og cancer mammae (in situ) etter assistert befruktning [21, 22]**.**
- Vi har ikke funnet studier som bekrefter myten at behandling med assistert befruktning fører til tidligere overgangsalder.

Referanser:

1. Tanbo, T., *Er befolkningens fruktbarhet endret?* Tidsskr Nor Laegeforen, 2008. **128**(3): p. 330-3.
2. *www.who.int*. [cited 2022 10FEB]; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility.
3. *www.lovdata.no*. [cited 2020 08MAI]; Available from: https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2015-12-07-1430?q=celler og vev.
4. Walsh, T.J., et al., *Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men.* Arch Intern Med, 2009. **169**(4): p. 351-6.
5. *www.nice.org.uk*. [cited 2020 MAI14]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg156.

6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, *Smoking and infertility: a committee opinion.* Fertil Steril, 2018. **110**(4): p. 611-618.
7. *www.helsedirektoratet.no*. [cited 2020 14MAI]; Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsomsorgen/levevaner-hos-gravide-tidlig-samtale-og-radgiving.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, *Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline.* Fertil Steril, 2015. **104**(3): p. 545-53.
9. *www.relis.no*. [cited 2020 22MAI]; Available from: https://relis.no/sporsmal_og_svar/6-9009?source=relisdb.
10. Franik, S., et al., *Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome.* Cochrane Database Syst Rev, 2018. **5**: p. CD010287.
11. *www.lovdata.no*. [cited 2020 22MAI]; Available from: https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100?q=bioteknologiloven.
12. *www.helsenorge.no*. [cited 2020 08MAI]; Available from: https://helsenorge.no/refusjon-og-stotteordninger/ufrivillig-barnloshet-og-infertilitetsbehandling.
13. *www.bioteknologiradet.no*. [cited 2020 08MAI]; Available from: http://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2015/08/Straffebestemmelsen.pdf.
14. *www.rcog.org.uk*. [cited 2020 14MAI]; Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_5_ohss.pdf.
15. Wormer, K.C., et al., *Is thromboprophylaxis cost effective in ovarian hyperstimulation syndrome: A systematic review and cost analysis.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018. **224**: p. 117-124.
16. Aragona, C., et al., *Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval in 7,098 IVF cycles.* Fertil Steril, 2011. **95**(1): p. 293-4.
17. Narayansingh, G. and J. Hoh, *The eventual successful management of ovarian torsion in a hyperstimulated ovary following in vitro fertilization: A case report.* Case Rep Womens Health, 2020. **26**: p. e00166.
18. Hanevik, H.I., et al., *Resultater etter assistert befruktning i en offentlig fertilitetsklinikk.* Tidsskr Nor Laegeforen, 2012. **132**(8): p. 947-51.
19. Luke, B., et al., *Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology*. Am J Obstet Gynecol, 2017. **217**(3): p. 327 e1-327 e14.
20. Berntsen, S., et al., *The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'.* Hum Reprod Update, 2019. **25**(2): p. 137-158.
21. Williams, C.L., et al., *Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation.* BMJ, 2018. **362**: p. k2644.
22. Reigstad, M.M., et al., *Cancer risk among parous women following assisted reproductive technology.* Hum Reprod, 2015. **30**(8): p. 1952-63.