

hvis de langtrækkende negative følger af barnløsheden kunne reduceres. Endelig vil ansættelse af psykologer ved fertilitetsklinikkerne kunne sikre, at den patient-centrerede del af fertilitetsbehandlingen, dvs. den psykosociale behandling, som varetages af det øvrige personale [28], vil blive varetaget på et kvalitetsmæssigt højt professionelt niveau.

KORRESPONDANCE: Lone Schmidt, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, Øster Farimagsgade 5, 1014 København K.
E-mail: lone.schmidt@sund.ku.dk

ANTAGET: 21. august 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Having children or not? Results from a questionnaire survey about women' and men's attitudes towards having children. Demographic Reports 2009:2. Stockholm: Statistics Sweden, 2009.
2. Schmidt L. Infertility and assisted reproduction in Denmark. Epidemiology and psychosocial consequences [disp]. København: Lægeforenings forlag, 2006.
3. Terry DJ, Hynes GJ. Adjustment to a low-control situation: reexamining the role of coping responses. J Pers Soc Psychol 1998;74:1978-92.
4. Wheaton B. Social stress. I: Aneshensel CS, Phelan JC, red. Handbook of the sociology of mental health. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 1999:277-300.
5. Greil AL, Schmidt L, Peterson BD. Psychosocial and biological approaches to understanding and treating adjustment to infertility. I: Wenzel A, Stuart S, red. Oxford Handbook of perinatal psychology. Oxford: Oxford University Press, 2012 (i trykken).
6. Verhaak CM, Smeenk JHJ, Evers AWM et al. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. Hum Reprod Update 2007;13:27-36.
7. Verhaak CM, Smeenk JMJ, Nahuis MJ et al. Long-term psychological adjustment to IVF/ICSI treatment in women. Hum Reprod 2007;22:305-8.
8. Hammarberg K, Fisher JRW, Wynter KH. Psychological and social aspects of pregnancy, childbirth and early parenting after assisted conception: a systematic review. Hum Reprod Update 2008;14:395-414.
9. Fisher JRW, Hammarberg K. Psychological and social aspects of infertility in men: an overview of the evidence and implications for psychologically informed clinical care and future research. Asian J Androl 2012;14:121-9.
10. Tjørnhøj-Thomsen T. "It's a bit unmanly in a way": men and infertility in Denmark. I: Inhorn MC, Tjørnhøj-Thomsen T, Goldberg H et al, red. Reconciling the second sex. New York: Berghen Books, 2010:226-52.
11. Jordan C, Revenson TA. Gender differences in coping with infertility: a meta-analysis. J Behav Med 1999;22:341-58.
12. Schmidt L, Holstein BE, Christensen U et al. Communication and coping as predictors of fertility problem stress: cohort study of 816 participants who did not achieve a delivery after 12 months of fertility treatment. Hum Reprod 2005;20:3248-56.
13. Gourounti K, Anagnostopoulos F, Potamianos G et al. Perception of control, coping and psychological stress of infertile women undergoing IVF. Reprod Biomed Online 2012;24:670-9.
14. Martins MV, Peterson BD, Almeida VM et al. Direct and indirect effects of perceived social support on women's infertility-related stress. Hum Reprod 2011;26:2113-21.
15. Lund R, Sejbaek CS, Christensen U et al. The impact of social relations on the incidence of severe depressive symptoms among infertile women and men. Hum Reprod 2009;24:2810-20.
16. Boivin J, Griffiths E, Venetis CA. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. BMJ 2011;342:d223.
17. Matthiesen SMS, Frederiksen Y, Ingerslev HJ et al. Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. Hum Reprod 2011;26:2763-76.
18. Boivin J, Domar AD, Shapiro DB et al. Tackling the burden in ART: an integrated approach for medical staff. Hum Reprod 2012;27:941-50.
19. Smeenk JM, Verhaak CM, Solwijk AM et al. Reasons for dropout in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. Fertil Steril 2004;81:262-8.
20. Peterson BD, Pirritano M, Christensen U et al. The longitudinal impact of partner coping in couples following 5 years unsuccessful fertility treatments. Hum Reprod 2009;24:1656-64.
21. Peterson BD, Pirritano M, Block J et al. Marital benefit and coping strategies in men and women undergoing unsuccessful fertility treatments over a 5-year period. Fertil Steril 2011;95:1759-63.
22. Johansson M, Adolffson A, Berg M et al. Gender perspective on quality of life, comparisons between groups 4-5.5 years after unsuccessful or successful IVF treatment. Acta Obstet Gynecol Scand 2010;89:683-91.
23. Kjaer TK, Jensen A, Dalton SO et al. Suicide in Danish women evaluated for fertility problems. Hum Reprod 2011;26:2401-7.
24. Wirtberg J, Möller A, Högström L et al. Life 20 years after unsuccessful infertility treatment. Hum Reprod 2007;22:598-604.
25. Peterson B, Boivin J, Norré J et al. An introduction to infertility counseling: a guide for mental health and medical professionals. J Assist Reprod Genet 2012;29:243-8.
26. Sol Ólafsdóttir H. Nordic and infertile. A study of options and decisions. [disp]. Gothenburg: Nordic School of Public Health, 2012.
27. Verhaak CM, Lintsen AME, Evers AWM et al. Who is at risk of emotional problems and how do you know? Screening of women going for IVF treatment. Hum Reprod 2010;25:1234-40.
28. Boivin J, Kenenich H, red. Guidelines for counseling in infertility. Oxford: Oxford University Press, 2002.

Prognosen for børn født efter assisteret reproduktion

Anna-Karina Aaris Henningsen, Anne Loft, Sara Sofia Malchau & Anja Pinborg

STATUSARTIKEL

Fertilitetsklinikken,
Juliane Marie Centret,
Rigshospitalet

Det første barn kom til verden efter in vitro-fertilisering (IVF) i 1978, og siden da er der på verdensplan født mere end 4 mio. børn efter assisteret reproduktion (ART). I Danmark blev der i 2009 født 5.760 børn efter fertilitetsbehandling, svarende til ca. 9% af den samlede fødselskohorte i det år. Heraf var 3.326 børn resultatet af ART, som omfatter IVF, mikroinsemination, hvor sædcellen injiceres i cytoplasmaet (ICSI) og tilbagelægning af nedfrosne/optøede befrugtede æg (FER) [1]. I 1994 oprettede Sundhedsstyrelsen et nationalt IVF-regi-

ster, hvor man siden har indsamlet data på alle ART-behandlinger, der er udført såvel offentligt som privat. Indberetning til registeret er lovpligtigt. På baggrund af det danske IVF-register har det været muligt at evaluere behandlingsresultater, graviditetsrater og andelen af flerfoldsgraviditeter, ligesom registeret har givet unikke muligheder for opfølgning af børn født efter ART. Siden 2006 har IVF-registeret også omfattet intrauterine inseminationsbehandlinger, hvilket pga. den korte indsamlingsperiode betyder, at vi stadig har

relativt begrænsede danske data på børn født efter denne type fertilitetsbehandling.

Kvinder, som føder børn efter fertilitetsbehandling, adskiller sig på flere væsentlige punkter fra kvinder, som føder børn, der er undfanget ved spontan befrugtning. De har en højere gennemsnitsalder, og hovedparten er førstegangsfødende. Når man sammenligner børn, som er født efter ART, med børn, som er født efter spontan konception, må man tage højde for kvindens alder, og om hun er førstegangsfødende, idet begge parametre er forbundet med et dårligere fødselsudfald. Tvillingraten er langt højere blandt børn, som er født efter ART, og derudover har en eller begge forældre et fertilitetsproblem. Hvis et par er længe om at opnå spontan graviditet, dvs. at *time to pregnancy* (TTP) er over et år, er risikoen for præterm fødsel, lav fødselsvægt og perinatal død 2-3 gange højere end hos par, hvor TTP er under et år [2].

ENKELTFØDTE

I flere metaanalyser har man dokumenteret, at enkeltfødte børn, som er undfanget ved ART, har ca. dobbelt så stor risiko for at blive født præterm (gestationsalder < 37 uger), oddsratio (OR): 1,84-2,04, og godt halvanden gang øget risiko for at blive født med lav fødselsvægt (< 2.500 g), OR: 1,6-1,7 (Tabel 1) [3, 4]. Derudover har disse børn også en øget risiko for intrauterin væksthæmning og perinatal mortalitet sammenlignet med spontant undfangede børn [3, 5, 6]. Forældrenes nedsatte frugtbarhed, mødrenes højere gennemsnitsalder og nulliparitet er en del af forklaringen på det dårligere fødselsudfald blandt

børn, som er født efter ART. Men også det faktum, at hvis man ved ART-behandling som hovedregel lægger to befrugtede æg tilbage i livmoderen, medfører dette, at ca. 10% af alle ART-enkeltfødte er resultatet af en »vanishing twin-graviditet«. De enkeltfødte, som overlever en »vanishing twin«, har højere risiko for dårligere fødselsudfald, end enkeltfødte fra graviditeter med kun en gestation fra begyndelsen har, og den negative påvirkning af den overlevende tvilling er større, jo senere i graviditeten den anden tvilling går til grunde [7].

Børn, som er født efter ART-behandling, har en samlet øget relativ risiko for medfødte misdannelser på 1,2-1,4 efter korrektion for kendte konfoundere [8, 9]. En del af den større risiko for misdannelser, f.eks. hjerteseptumdefekt og persisterende ductus arteriosus, er relateret til for tidlig fødsel, mens andre ikke kan forklares herved. Det ser ud til, at risikoen for misdannelser hos børn, der er født efter ART, bliver mindre med tiden, angiveligt pga. færre oplagte embryoner og forbedrede behandlingsmuligheder [3, 10, 11]. Der er blandt børn, som er født efter ART, fundet en øget risiko for cerebral parese, men dette kan forklares ved den øgede forekomst af præterm fødsel og flerfoldsgraviditeter [12, 13]. Kun i få studier har man analyseret risikoen for cancer blandt børn, som er født efter ART, og resultaterne er ikke entydige. Fraset et større svensk populationsstudie, hvor man fandt en øget risiko for cancer med OR: 1,42 (95% konfidens-interval (KI): 1,09-1,87), specielt pga. en øget forekomst af histiocytose, har man ikke i nogen andre studier kunnet bekræfte dette, og



TABEL 1

Forekomsten af perinatale komplikationer hos IVF/ICSI-enkeltfødte børn (friske cykli + frysecykli) versus spontant undfangede enkeltfødte børn.

Studie	Design, studieperiode	IVF/ICSI-enkeltfødte børn, friske cykli og frysecykli, n	Spontant konciperede enkeltfødte børn, n	Præterm fødsel (< 37 uger) ARR (95% KI)	Meget præterm fødsel (< 32 uger) ARR (95% KI)	Lav fødselsvægt (< 2.500 g) ARR (95% KI)	Meget lav fødselsvægt (< 1.500 g) ARR (95% KI)	Small for gestational age ARR (95% KI)	Perinatal mortalitet ARR (95% KI)	Matchet eller justeret
Helmerhorst et al, Holland, 2004 [3]	MA, 1985-2002	5.361 ^a	7.038 ^a	2,04 (1,80-2,32)	3,27 (2,03-5,28)	1,70 (1,50-1,92)	3,00 (2,07-4,36)	1,40 (1,15-1,71)	1,68 (1,11-2,55)	Adskillige faktorer, minimum mors alder og paritet
Jackson et al, USA, 2004	MA, 1978-2002	12.283 ^a	1.900.000 ^a	1,95 ^b (1,73-2,20)	NA	1,77 ^b (1,40-2,22)	2,70 ^b (2,31-3,14)	1,60 ^b (1,25-2,04)	2,19 ^b (1,61-2,98)	Adskillige faktorer, minimum mors alder og paritet
McGovern et al, USA, 2004	MA, 1965-2000	14.748 ^a	2.425.714 ^a	1,98 (1,77-2,22)	2,49 (0,86-7,21)	NA	NA	NA	NA	Adskillige faktorer, minimum mors alder
McDonald et al, Canada, 2009 [4]	MA, 1978-2008	31.032 ^a	81.119 ^a	1,84 (1,54-2,21)	2,27 (1,73-2,97)	1,60 (1,29-1,98)	2,65 (1,83-3,84)	1,45 (1,04-2,00)	NA	Adskillige faktorer, minimum mors alder

a) Antallet af børn refererer til udfaldet præterm fødsel, ved de andre udfald er der færre børn inkluderet. b) Justeret oddsratio.

ARR = justeret relativ risiko; ICSI = mikroinsemination; IVF = in vitro-fertilisering; KI = konfidensinterval; MA = metaanalyser; NA = ingen udregninger.

det er endnu for tidligt at sige, om børn, som er født efter ART, har en øget cancerisiko [14, 15].

TVILLINGER

Andelen af flerfoldsgraviditeter efter ART i Danmark er næsten halveret gennem de seneste ti år og har i de seneste år været på omkring 16%. Samtidig er forekomsten af trillinger efter ART stort set elimineret [1]. Dette skyldes, at man hos yngre kvinder, der har god ægkvalitet, i tiltagende grad vælger elektiv *single embryo transfer*, hvor man kun lægger et enkelt befrugtet æg tilbage i livmoderen. I lande som Sverige og Finland, hvor man ved 60-70% af alle ART-behandlinger kun lægger et befrugtet æg tilbage ad gangen, er tvillingefødselsraten på 5-10%. Tvillinger har generelt en betydelig højere risiko for at få perinatale komplikationer, end enkeltfødte børn har, og tvillinger, som er født efter ART, fødes i gennemsnit tre uger tidligere og med en fødselsvægt, som er 1.000 g mindre end enkeltfødte, som er født efter ART. Kun 1-2% af alle tvillinger, som er født efter ART, er monozygote, hvorimod 20-30% af de spontant konciperede tvillingegraviditeter er monozygote. De monozygote tvillinger har med risikoen for tvillingetransfusionssyndrom samlet set en dårligere prognose end dizygote tvillinger. Hvis man sammenligner tvillinger, der er født efter ART, med tvillinger, der er spontant konciperet, finder man dog alligevel en lidt øget risiko for perinatale komplikationer hos de tvillinger, som er født efter ART [16]. Sammenligner

man udelukkende dizygote tvillinger, der er født efter ART, med dizygote tvillinger, der ikke er født efter ART, understøttes dette yderligere [17]. Risikoen for neurologiske senfølger såsom cerebral parese er højere hos tvillinger end hos enkeltfødte, men er fundet at være ens hos tvillinger, uanset om de er født efter ART eller ej, OR: 0,99 [95% KI: 0,74-1,33] [18]. Tvillinger, som er født efter ART, har ligesom de enkeltfødte en let øget risiko for medfødte misdannelser.

MIKROINSEMINATION

Ved ICSI-behandling, hvor en enkelt sædcelle udvælges og via en tynd kanyle føres ind i oocytens cytoplasma, omgås flere af naturens egne selektionsprocesser. ICSI anvendes hos par, hvor manden har svært nedsat sædkvalitet, og i tilfælde, hvor der ved en tidligere IVF-behandling ikke er opnået nogen eller kun meget ringe befrugtning af æggene. Forekomsten af små deletioner af Y-kromosomet og andre kromosomanomalier er øget hos infertile mænd, og en omvendt korrelation mellem kromosomanomalier og sædkvalitet er blevet påvist [19]. I flere undersøgelser har man tillige fundet, at børn, der er født efter ICSI, har en let øget hyppighed af arvelige og nyopståede kromosomanomalier [20, 21]. Derfor tilbydes alle danske mænd med svært nedsat sædkvalitet andrologisk udredning inkl. kromosomanalyse og test for mikrodeletioner på Y-kromosomet. Overordnet set klarer børn, der er født efter ICSI, sig en lille smule bedre end børn, der er født efter IVF, hvad an-

TABEL 2

Risici for præterm fødsel, lav fødselsvægt og dødfødsel. Børn, der er født efter IVF og ICSI, sammenlignet med børn født efter spontan konception, og børn født efter IVF sammenlignet med ICSI.

	IVF vs. spontan undfangelse		ICSI vs. spontan undfangelse		IVF vs. ICSI	
	OR (95% KI)	AOR (95% KI)	OR (95% KI)	AOR (95% KI)	OR (95% KI)	AOR (95% KI)
Enkeltfødte, n	11.060	33.852	5.866	33.852	11.060	5.866
Præterm fødsel (< 37 uger)	2,0 (1,9-2,2)	1,9 (1,7-2,1)	1,6 (1,4-1,8)	1,4 (1,2-1,6)	1,3 (1,1-1,5)	1,3 (1,2-1,5)
Meget præterm fødsel (< 32 uger)	2,6 (2,2-3,2)	2,3 (1,9-2,9)	2,0 (1,5-1,9)	1,6 (1,2-2,1)	1,3 (1,0-1,8)	1,4 (1,1-1,9)
Lav fødselsvægt (< 2,500 g)	2,2 (2,0-2,4)	1,8 (1,6-2,0)	1,7 (1,5-1,9)	1,5 (1,3-1,7)	1,3 (1,1-1,5)	1,3 (1,1-1,4)
Meget lav fødselsvægt (<1,500 g)	2,6 (2,2-3,2)	2,1 (1,7-2,6)	1,8 (1,4-2,4)	1,4 (1,0-1,9)	1,5 (1,1-2,0)	1,5 (1,1-2,0)
<i>Small for gestational age</i>	1,7 (1,5-1,9)	1,3 (1,1-1,4)	1,2 (1,1-1,4)	1,1 (0,9-1,2)	1,4 (1,2-1,6)	1,2 (1,0-1,4)
Dødfødsel	1,8 (1,3-2,4)	1,3 (0,9-1,9)	1,3 (0,9-2,0)	1,1 (0,7-1,8)	1,4 (0,9-2,2)	1,2 (0,7-1,9)
Tvillinger, n	6.532	30.002	3.101	30.002	6.532	3.101
Præterm fødsel (< 37 uger)	1,1 (1,1-1,2)	1,0 (1,0-1,1)	1,3 (1,2-1,5)	1,1 (1,0-1,2)	0,8 (0,8-0,9)	0,9 (0,9-1,0)
Meget præterm fødsel (< 32 uger)	1,2 (1,1-1,4)	1,1 (1,0-1,2)	1,2 (1,1-1,5)	1,0 (0,8-1,0)	1,0 (0,9-1,2)	1,2 (1,0-1,4)
Lav fødselsvægt (< 2,500 g)	1,1 (1,0-1,2)	1,0 (0,9-1,0)	1,1 (1,0-1,1)	0,9 (0,8-1,0)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)
Meget lav fødselsvægt (< 1,500g)	1,2 (1,1-1,3)	1,0 (0,9-1,2)	1,0 (0,8-1,1)	0,8 (0,7-0,9)	1,2 (1,0-1,5)	1,3 (1,1-1,5)
<i>Small for gestational age</i>	1,1 (1,0-1,1)	0,9 (0,9-1,0)	0,6 (0,6-0,7)	0,7 (0,6-0,7)	1,7 (1,5-1,9)	1,4 (1,2-1,6)
Dødfødsel	0,9 (0,6-1,3)	0,8 (0,5-1,2)	0,7 (0,4-1,2)	0,9 (0,5-1,7)	1,1 (0,5-2,2)	1,0 (0,5-2,1)

Analyserne er baseret på tal fra det danske IVF-register og fødselsregister fra 1995-2009. De spontant undfangede børn er matchet på fødselsdag og år.

AOR = oddsratio, justeret for mors alder, paritet, barnets køn og fødselsår; ICSI = mikroinsemination; IVF = in vitro-fertilisering; KI = konfidensinterval; OR = oddsratio.



Tidlig graviditet.

går risikoen for diverse perinatale komplikationer (Tabel 2).

Som ovenfor anført anvendes ICSI ved svær mandlig infertilitet, hvor det som oftest er en rask fertilitet til kvinde, der bærer barnet. Tendensen er på verdensplan, at indikationerne for ICSI-behandling udvides, og at ICSI i stigende grad anvendes i forhold til konventionel IVF. I visse lande udfører man nu, for at minimere risikoen for manglende befrugtning, ICSI hos alle patienter uanset infertilitetsproblematik. Hvad angår misdannelser, er risikoen nogenlunde den samme blandt børn, der er født efter IVF, og børn, der er født efter ICSI, men der er hos sidstnævnte fundet en øget forekomst af urogenitale misdannelser, hovedsageligt hypospadi, som menes at være relateret til nedsat fertilitet hos faderen [10, 22]. Det er dog vist, at den øgede risiko for hypospadi ikke kan genfindes blandt de yngre kohorter af børn, der er født efter ICSI i perioden 2000-2006 [9]. Dette kan skyldes, at relativt færre mænd med svær nedsat sædkvalitet udgør ICSI-populationen, men en forbedring af ICSI-teknikken er ligeledes tænkelig. Follow-up undersøgelser af børn, som er født efter ICSI, helt op til tiårsalderen, har dog vist, at de både kognitivt og emotionelt udvikler sig helt på lige fod med både børn, der er født efter IVF, og spontant konciperede børn [23].

TILBAGELÆGNING AF NEDFROSNE/OPTØEDE BEFRUGTEDE ÆG

Børn, der er født efter FER, vejer i gennemsnit 200 g mere ved fødslen end børn, der er født efter tilbagelægning af friske embryoner, og er, hvad angår fødselsvægt, sammenlignelige med børn, som er spontant konciperet. Deres risiko for at få perinatale komplikationer såsom intrauterin væksthæmning og for at blive

født for tidligt er mindre end for børn, der er født efter tilbagelægning af friske embryoner [24, 25]. Forklaringerne på disse forskelle er formentlig mange. Kvinder, som har overskydende æg til nedfrysning, er ofte kvinder med en god ægreserve og et godt respons på hormonal stimulation og dermed også kvinder, som har en god prognose for at opnå graviditet. Sagt på en anden måde er disse kvinder generelt mere »reproduktivt raske« end kvinder, som ikke har overskydende befrugtede æg til nedfrysning. Derudover er der en positiv selektion af de befrugtede æg, idet kun de bedste embryoner udvælges til nedfrysning og derefter overlever nedfrysnings- og optøningsprocedurerne. Yderligere bliver det optøede æg oftest oplagt i livmoderen i kvindens egen cyklus, i modsætning til en standard-IVF- eller ICSI-behandling, hvor det befrugtede æg tilbagelægges 2-5 dage efter ægudtagningen, altså på et tidspunkt, hvor livmoderen stadig er påvirket af den forudgående hormonbehandling.

EFFEKTEN AF SELVE IN VITRO-FERTILISERINGS-BEHANDLINGEN

Der er stadig mange faktorer, hvis indflydelse på børnenes helbred vi ikke kender konsekvenserne af. For nylig er det blevet påvist, at forskellige dyrkningsmedier har indflydelse på børnenes fødselsvægt [26]. Indtil for få år siden blev de befrugtede æg dyrket i to dage før tilbagelægning i kvindens livmoder, men pga. bedre selektionsmuligheder af de befrugtede æg og dermed højere graviditetsrater anvendes i stigende grad femdagesdyrkning, blastocystdyrkning. Betydningen af dyrkningsperioden mht. risikoen for præterm fødsel diskuteres fortsat, ligesom der for-



FAKTABOKS

Tvillingefødselsraten efter assisteret reproduktion (ART) er i Danmark reduceret fra 27% til 16%, ved at man i tiltagende grad kun tilbagelægger ét befrugtet æg i livmoderen. Denne reduktion har betydet et væsentligt fald i risikoen for perinatale komplikationer hos børn, der er født efter ART.

Enkeltfødte efter ART har en let øget risiko (oddsratio (OR): 1,5-3,0) for at blive født præterm, have lav fødselsvægt og dø perinatalt trods korrektion for højere alder og nulliparitet hos mor.

Børn, der er født efter ART, har en let øget risiko for misdannelser (OR 1,2-1,4) i forhold til børn, der er født efter spontan konception.

Mænd med svært nedsat sædkvalitet har en øget forekomst af kromosomanomalier og Y-kromosom-deletioner.

Børn, der er født efter mikroinsemination har samme risiko for misdannelser som børn, der er født efter konventionel in vitro-fertilisering, men en let øget risiko for kromosomfejl.

Børn, der er født efter ART, klarer sig kognitivt og neuromotorisk som børn, der er undfanget spontant.

mentlig er en sammenhæng mellem blastocystdyrking og risiko for monozygote tvillinger [27]. Den ændrede hormonprofil hos kvinden, som er en konsekvens af hormonstimulationen og ægudtagningen, har muligvis også betydning for implantationen af det befrugtede æg og udviklingen af placenta [28]. I søskendestudier, hvor den samme mor har født både et barn efter ART og et spontant konciperet barn, har man påvist, at materielle faktorer spiller en afgørende rolle for fødselsudfaldet, men at der selv hos den samme mor er forskelle på enkeltfødte, der er født efter ART, og enkeltfødte, der er konciperet spontant, hvilket indikerer, at hormonstimulationen og/eller selve ART-metoderne også spiller en rolle [29, 30].

AFSLUTTENDE BEMÆRKNINGER

Med vores nuværende viden er det vigtigt at understrege, at børn, der er født efter ART, såvel helbreds-mæssigt som kognitivt klarer sig godt, og at der mht. fødselsudfald kun er tale om let forøgede risici. Samtidig er forskellene mellem børn, der er født efter ART, og børn, der ikke er født efter ART, blevet mindre for de yngre generationer. Kvinderne får en mildere hormonstimulering, der lægges færre embryoner tilbage ad gangen, samtidig med at de faglige kompetencer i laboratoriet er forbedret. Et af det seneste årtis vigtigste tiltag inden for ART er uden tvivl den stigende brug af *single embryo transfer*, som har medført, at andelen af flerfoldsgraviditeter er faldet markant. Hermed er det lykkedes at reducere forekomsten af perinatale komplikationer såsom præterm fødsel, lav fødselsvægt og intrauterin væksthæmning. Derudover har sammensætningen af kvinder og mænd, som søger fertilitetsbehandling, også ændret sig. Parrene henvises i dag tidligere til fertilitetsbehandling, ventetiden er blevet kortere, og kvinderne er i gennemsnit yngre end tidligere. Omvendt behandler vi i dag også par, som vi tidligere helt ville have undladt at tilbyde behandling, dels pga. en mere kompleks fertilitetsproblematik eller grundmorbiditet. Det drejer sig f.eks. om kvinder, der tidligere er blevet behandlet for cancer eller er nyretransplanteret, eller mænd, der har svært nedsat sædkvalitet.

KORRESPONDANCE: Anna-Karina Aaris Henningsen, Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: anna-karina.aaris.henningsen@rh.regionh.dk

ANTAGET: 3. juli 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Dansk Fertilitetsselskab. Årsrapport 2010 www.fertilitetsselskab.dk/index.php?option=com_content&view=article&id=162&Itemid=139.
2. Basso O, Baird DD. Infertility and preterm delivery, birthweight, and Caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. *Hum Reprod* 2003;18:2478-84.
3. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D et al. Perinatal outcome of singletons

- and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;328:261.
4. McDonald SD, Han Z, Mulla S et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:138-48.
 5. Sazonova A, Kallen K, Thurin-Kjellberg A et al. Factors affecting obstetric outcome of singletons born after IVF. *Hum Reprod* 2011;26:2878-86.
 6. Zhu JL, Obel C, Hammer BB et al. Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2007;110:1326-34.
 7. Pinborg A, Lidegaard O, la Cour FN et al. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2005;20:2821-9.
 8. Hansen M, Bower C, Milne E et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. *Hum Reprod* 2005;20:328-38.
 9. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A et al. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:137-43.
 10. Wen J, Jiang J, Ding C et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97:1331-7.
 11. Zhu JL, Basso O, Obel C et al. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ* 2006;333:679.
 12. Hvidtjorn D, Schieve L, Schendel D et al. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:72-83.
 13. Kallen AJ, Finnstrom OO, Lindam AP et al. Cerebral palsy in children born after in vitro fertilization. Is the risk decreasing? *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:526-30.
 14. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A et al. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 2010;126:270-6.
 15. Klip H, Burger CW, de Kraker J et al. Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod* 2001;16:2451-8.
 16. McDonald SD, Han Z, Mulla S et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:105-13.
 17. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A et al. Selected neonatal outcomes in dizygotic twins after IVF versus non-IVF pregnancies. *BJOG* 2010;117:676-82.
 18. Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum Reprod Update* 2005;11:575-93.
 19. Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K et al. Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men. *Am J Epidemiol* 2009;170:559-65.
 20. Bonduelle M, Van AE, Joris H et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002;17:2600-14.
 21. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod* 2002;17:671-94.
 22. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG et al. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:162-9.
 23. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M et al. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. *Hum Reprod* 2008;23:105-11.
 24. Pinborg A, Loft A, Henningsen AK et al. Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: the Danish National Cohort Study 1995-2006. *Fertil Steril* 2010;94:1320-7.
 25. Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M et al. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995-2006. *Hum Reprod* 2010;25:914-23.
 26. Dumoulin JC, Land JA, van Montfoort AP et al. Effect of in vitro culture of human embryos on birthweight of newborns. *Hum Reprod* 2010;25:605-12.
 27. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A et al. Blastocyst versus cleavage stage transfer in in vitro fertilization: differences in neonatal outcome? *Fertil Steril* 2010;94:1680-3.
 28. Gjerris AC, Loft A, Pinborg A et al. Prenatal testing among women pregnant after assisted reproductive techniques in Denmark 1995-2000: a national cohort study. *Hum Reprod* 2008;23:1545-52.
 29. Henningsen AK, Pinborg A, Lidegaard O et al. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil Steril* 2011;95:959-63.
 30. Romundstad LB, Romundstad PR, Sundt A et al. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet* 2008;372:737-43.