

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V05210475

# Børn født efter assisteret befrugtning

Anna-Karina Aaris Henningsen<sup>1</sup>, Anne Lærke Spangmose<sup>1</sup>, Bjørn Bay<sup>2</sup>, Ulrik Kesmodel<sup>3, 4</sup>, & Anja Pinborg<sup>1</sup>

1) Fertilitetsklinikken, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Maigaard Fertilitetsklinik og Klinik Bay, Aarhus, 3) Fertilitetsenheden, Aalborg Universitetshospital, 4) Institut for Klinisk Medicin, Aalborg Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V05210475

### HOVEDBUDSKABER

- Børn, som er født efter in vitro-fertilisering, har en let øget risiko for præterm fødsel og lav fødselsvægt. Risikoen er dog faldet væsentligt, efter at tvillingeraten er reduceret fra 30% til 4%.
- Stadigt flere børn bliver født efter nedfrysning og optøning af embryoner, hvor risikoen for præterm fødsel og lav fødselsvægt er mindre, men risikoen for makrosomi større.
- Hovedparten af IVF-børn er sunde og raske og opnår de samme karakterer i 9. klasse som baggrundsbefolkningen.

Det første barn blev født efter in vitro-fertilisering (IVF) i 1978, og med det første barn født efter intracytoplasmisk sperm injektion (ICSI) i 1992 blev det muligt selv for mænd med meget lav sædkvalitet at få deres egne biologiske børn. Fra begyndelsen var opmærksomheden stor på børnenes helbred, og i takt med den store internationale udbredelse af IVF-behandling samt den kontinuerlige udvikling af både behandlingsmetoder og laboratorieteknikker gennem de seneste fire årtier er opmærksomheden bestemt ikke blevet mindre.

### PERINATALE KOMPLIKATIONER

Det er veldokumenteret, at børn født efter både IVF og ICSI har øget risiko for perinatale komplikationer. Forklaringen er primært de høje tvillingerater efter assisteret befrugtning, men også enkeltfødte har en øget risiko for præterm fødsel (PTB), lav fødselsvægt (LBW) og small for gestational age (SGA) [1, 2] (Tabel 1). Børn født efter alle former for in vitro-behandling har en let øget risiko for medfødte misdannelser, og selvom årsagen hertil endnu ikke er endeligt fastlagt, er de underliggende faktorer, som er forbundet med reproduktiv sygdom, formentlig medvirkende [3, 4]. I en metaanalyse fra 2013 fandt man en overordnet øget risiko for misdannelser i hele populationen af børn født efter IVF-behandling, risikoratio (RR) på 1,32 (95% konfidens-interval (KI): 1,24-1,42) og en RR på 1,36 (95% KI: 1,30-1,43) i analyser kun med enkeltfødte [3].

Anvendelsen af ICSI har på verdensplan været støt stigende, også på andre indikationer end nedsat sædkvalitet [4]. I Danmark anvendes ICSI i ca. 50% af behandlingerne, men benyttes fortrinsvis ved lav sædkvalitet eller manglende befrugtning ved tidligere IVF-forsøg. Graviditeter efter ICSI har i de fleste undersøgelser den samme eller lavere risiko for perinatale komplikationer som graviditeter efter IVF, formentlig fordi kvinderne oftest er reproduktivt raske [1, 2] (Tabel 1).

**TABEL 1** Perinatale komplikationer hos singletons født efter assisteret befrugtning [1, 2, 6, 9].

	RR (95% KI)		aOR (95% KI)	
	ART vs. naturligt undfanget	FET vs. frisk ET	ICSI vs. IVF	ægdonation vs. egne gameter
Præterm fødsel	1,71 (1,59-1,83)	0,90 (0,84-0,97)	0,80 (0,69-0,93)	1,75 (1,39-2,20)
Lav fødselsvægt	1,61 (1,49-1,75)	0,72 (0,67-0,77)	-	1,53 (1,16-2,01)
SGA	1,35 (1,20-1,52)	0,61 (0,56-0,67)	-	-
Makrosomi	-	1,85 (1,46-2,33)	-	-
LGA	-	1,54 (1,48-1,61)	-	-
Malformationer	1,37 (1,29-1,45)	-	-	-

aOR = justeret oddsratio; ART = assisteret befrugtning; ET = embryo transfer; FET = frozen embryo transfer; ICSI = intracytoplasmisk sperminjektion; IVF = in vitro-fertilisering; KI = konfidensinterval; LGA = large for gestational age; RR = risikoratio; SGA = small for gestational age.

I 1983 blev den første graviditet opnået efter tilbagelægning af et nedfrosset og efterfølgende optøet embryon, også kaldet frozen embryo transfer (FET), og siden da er antallet af børn født efter FET steget støt på fertilitetsklinikker verden over [5]. Fordelen er, at behovet for gentagne ægudtagninger falder, når overskydende embryoner kan nedfryses og oplægges i livmoderen i efterfølgende cykli. FET fremmer derfor også tilbagelægning af kun ét enkelt embryon ad gangen og har således spillet en central rolle i at få nedbragt IVF-tvillinger og dermed også de associerede perinatale komplikationer, som kan være relateret til flerfoldsgraviditeter. FET er associeret med en mindre risiko for PTB, LBW og SGA end tilbagelægning af et såkaldt frisk embryon. Omvendt er risikoen for fødselsvægt > 4.500 g (makrosomi) og large for gestational age (LGA) øget [6]. Kvinder med regelmæssig menstruationscyklus kan få oplagt et optøet embryon i deres naturlige cyklus, hvor ægoplægningen synkroniseres med udviklingen af kvindens egen follikel og dermed modningsgraden af endometriet. Kvinder med anovulation må gennemgå en såkaldt substitueret cyklus forud for FET, hvor endometriet forberedes med østradiol i follikulærfasen og østradiol plus progesteron i lutealfasen. I en substitueret cyklus vil der ikke udvikles et corpus luteum, som i den normale tidlige graviditet er den primære kilde til hormonsekretion af bl.a. østrogen, progesteron, relaxin og vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) [7]. Disse hormoner spiller en afgørende rolle for den tidlige graviditet og placentaudviklingen og for tilpasningen af det materielle kredsløb til graviditeten. Kohortestudier tyder på, at netop substituerede FET-cykli øger risikoen for præeklampsi, makrosomi og post term-fødsel [7, 8].

Ved ægdonation, hvor de fleste cykli er substitueret forud for FET, er risikoen for præeklampsi 2-3 gange forhøjet, og risikoen for PTB og LBW ligeledes øget [9]. Forklaringen er formentlig en kombination af manglende corpus luteum, samt at kvinderne ofte er ældre, og at ægget er fremmed DNA, som derfor kan fremprovokere et immunologisk respons.

## LANGTIDSKOMPLIKATIONER

### Kardiovaskulære risikofaktorer, diabetes, cancer og reproduktion

Børn, som er født efter forskellige IVF-metoder, har forskellige fødselsvægtprofiler, selv i søskendestudier hvor faktorer, der er relateret til moderen, holdes konstante [10]. I gennemsnit har børn født efter nedfrysning og optøning af et embryon højere fødselsvægt og større risiko for at være LGA, mens børn født i den stimulerede cyklus med oplægning af et »frisk« embryon har gennemsnitligt lavere fødselsvægt og større risiko for at være

SGA [11]. Formentlig medieres de forskellige fødselsvægtprofiler gennem epigenetiske ændringer i de helt tidlige embryonale stadier, og i henhold til Barkerhypotesen er der en sammenhæng mellem SGA og hjerte-kar-sygdomme senere i livet, mens sammenhængen med LGA er mere tvivlsom [12]. Flere studier tyder på, at børn født efter IVF-behandling har øget risiko for insulinresistens, endoteldysfunktion og hypertension, hvilket potentielt kan øge deres risiko for metaboliske sygdomme inkl. diabetes og hjerte-kar-sygdomme senere i livet [13-15]. Indtil videre er hverken risikoen for diabetes eller cancer dog entydigt dokumenteret [16-18]. Hvad angår børnenes egne reproduktive evner, er det i et nyere opfølgingsstudie påvist, at yngre mænd, som er undfanget ved ICSI, og hvis fædre havde dårlig sædkvalitet, ligeledes har signifikant dårligere sædkvalitet end deres jævnaldrende, hvis forældre ikke fik hjælp til at opnå graviditet [19]. Dette kan dog nok til en vis grad forklares ved den øgede forekomst af genetiske mutationer, herunder Y-kromosommikrodeletioner, hos mænd med lav sædkvalitet.

## MENTALT HELBRED OG UDVIKLING

### Kognition, intelligens og skoleperformance

Den kognitive udvikling blandt børn født efter IVF-behandling er sammenlignet med udviklingen blandt naturligt undfangede børn i flere studier. Langt overvejende konkluderes der i disse studier, at der ikke er forskel på IQ, sproglig udvikling eller evner og formåen i skolesystemet [20]. Selv om resultaterne er mest konsistente blandt yngre børn (5-12 år), viste et dansk studie fra 2016 ikke forskel på karakterer i folkeskolens og gymnasiernes afgangsprøver eller på intelligenstag af unge mænd ved Forsvarets Dag [21].

### Psykomotorik

Den motoriske udvikling er undersøgt i både spædbørns-, småbørns- og skolealderen samt hos ældre børn. Der er ikke fundet forskel på den overordnede neuromotoriske udvikling, bevægelses kvaliteter, grov- eller finmotorik hos børn født efter IVF-behandling sammenlignet med børn født efter naturlig undfangelse [20, 22].

### Socio-emotionelt, adfærd og opmærksomhed

Udviklingen af sociale og emotionelle kompetencer, adfærd og opmærksomhed er undersøgt ved specialudviklede, aldersspecifikke test. Selvom enkelte studier har vist højere forekomst af angst og depressive symptomer samt sociale problemer hos skolebørn i en population af IVF-tvillinger med meget lav fødselsvægt, samt adfærdsproblemer hos småbørn og mere negativ adfærd og temperament hos spædbørn født efter IVF-behandling, viser en lang række studier ingen forskelle i den sociale og emotionelle udvikling [20, 22]. I modsætning hertil viser en række studier, at børn født efter IVF-behandling har færre adfærdsproblemer end børn undfanget naturligt, er mere opmærksomme, mindre aggressive, har højere niveau af sociale kompetencer og indgår i færre konflikter [20, 22, 23]. Flere af studierne, hvor man undersøgte neuropsykologiske udfald, har dog metodologiske udfordringer, bl.a. insufficient kontrol for potentielle konfoundere, herunder forældrenes alder, paritet, uddannelsesniveau og socioøkonomiske status [22].

### Psykiatriske diagnoser

Risiko for psykiatriske diagnoser hos børn og unge er overvejende undersøgt i danske og svenske registerstudier. I tre store danske studier undersøgte man børn op til og med teenagealderen og påviste ikke øget risiko for mental retardering, cerebral parese, autisme og Aspergers syndrom hos børn født efter IVF-behandling, hverken blandt enkeltfødte eller tvillinger [24-26]. Derimod viste et stort svensk studie øget risiko for ADHD hos IVF-børn baseret på registreringer af receptpligtig medicin [27]. Risikoen blev dog statistisk ubetydelig, efter at forfatterne tog højde for længden på den ufrivillige barnløshed, hvilket også bekræfter, at nedsat fertilitet i sig selv, måske snarere end selve fertilitetsbehandlingen, kan opfattes som en potentiel risikofaktor. I tillæg til andre

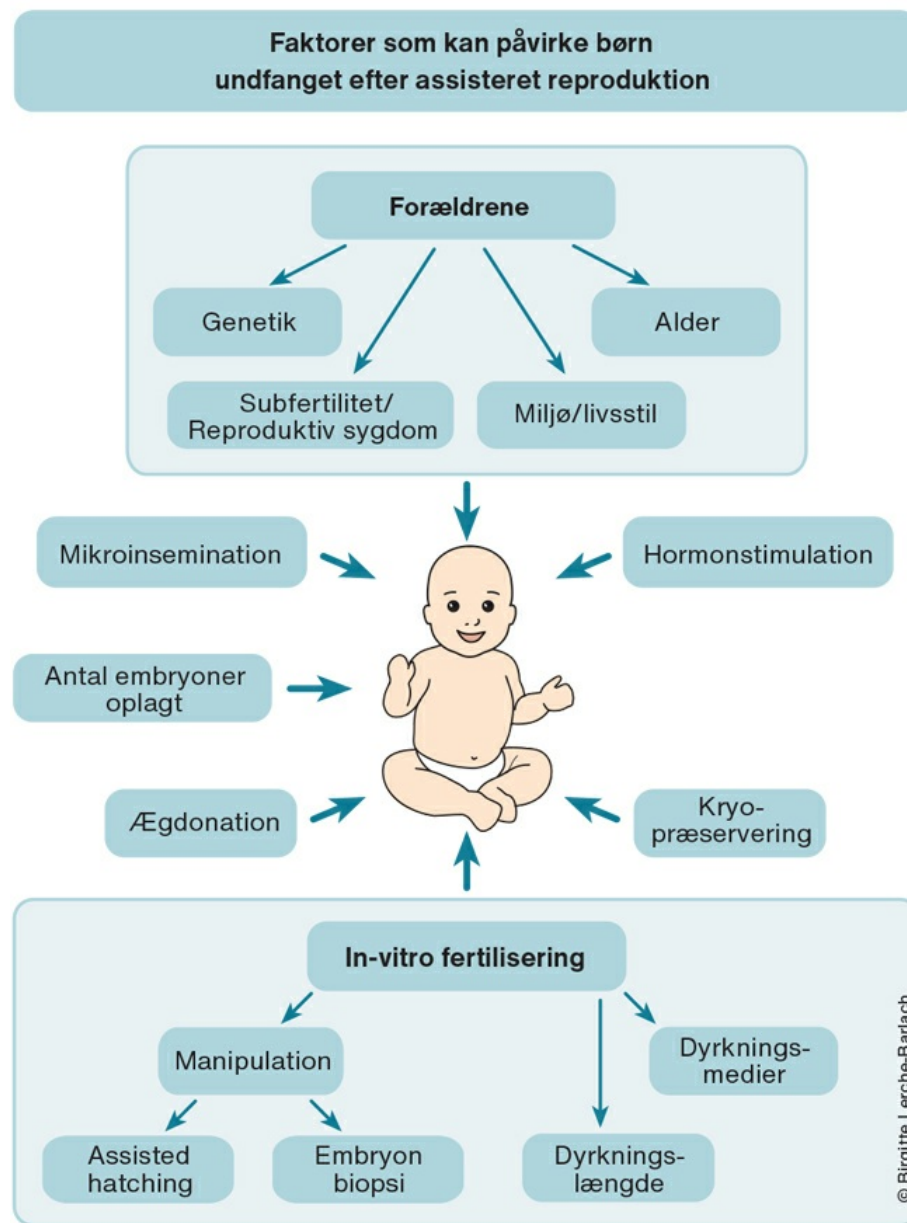
psykiatriske diagnoser hos børn og unge blev risikoen for ADHD også fundet sammenlignelig med naturligt undfangede børns i et stort registerstudie med danske børn i alderen 8-17 år [26].

## DISKUSSION

Grundet kompleksiteten af IVF er det udfordrende at identificere potentielle risikofaktorer for dårligt udkomme. Studier har vist, at børn født af subfertile forældre har en øget risiko for perinatale komplikationer, selv efter naturlig undfangelse [2]. Altså betyder forældrenes reproduktive sygdom noget for børnenes helbred. Derudover er kvinderne ofte ældre og førstegangsfødende med mere komorbiditet, og begge dele er faktorer, som kan påvirke implantationen og fostervæksten. Assisteret befrugtning består af såvel hormonel stimulation af kvinden, in vitro-håndtering af embryoet i op til seks dage, udsættelse for både dyrkningsmedier, eventuel frysning og optøning som et unaturligt hormonelt miljø ved implantationen (**Figur 1**). Men den vigtigste årsag til den øgede risiko for perinatale komplikationer er forekomsten af flerfoldsgraviditeter efter IVF [28, 29]. Adskillige studier har vist, at oplægning af mere end ét embryo også har en negativ effekt på singletongraviditeter. Derfor har mange lande øget deres rater af single embryo transfer og dermed nedbragt forekomsten af flerfoldsgraviditeter og samlet set forbedret helbredet også hos IVF-enkeltfødte [29, 30].

**FIGUR 1** Faktorer, som kan påvirke børn undfanget efter assisteret reproduktion.

Illustration: Birgitte Lerche-Barlach.



I slutning af 1990'erne havde Europa og Danmark en flerfoldsfødselsrate på næsten 30% efter IVF-behandling mod 1-2% i baggrundsbefolkningen. I Sverige tog myndighederne hurtigt konsekvensen af den stigende debat om de mange for tidligt fødte IVF-børn og anbefalede kun at lægge ét embryon tilbage ved IVF-behandling. Den svenske politik sås tydeligt, da antallet af præterme fødsler i IVF-populationen faldt drastisk. Danmark holdede bagefter, men i 2015 formulerede Dansk Fertilitetsselskab en klar retningslinje, hvor »single embryo transfer« blev guldstandard og dobbeltembryotransfer begrænset til sjældne tilfælde, hvor parret blev vurderet til at have en lav graviditetschance. Resultatet blev, at vi i Danmark fik sænket flerfoldsraten efter IVF-behandling til < 4%. Hånd i hånd med dette fald har vi set en firedobling i behandlinger med nedfrosne/optøede embryoner og en fordobling af graviditetschancen ved brug af nedfrosne embryoner siden 2013. Dette kvantespring i

behandlingssucces med nedfrosne embryoner skyldes, at vi i dag dyrker embryonerne i fem dage til blastocyststadiet mod tidligere 2-3 dage. Hermed fås en bedre udvælgelse af de embryoner, der nedfryses, og samtidig med indførelsen af den nye fryseteknik »vitrifikation« er man lykkedes med, at mere end 95% af embryonerne overlever nedfrysning/optøning mod tidligere mindre end 50%.

Samlet set ved vi, at børn født efter frisk IVF- eller ICSI-behandling sammenlignet med naturligt undfangede børn har en større risiko for perinatale komplikationer såsom PTB, LBW eller SGA [1, 2] (Tabel 1). Vi har også dokumentation for, at børn født efter optøning af et frossent embryo har en øget risiko for at blive født LGA [6]. Der er hos børn født efter både tilbagelægning af et frisk og et optøet frossent embryo fundet en let øget risiko for medfødte misdannelser, og nyere studier rejser mistanke om en vis øget risiko for metaboliske forstyrrelser, som måske kan give en let øget risiko for diabetes og kardiovaskulære sygdomme senere i livet. Alligevel viser alle undersøgelser, at IVF-børns mentale helbred og udvikling er fuldt sammenlignelig med naturligt undfangede børns, samt at de klarer sig fint i skolen [21]. Da 8,5% af alle danske børn født i 2019 var undfanget efter IVF, er vi forpligtet til fortsat at monitorere og følge op på børnenes helbred både fysisk og mentalt.

**Korrespondance** Anna-Karina Aaris Henningsen. [E-mail: ahen0024@regionh.dk](mailto:ahen0024@regionh.dk)

**Antaget** 12. oktober 2021

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 29. november 2021

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2021;183:V05210475

## SUMMARY

### Children born after assisted reproduction

Anna-Karina Aaris Henningsen, Anne Lærke Spangmose, Bjørn Bay, Ulrik Kesmodel, & Anja Pinborg

Ugeskr Læger 2021;183:V05210475

This review summarises the knowledge of children born after in vitro fertilization (IVF). They have small increased risk of preterm birth, low birthweight and congenital malformations compared with naturally conceived children. High rates of multiples after IVF have been a major explanation, but with increasing use of frozen embryo transfer, single embryo transfer has facilitated a huge decline in rates of IVF multiples. Attention has been drawn to potential metabolic disturbances and cardiovascular disease in IVF offspring. However, IVF children do not seem to have an increased risk of mental or psychiatric disease, and their school performance is similar to naturally conceived children.

## REFERENCER

1. Qin J, Liu X, Sheng X et al. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril* 2016;105:73-85.
2. Pinborg A, Wennerholm U, Romundstad L et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? *Hum Reprod Update* 2013;19:87-104.
3. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E et al. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:330-53.
4. Zhao J, Yan Y, Huang X, Li Y. Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth

- defects *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33:322-33.
5. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2018;33:1586-601.
  6. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E et al. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? *Hum Reprod Update* 2018;24:35-58.
  7. Ginstrom Ernstad E, Wennerholm UB, Khatibi A et al. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:126.e1-126.e18.
  8. Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T et al. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Hum Reprod* 2019;34:1567-75.
  9. Storgaard M, Loft A, Bergh C et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017;124:561-72.
  10. Henningsen AK, Pinborg A, Lidegaard Ø 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.
  11. Terho AM, Pelkonen S, Opdahl S et al. High birth weight and large-for-gestational-age in singletons born after frozen compared to fresh embryo transfer, by gestational week: a Nordic register study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2021;36:1083-1092.
  12. Barker DJ, Osmond C, Golding J et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298:564-7.
  13. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Bijmens B et al. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. *Circulation* 2013;128:1442-50.
  14. Scherrer U, Rexhaj E, Allemann Y et al. Cardiovascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Eur Heart J* 2015;36:1583-9.
  15. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R et al. Association of assisted reproductive technologies with arterial hypertension during adolescence. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1267-74.
  16. Kettner LO, Matthesen NB, Ramlau-Hansen CH et al. Fertility treatment and childhood type 1 diabetes mellitus: a nationwide cohort study of 565,116 live births. *Fertil Steril* 2016;106:1751-6.
  17. Normann E, Petzold M, Clausen TD et al. Type 1 diabetes in children born after assisted reproductive technology: a register-based national cohort study. *Hum Reprod* 2020;35:221-31.
  18. Spaan M, Van den Belt-Dusebout AW, Van den Heuvel-Eibrink et al. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2019;34:740-50.
  19. Belva F, Bonduelle M, Tournaya H. Endocrine and reproductive profile of boys and young adults conceived after ICSI. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2019;31:163-9.
  20. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II: mental health and development outcomes. *Hum Reprod Update* 2013;19:244-50.
  21. Bay B, Mortensen EL, Golombok S et al. Long-awaited pregnancy: intelligence and academic performance in offspring of infertile parents-a cohort study. *Fertil Steril* 2016;106:1033-40.
  22. Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Fertil Steril* 2013;100:844-53.
  23. Sutcliffe AG, Edwards PR, Beeson C, Barnes J. Comparing parents' perceptions of IVF conceived children's behavior with naturally conceived children. *Infant Ment Health J* 2004;25:163-70.
  24. Pinborg A, Loft A, Schmidt L et al. Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study. *BMJ* 2004;329:311-4.
  25. Maimburg RD, Vaeth M. Do children born after assisted conception have less risk of developing infantile autism? *Hum Reprod* 2007;22:1841-3.
  26. Bay B, Mortensen EL, Hvidtjorn D, Kesmodel US. Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorders: register based cohort study. *BMJ* 2013;347:3978.

27. Kallen AJB, Finnstrøm OO, Lindam AP et al. Is there an increased risk for drug treated attention deficit/hyperactivity disorder in children born after in vitro fertilization? *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:247-53.
28. Luke B, Brown MB, Wantman E et al. Risks of nonchromosomal birth defects, small-for-gestational age birthweight, and prematurity with in vitro fertilization: effect of number of embryos transferred and plurality at conception versus at birth. *J Assist Reprod Genet* 2021;38:835-46.
29. Henningsen AA, Gissler M, Skjaerven R et al. Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2015;30:710-6.
30. Spangmose AL, Christensen LH, Henningsen AK et al. Cerebral palsy in ART children has declined substantially over time: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2021;36:2358-70.