



Uio • Universitetet i Oslo

IVF/ICSI – økt risiko for komplikasjoner i svangerskapet?

Merete Karlsen Sande, kandidatnummer 2059

Prosjektoppgave i profesjonsstudiet medisin,

20 studiepoeng.

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

2021

Veileder: Marte Myhre Reigstad MD, spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer

18.03.21

Innhold

Forord:	3
Abstract	3
Innledning:	4
.....	5
Infertilitet:.....	5
IVF/ICSI:.....	5
Svangerskapsomsorg:.....	8
Risikosvangerskap:.....	8
Utvalgte svangerskapskomplikasjoner:.....	9
Metode:.....	10
Inklusjons- og eksklusjonskriterier:.....	11
Søkeord:	12
Flytskjema:	13
Resultater:.....	13
Hypertensjonsrelaterte komplikasjoner:.....	14
Svangerskapsdiabetes:.....	14
Placenta previa:	14
PROM/PPROM:.....	15
Diskusjon:.....	15
Hypertensjonsrelaterte sykdommer:.....	15
Svangerskapsdiabetes:	17
Placenta previa:	17
PROM/PPROM:.....	18
Styrker og svakheter:.....	18
Konklusjon:	18
Litteraturliste.....	20
Vedlegg 1:.....	23
Vedlegg 2:	31
Vedlegg 3.....	36

Forord:

Denne prosjektoppgaven ble utført i perioden mai 2017 til januar 2021, noe forlenget på grunn av eget svangerskap og permisjon. Jeg har alltid hatt en interesse for fødselshjelp og kvinnesykdommer og ønsket å fordype meg dette. Med hjelp og støtte fra min veileder Marte Myhre Reigstad, MD, spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, kom jeg til slutt i mål med denne oppgaven. Jeg vil med dette rette en stor takk til Marte, for god hjelp og veiledning gjennom flere perioder. I tillegg vil jeg rette en takk til familie og venner, for all tålmodighet dere har med meg gjennom flere og lange studieløp.

Abstract

Background:

In vitro fertilization or assisted reproduction has been a treatment option for infertility since 1979. In Norway, 4 % of children born each year are conceived this way. Factors such as high maternal age, obesity and multiples have an impact on the pregnancy, and they are known to cause complications (1). Women treated with IVF/ICSI also tend to have more complications than spontaneous pregnancies, but is this due to the treatment? Or do other factors play a part in this? Nulliparous women are getting older and heavier, and these factors themselves may lead to increased need for assisted reproduction. It is important to know whether IVF/ICSI will increase the risk of childbearing, or if complications are due to underlying causes.

Methods:

This is a literature review study, in which a total of 14 studies are included. A literature search in the database Pubmed was performed, with the last search update January 4th, 2021. A total of 1496 studies were found, and among those with relevant titles, most were excluded - based upon pre-decided criteria's such as twins/multiples, other treatments than IVF/ICSI, no comparison group of spontaneous pregnancies/natural conception and where the study design was metanalysis or a review.

Resultat:

There was an increased risk for hypertensive diseases in 10 out of 13 studies and nine out 12 studies concluded with an increased risk for placenta previa. Five out of five studies concluded with increased risk for PROM/PPROM, and six out of 10 studies concluded with

an increased risk for gestational diabetes. In total there is an increased risk in pregnancies after IVF/ICSI.

Conclusion:

Several studies conclude with the fact that IVF/ICSI treatment causes an increase in hypertensive and placental complications, as well as PROM/PPROM. As for gestational diabetes, more research needs to be done. Subfertility also seems to be a factor leading to complications, but the treatment increases the risk even further. Pregnancies with donor oocytes have the highest risk when compared to autologous oocytes and natural conceptions. Because ART increases the risk, these women need to be monitored closer.

Innledning:

Det er 42 år siden man for første gang unnfanget et barn utenfor kroppen, se bilde 1 nedenfor. Første vellykkede in vitro fertilisering, eller IVF, ble utført i 1978, og har deretter skjedd omtrent 7 millioner ganger (2). Tidligere ufrivillige barnløse har på denne måten fått flere muligheter til et biologisk barn. Frem til juli i år var det kun tillatt for gifte eller samboere å få assistert befruktning (3). 01.07.20 trådte en lovendring i kraft, som tillater enslige å få samme hjelp som par (4). Det er likevel enkelte begrensninger som alder og krav til omsorgsevne. Det trenger ikke å være medisinsk infertilitet som er årsak til barnløshet, men andre grunner som for eksempel to kvinner som er gift/samboere eller alvorlig sykdom hos partner som utgjør smittefare for barnet (3). Mange assosierer likevel assistert befruktning med at man ikke kan klare å bli gravid på egenhånd. Det er mange positive aspekter ved IVF/ICSI, men er det noen negative sider ved behandlingen? Mislykkede forsøk, stress, hormonelle endringer, bieffekter og mulig økt risiko for ulike sykdommer er eksempler på dette. Denne oppgaven skal belyse om det er økt risiko for komplikasjoner i svangerskapet og den første tiden etterpå, samt vurdere om det er behov for ytterligere oppfølging av disse pasientene.



Bilde 1 (5): Forgjengeren til petriskålen man bruker ved assistert befruktning.

Infertilitet:

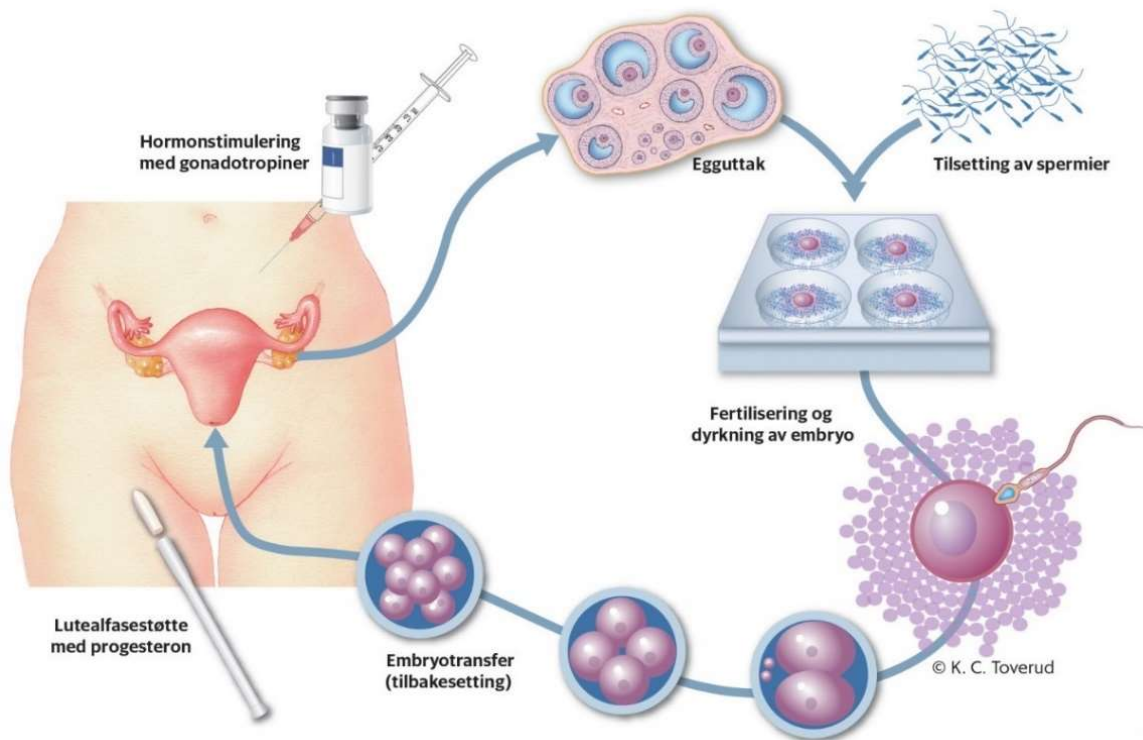
Infertilitet betyr at paret ikke blir gravid i løpet av ett år, tross jevnlig samleie uten prevensjon (6). Begrepet inkluderer både subfertilitet og sterilitet. Subfertilitet betyr nedsatt fruktbarhet hos kvinnen og/eller mannen, og at det dermed tar lenger tid å oppnå svangerskap (7). Det er mange årsaker til nedsatt fruktbarhet hos kvinnen, som endometriose, blokkerte eggledere, høy alder eller uregelmessig egglosning som ved for eksempel PCOS. Hos mannen dreier det seg om for få sædceller eller at de svømmer dårlig (7), samt hindret transport fra testiklene. Videre har tidligere infeksjoner og behandlinger, samt livsstil noe å si for fruktbarhet.

Utredning for infertilitet begynner etter 1-2 år hvis kvinnen er under 35 år og har regelmessig menstruasjon, eventuelt tidligere hos de over 35 år (6). Etter utredningen, avgjør man om assistert befruktning skal forsøkes. Dersom man fyller vilkårene for behandling av barnløshet i bioteknologiloven, får man dekket utgifter for 3 forsøk pr barn (8). «Uthenting av egg og tilbakesetting av befruktete egg i livmor ansees som ett forsøk» (8). I tillegg til eventuell assistert befruktning, er det fornuftig med en sunn vekt og livsstil, unngå røyk, samt å ha samleie hver 2.-3. dag, for å øke sjansene til å bli gravid (7).

IVF/ICSI:

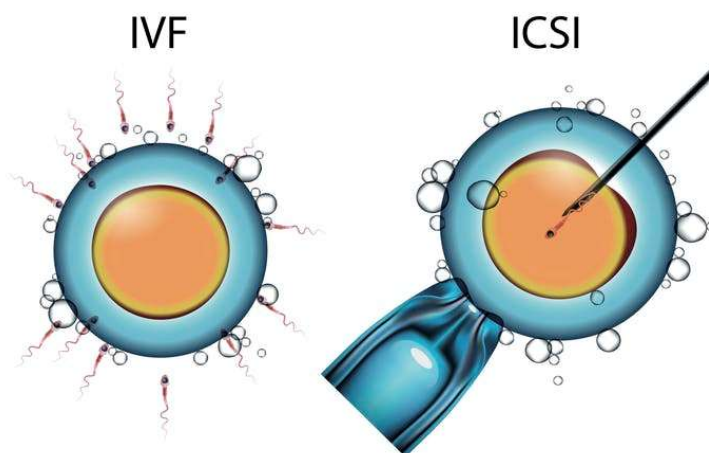
In vitro betyr direkte oversatt «i glass», altså på laboratoriet (9). Rent praktisk henter man ut egg fra kvinnen og sæd fra mannen. Begge deler plasseres i en skål, slik at befruktning kan skje. Da er det den første og beste sædcellen som vinner; det oppstår en spontan fertilisering. Produktet oppbevares i varmeskap i 2-5 dager for å følge utviklingen (3). Egg og sædceller får

altså litt hjelp til å finne hverandre. Deretter settes et egnet befruktet egg inn i livmoren til kvinnen. Resten av de befruktede eggene kan fryses ned til senere bruk (3). IVF er en av flere muligheter innen assistert befruktning.



Figur 1 (10): In vitro fertilisering. Egget hentes ut fra kvinnen, plasseres i skål sammen med spermier. Forhåpentligvis befruktes egget og settes så tilbake i kvinnens livmor etter noen dager, ved ferskt forsøk.

En annen variant er ICSI, som står for introcytoplasmatisk spermieinjeksjon, hvor man på laboratoriet injiserer en enkelt sædcelle i en eggcelle ved hjelp av en mikropipette (11). Dette gjøres ofte i tilfeller hvor det er dårlig sædkvalitet, som ved få sædceller, eller at sædcellene er dårlige til å svømme (3)



Figur 2 (12): Forskjellen på IVF og ICSI. Til venstre vises IVF, her skjer en selvstendig inntrengning av sperm, etter tilsatt sæd i skålen. Til høyre ser man ICSI, og her får sædcellen hjelp til å trenge inn i eggcellen ved at den blir injisert.

Tidligere var det vanlig å sette inn flere befruktede egg samtidig, men dette har man i senere år forsøkt å unngå, såfremt man kan (1). Dette gjorde man for å øke sannsynligheten for at kvinnen ble gravid, selv om man vet at svangerskap med flerlinger øker risiko for ulike komplikasjoner (3). Behandlingen er i seg selv krevende fysisk, mentalt og økonomisk, så det vil være gunstig å slippe unna med færrest mulig forsøk. I dag har man av flere årsaker fått noe bedre suksessrate med tilbakesetting av egg, derfor lykkes man oftere etter å ha kun satt inn ett befruktet egg per behandling. Dermed blir det et tryggere svangerskap (3). Assistert befruktning vil ikke sikkert oppfylle barneønsket til alle, men det lykkes for veldig mange. En tradisjonell IVF-behandling har en suksessrate på omtrent 30 % for hver gang man setter inn et befruktet egg, og totalt sett er det 60-70 % av parene som lykkes med å få barn (3). Dersom man ikke blir gravide med egne sæd- og eller eggceller, kan man benytte seg av en donor, men det er ikke tillatt med samtidig egg- og sæddonasjon eller donasjon av befruktede egg (4). Bioteknologiloven presiserer at ved assistert befruktning av enslige kvinner må egget være hentet fra kvinnen selv. Det finnes unntak, som ikke nevnes ytterligere her. Donoregg omtales ofte som donasjonsoocytter, biologisk egne egg omtales som autologe oocytter, disse begrepene vil bli benyttet videre i denne oppgaven.

Assistert befruktning står for 4 % av barna som blir født i Norge i dag (11), og trolig er tallet høyere fordi et ukjent antall par får denne behandlingen i utlandet, og dette blir ikke

systematisk registrert. Alder og vekt er faktorer som spiller en rolle for kvinnens helse og fertilitet, samtidig som at alder på førstegangsfødende og antall overvektige øker (6). Alt dette kan medføre et økt behov for behandlingen fremover, og at det blir flere og flere som har gjennomgått denne behandlingen. Vi bør derfor se på svangerskap med IVF/ICSI og finne ut av om disse kvinnene får flere eller mer alvorlig komplikasjoner, enn kvinner med spontane graviditeter. Kunnskapen vi oppnår kan være nyttig for å tilpasse behov for tettere oppfølging i svangerskap og fødsel til de rette pasientene.

Svangerskapsomsorg:

I Norge består svangerskapsomsorgen vanligvis av minimum 8 kontroller i førstelinjetjenesten, i tillegg til ultralyd i uke 18-20 (4). Man kan velge å få oppfølging hos jordmor i kommunen eller hos fastlegen, og mange går til en og annen kontroll hos begge parter. Det er vedtatt endringer i bioteknologiloven (senest januar 2021), at man skal tilby alle gravide ultralyd i uke 11-13, men dette er ennå ikke igangsatt. Utover disse kontrollene er det tilbud om ekstra oppfølging ved behov, da gjerne i spesialisthelsetjenesten. Målsetning med kontrollene er å bidra til en helsefremmende livsstil, redusere sykkelighet og dødelighet, oppdage sykdom/komplikasjoner, samt identifisere kvinner med økt risiko for komplikasjoner ved fødsel og henvise disse til sykehus med nødvendig kompetanse (4). Helsekortet (vedlegg 3) er en viktig del av kartleggingen. Her skal man også fylle ut for om kvinnen har fått assistert befruktning og dato for dette. Utover dette er det lite informasjon om videre oppfølging ved assistert befruktning. Noen klinikker tilbyr ultralyd i første trimester (uke 7), deretter virker det å være lik oppfølging som av andre gravide.

Risikosvangerskap:

Noen svangerskap betegnes som risikosvangerskap. Det dreier seg om svangerskap med en økt risiko for komplikasjoner som oppstår i svangerskap eller gir problemer i fødsel (13). Gravide kvinner i et risikosvangerskap følges opp individuelt, men gjerne tettere enn gravide uten fare for komplikasjoner. Noen blir også meldt til kvinneklinikker for oppfølging og fødsel der.

Denne oppgaven skal undersøke om behandling med assistert befruktning som IVF/ICSI øker risikoen for komplikasjoner i svangerskap. Altså om behandlingen i seg selv gir et

risikosvangerskap. Det er valgt ut fire komplikasjoner for å kunne vurdere dette. De inkluderte studiene så på assosiasjon mellom IVF/ICSI og mange ulike komplikasjoner, men disse fire var de vanligste og ble derfor valgt for denne oppgaven.

Utvalgte svangerskapskomplikasjoner:

- Hypertensjonsrelaterte sykdommer forekommer hos ca 7-10 % (14) av alle gravide og inkluderer følgende:
 - Svangerskaphypertensjon defineres som systolisk blodtrykk over 140 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk over 90 mmHg og som inntreffer etter 20. svangerskapsuke, uten proteinuri. Forekomst er 4-5 % (14). Blodtrykket normaliseres innen 12 uker etter fødsel (15). Man skal behandle tilstanden medikamentelt for å forebygge alvorlige komplikasjoner som hjerneblødning og hypertensiv encephalopati hos mor (16).
 - Preeklampsi defineres som hypertensjon som nevnt over, med proteinuri (16), og nyere retningslinjer anbefaler definisjonen svangerskaphypertensjon med proteinuri ELLER andre tegn på organsvikt. Preeklampsi forekommer hos 3 % og er en potensielt alvorlig tilstand for både mor og barn (14). Det skal medføre henvisning til fødeavdelingen. Kvinner som er spesielt utsatt for dette, som ved tidligere preeklampsi eller diabetiske vaskulære komplikasjoner, bør få forebyggende medikamentell behandling (16).
- Svangerskapsdiabetes/gestasjonell diabetes: Hyperglykemi som oppstår eller oppdages etter svangerskapsuke 20. Ved livsstilsendring eller eventuelt medikamentell behandling, kan dette forebygge komplikasjoner som for eksempel høy fødselsvekt, prematur fødsel, fastsittende skuldre og hyperbilirubinemi (17). Forekomsten er noe usikker, men antas å være mellom 5-10 %, sannsynligvis nærmere 10 % med nye kriterier. I enkelte etniske grupper kan den være opp mot 20 % (18).
- Placenta previa: oppstår når morkaken fester seg for lavt i livmoren. Det finnes flere grader av tilstanden, og ved total placenta previa dekkes hele indre mormunn. Dette oppdages på ultralyd i uke 18-20, og endelig diagnose stilles i uke 30-32 (19), fordi morkaken i noen tilfeller kan trekke seg unna indre mormunn innen da, i tråd med at livmoren vokser. Med denne diagnosen står man i fare for flere komplikasjoner som prematur fødsel, blødning og keisersnitt (19). Forekomsten er på 0,4 %, og

gjentakelsesfare er på 4-8 % (20). Det blir viktig å følge kvinnen med flere ultralydundersøkelser.

- PROM: prelabour ruptur of the membranes betyr primær vannavgang uten ledsagende rier etter uke 37. Ved PROM må man vurdere klinikken, og fødselen skal starte i løpet av et døgn på grunn av infeksjonsfare. Forekomsten er noe varierende, men ca 8 % opplever dette (21). PPRM: preterm prelabour ruptur av membran betyr for tidlig vannavgang uten ledsagende rier, før uke 37. Forekomst er 1-5 % av alle svangerskap, og er årsaken til 30-40 % av alle premature fødsler. PPRM gir økt risiko for komplikasjoner som prematur fødsel, abrupto placenta og chorioamnitt (21).

Basert på disse komplikasjonene, er spørsmålet til denne oppgaven:

«Bør IVF/ICSI-svangerskap ansees som et risikosvangerskap i seg selv? Hva sier forskning om dette?»

Metode:

Prosjektoppgaven er en systematisk litteraturstudie. Etter å ha vurdert både om både perinatale og obstetriske komplikasjoner skulle inkluderes, ble det bestemt å se kun på obstetriske komplikasjoner i forbindelse med svangerskap etter IVF. Det ble først gjort et søk i databasen Pubmed i januar 2020 med hjelp av bibliotekar og veileder Marte Myhre Reigstad. Søket ble begrenset til 5 år (2015-2020), og språket ble satt til engelsk, norsk, svensk eller dansk. Ved gjennomgang av tittel og abstract resulterte søket kun i 6 artikler, og dermed ble det foretatt et nytt utvidet søk over 10 år (2010-2020). I tillegg ble metoden ICSI – introcytoplasmatiske sperminjeksjon, inkludert på lik linje som IVF- in vitro fertilisering. Dette resulterte initialt i 1496 studier. Ved gjennomgang av titler ble 129 studier inkludert. 67 av disse virket relevante for oppgaven på bakgrunn av tittel og abstract. Videre gav abstract og delvis fulltekst de 14 inkluderte studiene. Disse studiene kan plasseres i tre kategorier:

- 8 studier sammenlikner IVF/ICSI med spontane svangerskap
- 3 studier sammenlikner svangerskap med donoroocytter, autologe oocytter og spontane svangerskap

- 3 studier sammenlikner fertile og subfertile med kvinner som har gjennomgått IVF/ICSI.

Egne utregninger:

Tre av studiene, Woo, et.al (15), Fujii et.al (22), og Luke, et.al (23) hadde ikke regnet ut odds ratio eller konfidensintervall i studien. De oppgav antall affiserte i studie- og kontrollgruppe, og det ble på denne måten mulig å regne ut for to av dem. Dette ble gjort ved hjelp av en nettkalkulator (24) med tall hentet fra de aktuelle studiene. I tillegg var ikke alle p-verdiene fra egen utregning i nettkalkulatoren lik den oppgitte p-verdien, og begge verdier er derfor skrevet inn i tabell 2,3 og 4.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier:

Studiene som kom med i oppgaven er basert på følgende kriterier:

Tabell 1: Inklusjons- og eksklusjonskriterier:

	Inklusjonskriterier:	Eksklusjonskriterier:
Studiedesign:	Enkeltstudier som kohortestudier, case-kontrollstudier og randomiserte kontrollstudier.	Systematiske oversikter Metaanalyser
Populasjon:	Studier med kvinner i svangerskap med IVF og/eller ICSI, sammenliknet med kvinner med spontane svangerskap. Kun ett barn i svangerskapet.	Kvinner i svangerskap med andre typer assistert befruktning, eller omfattende sammenlikning av disse. Svangerskap med flerlinger. Kvinner med sykdom fra tidligere. Bare kvinner over 40 år.
Periode:	Siste 10 år (2010-2020)	Ikke før 2010, ikke etter 2020.

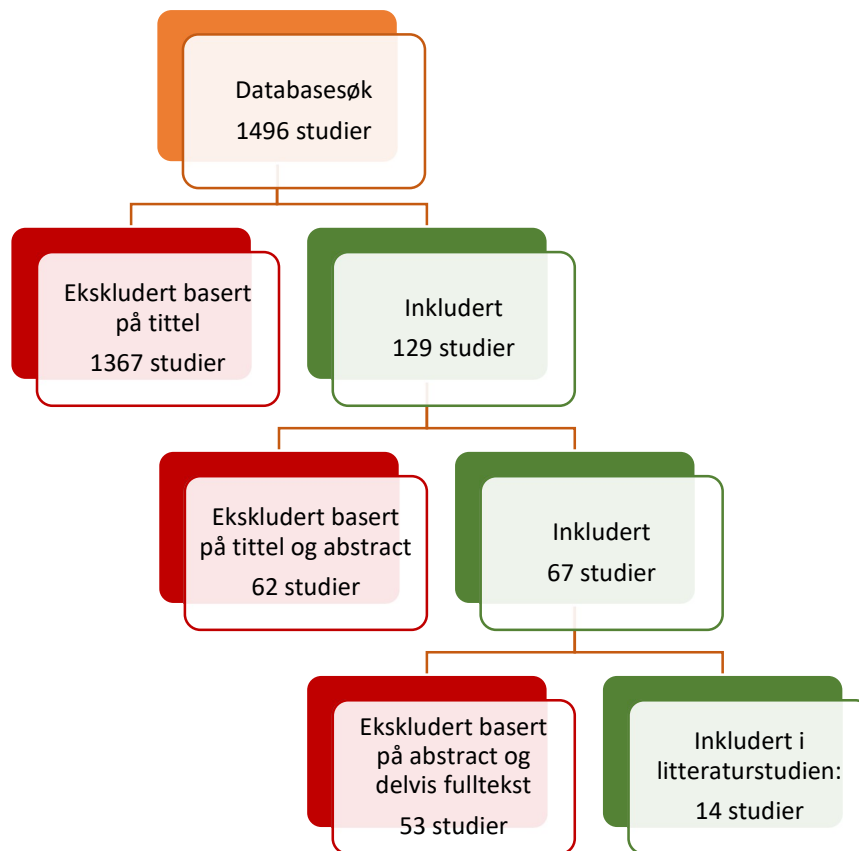
Intervensjoner:	Sammenlikning av svangerskap med og uten assistert befruktning Sammenlikning av donor/autologe/spontane svangerskap. Sammenlikning av fertile/subfertile/assistert befruktning.	Sammenlikning av frosne og ferske embryoer. Sammenlikning av IVF/ICSI, donor/autologe egg uten frisk kontrollgruppe. Tiltak som medisiner eller trening for å bedre utfall.
Utfall:	Obstetriske komplikasjoner i svangerskap.	Utfall av fødsel. Perinatale utfall.

Søkeord:

Pregnancy - IVF – in vitro fertilization – ART – assisted reproductive technology – complications - high-risk – risk – risk factor – adverse pregnancy.

((("Pregnancy/abnormalities"[Mesh] OR "Pregnancy/adverse effects"[Mesh] OR "Pregnancy/complications"[Mesh] OR "Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh] OR pregnan[tiab] OR maternal[tiab] OR pregnant[tiab] OR pregnancy[tiab] OR prenatal[tiab] OR "expecting mother"[tiab] OR "expecting mothers"[tiab] OR "expectant mother"[tiab] OR "expectant mothers"[tiab]) AND ("Fertilization in Vitro"[MeSH Major Topic] OR ivf[tiab] OR "in Vitro Fertilisation" OR "in vitro fertilization"[tiab])) AND ("Pregnancy Complications"[Mesh] OR complication*[tiab] OR "adverse pregnancy"[tiab] OR "Pregnancy, High-Risk"[Mesh] OR "Risk Factors"[Mesh])) AND ("Pregnancy Outcome"[Mesh] OR "Birth Weight"[Mesh] OR "Infant, Low Birth Weight"[Mesh] OR "Premature Birth"[Mesh] OR "Infant, Premature"[Mesh] OR preterm[tiab] OR prematur*[tiab] OR birthweight*[tiab] OR lbw[tiab] OR sga[tiab] OR lga[tiab] OR "small for gestational age"[tiab] OR "large for gestational age"[tiab])*

Flytskjema:



Figur 3: Flytskjema over inkluderte studier ved siste databasesøk i Pubmed januar 2021. Inkluderte studier ser på obstetriske komplikasjoner i svangerskap med IVF/ICSI.

Nytt likt søk for perioden 2011-2021 ble gjort i januar 2021 for å sjekke eventuelle oppdateringer. Det ble da funnet to relevante artikler basert på overskrift og abstract, men den ene var en oversiktsartikkel og den andre inkluderte flerlinget svangerskap. De ville blitt ekskludert fra denne studien, og er ikke lest i sin helhet.

Resultater:

Det er 14 enkeltstudier inkludert i denne litteraturstudien, hvorav åtte sammenlikner IVF/ICSI mot spontane svangerskap uten å skille gruppene mer. Tre studier sammenlikner IVF/ICSI med spontane svangerskap, men deler IVF/ICSI-gruppen i to; nemlig de med donasjonsegg og de med egne (autologe) egg. Tre studier skiller «ikke-IVF»-gruppen i to; nemlig i fertile og subfertile kvinner. Vedlegg 1 gir mer informasjon om hver enkelt studie. Resultatene blir presentert under hver sin komplikasjon, med tilhørende tabeller (tabell 2-5) som vedlegg 2.

Hypertensjonsrelaterte komplikasjoner:

13 av 14 studier vurderte hypertensjonsrelaterte komplikasjoner hos gravide. 10 av 13 studier viste en økt risiko for hypertensjonsrelaterte sykdommer i svangerskap med IVF/ICSI. Av de som sammenliknet donor-IVF, med autolog-IVF og spontane svangerskap, fant to studier (25, 26) økt risiko hos både donor-IVF og autolog-IVF og den tredje (27) fant økt risiko kun ved donor-IVF. Studien til Seggers, et.al (2016) viste til en redusert risiko for hypertensjonsrelaterte sykdommer ved IVF/ICSI-svangerskap. To av studiene (28, 29) viste til større risiko ved IVF/ICSI enn både ved subfertilitet og spontane svangerskap. Farhi, et.al. (2013) konkluderer med at det ikke var noen forskjell mellom gruppene etter at det var justert for mors karakteristika. Det var ikke-signifikante tall i studien til Szymusik, et.al (2016). Resultatene av studiene som har sett på dette utfallet er samlet og presentert i tabell 2 i vedlegg 2.

Svangerskapsdiabetes:

Av 14 studier var det 10 studier som undersøkte om risiko for svangerskapsdiabetes var økt blant kvinner gravide etter IVF/ ICSI. Seks av studiene (15, 23, 28-31) viste at både subfertilitet og IVF/ICSI økte risiko for svangerskapsdiabetes. To av studiene (25, 32) fant ingen sammenheng mellom diagnosen og IVF/ICSI. Szymusik, et.al (2016) finner egentlig ingen økt risiko, men påpeker selv at det er skjevt utvalg fordi de er et tertiært behandlingssenter. Studien til Nejd, et.al (2016) finner ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Resultatene av studiene som har sett på dette utfallet er samlet og presentert i tabell 3 i vedlegg 2.

Placenta previa:

12 av 14 studier undersøkte for placenta previa (med og uten placentaløsning). Ni av studiene (22, 23, 28-31, 33-35) viste til økt risiko for denne tilstanden. De tre siste studiene (25, 26, 32) fant ingen assosiasjoner mellom diagnosen og IVF/ICSI. Farhi, et.al (2013) og Elenis, et.al (2016) dokumenterte ingen tall for sannsynlighet når det kommer til placenta previa, men konkluderer med lik risiko for IVF/ICSI og spontane svangerskap. Nejd, et.al. (2016)

presenterer data i tabellen, og er enig med de to sistnevnte forfatterne. Resultatene av de studiene som har sett på dette utfallet er samlet og presentert i tabell 4, vedlegg 2.

PROM/PPROM:

Dette er diagnosen færrest av de inkluderte studiene har sett på. Kun fem av 14 studier (26, 29, 30, 32, 34, 35) har sett på dette. Alle fem studiene konkluderte med at det var økt risiko for PROM og PPRM i svangerskap med IVF/ICSI. Det var større risiko blant de med donoregg enn biologisk egne egg. Det var større risiko for de med IVF/ICSI enn for de subfertile. Resultatene av studiene som har sett på dette utfallet er samlet og presentert i tabell 5 i vedlegg 2.

Diskusjon:

Denne litteraturstudien har sett på om IVF/ICSI i seg selv gir økt risiko for svangerskapskomplikasjoner. Komplikasjonene i de inkluderte studiene diskuteres hver for seg, og styrker og svakheter av egen studie diskuteres til slutt.

Hypertensjonsrelaterte sykdommer:

Preeklampsi forekommer kun der det finnes placentavev, men maternell predisposisjon spiller også en rolle (14). Ved symptomer hos mor, spiller proinflammatoriske stoffer fra en dysfunksjonell placenta en rolle, og gir systemisk inflammasjon som rammer flere organer (14). Årsaken til dette er ikke helt kjent, men det er flere hypoteser. Det kan være mangelfull utvikling av spiralarterier (14) arv, placentaischemi, lipidforandringer, og immunologisk feiltilpasning(36). Flere studier utført i en rekke land (15, 23, 25-31, 34-36) tyder på at det er en økt risiko for hypertensjonsrelaterte sykdommer (gestasjonell hypertensjon og preeklampsi) hos kvinner som behandles med IVF/ICSI. Denne studien fant åtte publikasjoner som sammenlikner IVF/ICSI og spontante svangerskap. Fem av disse (15, 30, 34-36) konkluderer med en økt risiko for hypertensjonsrelaterte sykdommer. To av studiene (22, 33) er ikke helt enige, og finner ingen assosiasjoner med IVF/ICSI. Farhi, et.al (32) antyder en

mulig økt risiko for svangerskapshypertensjon, men konkluderer med at den ikke er signifikant.

Tre studier sammenliknet risiko blant tre grupper kvinner, nemlig de med donoroocytter, autologe oocytter og de med spontane svangerskap. Disse viste en økt risiko ved autolog-IVF, men i tillegg en større risiko ved donor-IVF. Det betyr at også at det «biologisk ukjente» befruktede egget kan ha betydning for utvikling av hypertensjon. I veilederen for fødselshjelp (2020) er det ansett som en risikofaktor å være gravid med donoregg, noe som bekrefter funnet i denne studien (14). Artikler uten frisk kontrollgruppe ble ikke inkludert, og skulle man sett på donoroocytters innvirkning bør også studier som sammenlikner kun autolog-IVF og donor-IVF inkluderes.

Tre studier (23, 28, 29) har vurdert risiko ved subfertilitet hos kvinner, og antydte en økt risiko blant disse, selv om risikoen var høyere ved behandling med IVF/ICSI. De som behandles med IVF/ICSI er gjerne kvinnene med den laveste fertiliteten, og derfor kan det være vanskelig å finne den egentlige årsaken. Èn av studiene(33) kom frem til en redusert risiko for hypertensjonsrelaterte sykdommer, og konkluderte med at dette skyldes mors egenskaper. Studien sammenliknet svangerskap som surrogati og spontant svangerskap hos samme kvinne, men usikkert om det var samme far. Forfatterne lurte på om den reduserte risikoen kunne komme av at subfertile par ofte har hatt samleie over lengre tid før graviditet, enn par som unnfanger spontant. Det er kjent at en lengre periode med eksponering for en manns sperm, kan gi en delvis beskyttelse mot svangerskapsrelaterte hypertensjonssykdommer (33). Dette kunne være relevant å undersøke i videre studier. Her kan man eventuelt komme med anbefaling om at to partnere bør ha hatt samleie over en viss periode, før de forsøker å lage barn.

Det kan være flere årsaker til at assistert befruktning kan føre til hypertensjonsrelaterte komplikasjoner. Hvorfor preeklampsi kan gi disse komplikasjonene, er det ikke noe enkelt svar på. Tidligere i avsnittet er det nevnt at preeklampsi kan komme av en immunologisk reaksjon og malperfusjon i spiralarterier, noe som kan være aktuelt å undersøke i videre studier. Implantasjon av et befruktet egg kan være plassert ugunstig og/eller gi en immunologisk reaksjon og vil også være aktuelt å studere nærmere. Det er ikke sagt mye om hvorfor dette er mer vanlig ved IVF/ICSI. Likevel skriver Nejdte, et.al (26) at et donert egg er immunologisk ukjent for mor, og den økte risikoen for komplikasjoner kan komme av den allogene naturen til fosteret.

Svangerskapsdiabetes:

I andre trimester starter en fysiologisk økning av insulinresistens, og i siste halvdel av svangerskapet er den på 40-60 % høyere enn utgangsverdien (21). Det er flere faktorer som bidrar til en økt risiko for dette. Denne type diabetes skyldes en kombinasjon av hormoner fra placenta og fordi fosteret skal få næringsstoffene det behøver. Det er ikke like klart økt risiko for svangerskapsdiabetes, som for hypertensjonsrelaterte sykdommer ved IVF/ICSI, men seks av 10 studier antyder en økt risiko for dette. Resultatet indikerer et behov for flere studier, som kan bidra til en konklusjon. Studiene til Luke, et.al (28) og Qin, et.al (29), har noe motstridende resultater. Luke, et.al (28) viser større sannsynlighet ved subfertilitet enn ved IVF, mens Qin, et.al (29) viser det motsatte. Èn studie viste også at det var økende risiko ved fallende fertilitet fra første til andre svangerskap. Dette gjaldt både der man gikk fra fertil til subfertil og der man gikk fra fertil til ART (23). Når det kommer til undersøkelse av svangerskapsdiabetes, må dette gjøres ved en glukosebelastningstest i uke 24-28 (17), men det er også anbefalt å undersøke for pregestasjonell diabetes ved å måle HbA1c i første trimester (18) for de med økt risiko. Selv om det var noe varierende resultater i de inkluderte studiene, bør kanskje subfertile og de som får assistert befruktning undersøkes for dette. Da vil vi få mer kunnskap om hvem som får svangerskapsdiabetes, og hvorfor. Antall med svangerskapsdiabetes antakeligvis øke, fordi man oppdager flere. På denne måten kan man forebygge komplikasjoner som høy fødselsvekt, prematur fødsel, fastsittende skuldre og hyperbilirubinemi (17).

Placenta previa:

Ni studier antyder at placenta previa er en komplikasjon som er klart assosiert med subfertilitet og/eller behandling med IVF/ICSI. Tre studier (22, 25, 26) finner ingen assosiasjoner mellom placenta previa og IVF/ICSI, men to av disse viser ikke statistisk signifikant sammenheng og dermed er det litt usikkert hvor gode resultatene er. Med denne diagnosen står man i fare for flere komplikasjoner som prematur fødsel, blødning og keisersnitt (20). Det er med andre ord viktig å avklare, og oppdages jo gjerne ved rutineultral lyd. Tilstanden er vanskelig å forebygge, men enkelte har foreslått at man kan se på det tekniske ved prosedyren. Noen studier påpeker at innsetting eller implantasjonen av egget kan være av betydning(23), noe som forklarer assosiasjonen med IVF/ICSI. Metoden for innsetting av embryo er noe som bør studeres videre.

PROM/PPROM:

Kun fem av 14 studier har sett på primær vannavgang og/eller prematur vannavgang, og alle fant økt risiko ved IVF/ICSI. En studie fant også økt risiko blant subfertile (29). Det er for få studier til å komme med en konklusjon, men at alle 5 konkluderer med økt risiko betyr at man bør være på vakt for dette. Dette bør studeres videre med fokus på hva som er årsaken, behandlingen, subfertiliteten, donasjonsegg eller andre faktorer. Ved å komme frem til årsakene, kan man se på aktuelle tiltak for å redusere sannsynligheten for denne komplikasjonen.

Styrker og svakheter:

I denne studien er artikler fra 2010 til 2020 inkludert, for å kunne vurdere de nyeste tallene og likevel få med nok materiale. Man kan dele de 14 inkluderte studiene inn i tre kategorier. «IVF/ICSI vs spontane svangerskap», «donor-IVF/ICSI vs autolog-IVF/ICSI vs spontane svangerskap» og «fertile vs subfertil vs IVF/ICSI». Alle de inkluderte studier har en «frisk» kontrollgruppe, og man kan studere IVF/ICSI sammenliknet med spontane svangerskap, selv om noen studier deler gruppene opp ytterligere. Studiene er noe heterogene, med ulikt design og ulikt antall inkluderte deltakere. Noen studier fikk sin informasjon fra 1-3 klinikker, mens de fleste hentet det fra ulike medisinske register og kombinerte dette med informasjon fra andre klinikker eller databaser. De større studiene med mange deltakere og informasjon fra flere steder gir mer troverdig informasjon, da sannsynligheten for skjevt utvalg blir mindre. Noen studier er utført ved klinikker og sykehus med overhyppighet av kvinner med komplikasjoner, noe som kan gi en skjevhet i utvalg og resultater. Det er flest kohortestudier, og noen case-kontroll- og tverrsnittstudier. Det er ikke justert for de samme variablene i alle studiene. Det vil være vanskelig å justere for alle faktorer i alle studier, og de er altså ikke helt sammenliknbare i oversiktsartikler. Andre svakheter ved denne oppgaven kan være at noen studier ikke har kommet med i utvalget. Det er ikke tatt med artikler fra referanselistene til inkluderte studier, av hensyn til omfanget av oppgaven.

Konklusjon:

Det virker å være en økt risiko for både hypertensjonsrelaterte sykdommer og placenta previa hos de som behandles med IVF/ICSI. Det er ikke like mange studier som støtter dette som årsak til svangerskapsdiabetes og PROM/PPROM, men flere har også antydning av en mulig sammenheng. Både subfertilitet, donor-/autologe oocytter, eller andre elementer som ikke er

tatt med i denne oversikten, kan være medvirkende til en økt risiko. Likevel er det totalt sett et mer risikofylt svangerskap, og kvinnene bør følges opp deretter.

I svangerskapsoppfølgingen i dag undersøker man urin, blodtrykk, hevelser, vekst, og gir kvinner ultralydundersøkelse der man ser på fosterets organer, samt placenta. De som er aktuelle for glukosebelastningstest, får tilbud om dette. Det betyr at man i prinsippet at man allerede screener for flere av komplikasjonene som kan komme av behandlingen med IVF/ICSI. På helsekortet er det en egen rubrikk man kan krysse av, dersom kvinner har fått assistert befruktning. Så hva mer kan vi gjøre for disse pasientene? Ved å kartlegge mulige komplikasjoner ved assistert befruktning, kan man gjennomføre tiltak for å redusere sannsynligheten eller alvorligheten disse. Hypertensjonsrelaterte sykdommer bør behandles medikamentelt, særlig for å unngå preeklampsi. Svangerskapsdiabetes bør følges opp med livsstilsendring og/eller medikamentell behandling. Placenta previa kan ikke forebygges, men oppdages ved ultralyd og følges tett. PROM og PPRM kan ikke forebygges, men på grunn av fare for infeksjon, chorioamnionitt og prematur fødsel, må disse undersøkes og følges tett. En forebyggende oppfølging vil totalt sett gi bedre behandling og er antakeligvis mer kostnadseffektivt, enn behandling av ubehandlede komplikasjoner.

I dag er man avhengig av at kvinnen forteller sin fastlege eller jordmor om at hun er blitt gravid ved hjelp av assistert befruktning. Alle fertilitetsklinikker melder inn behandlinger som medfører graviditet til medisinsk fødselsregister(37), men det går ikke systematisk informasjon ut til alle behandlere. Funksjonen med dette meldesystemet antas å være helsen til kvinnene, men det har nok en mer overordnet funksjon og gir ikke systematisk informasjon som benyttes underveis i svangerskapet. Det finnes ingen dokumentasjon for om fastleger og jordmødre i praksis spør om IVF/ICSI ved svangerskapskontroller. Dette bør undersøkes i videre studier. Assistert befruktning har i mange år vært tabubelagt, og kan det være at disse kvinnene/parene unnlater å fortelle at de har fått denne behandlingen? Det bør bli en økt informasjonsflyt mellom fertilitetsklinikker, fastleger/jordmødre og fødeavdeling. Kvinnene bør også i større grad informeres, slik at de kan forstå viktigheten av å informere sine behandlere. På denne måten er det mulig å avdekke mulige utfordringer i svangerskapet, slik at den gravide og barnet får best mulig oppfølging underveis og ved fødsel.

Litteraturliste

1. Folkehelseinstituttet. Helse under svangerskap, fødsel og i nyfødtp perioden. 2018 [Available from: <http://www.fhi.no/nettpub/hin/grupper/svangerskap/?term=&h=1>.
2. date Ut. In vitro fertilisering 2020 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization?search=in%20vitro%20fertilization&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_t ype=default&display_rank=1#H32
3. Bioteknologirådet. Assistert befruktning [internett] 2020 [Available from: <https://www.bioteknologiradet.no/temaer/assistert-befruktning/>.
4. Lovdata. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven) 2003 [Available from: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100?q=bioteknologiloven>
5. Louise Brown, the first "test tube baby", was grown in a jar [Internett] 2014 [Available from: <https://www.thetimes.co.uk/article/louise-brown-the-first-test-tube-baby-was-grown-in-a-jar-6g8tp3kfv95>
6. Seljeflot EB. Infertilitet 2020 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/gynekologi/tilstander-og-sykdommer/ulike-sykdommer/infertilitet/>
7. practice Bb. Infertilitet - årsaker 2019 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/gynekologi/nedsatt-fruktbarhet-arsaker>.
8. helsenett N. Ufrivillig barnløshet og infertilitetsbehandling 2021 [Available from: <https://www.helsenorge.no/refusjon-og-stotteordninger/ufrivillig-barnloshet-og-infertilitetsbehandling/>.
9. Kåss E. In vitro 2019 [Available from: https://sml.snl.no/in_vitro
10. Marte Myre Reigstad IKL, Ritsa Storeng. Kreftrisiko hos mor og barn etter fertilitetsbehandling. Tidsskriftet, den norske legeforening [Internet]. 2018. Available from: <https://tidsskriftet.no/2018/12/oversiktsartikkel/kreftrisiko-hos-mor-og-barn-etter-fertilitetsbehandling>.
11. Romundstad LB. Assistert befruktning 2018 [Available from: https://sml.snl.no/assistert_befruktning.
12. Shutterstock. Types of artificial fertilization of the egg by sperm ECO and ICSI [internett] [Available from: <https://www.shutterstock.com/nb/image-vector/types-artificial-fertilization-egg-by-sperm-1421363867>
13. group Bp. Overview over pregnancy complications. BMJ best practice (database) [Internet]. 2018. Available from: <https://bestpractice-bmj-com.ezproxy.uio.no/topics/en-gb/494>.
14. Annetine Staff AK, Eldrid Langsæther, Trond Melbye Michelsen, Kjartan Moe, Kristin Melheim Strand, m.fl. . Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi 2020 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselsjelp/hypertensive-svangerskapskomplikasjoner-og-eklampsi/>
15. Woo I, Hindoyan R, Landay M, Ho J, Ingles SA, McGinnis LK, et al. Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects. Fertil Steril [Internet]. 2017 Dec; 108(6):[993-8 pp.].
16. Helsedirektoratet. Behandling av hypertensjon ved svangerskap og kjent diabetes [internett] 2016 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/svangerskap-ved-kjent-diabetes/behandling-av-hypertensjon-ved-svangerskap-og-kjent-diabetes#null-praktisk>
17. Helsedirektoratet. Diagnostikk og tiltak for å finne uoppdaget diabetes og svangerskapsdiabetes [Internett] 2018 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsdiabetes/diagnostikk-og-tiltak-for-a-finne-uoppdaget-diabetes-og-svangerskapsdiabetes#tilby-glukosebelastning-til-gravide-i-uke-24-28->

[med-en-eller-flere-karakteristika-alder-etnisitet-arvelighet-kroppsmasseindeks-og-hendelser-i-tidligere-svangerskap](#)

18. Camilla Margrethe Friis EMSR, Helene Oeding Holm, Johanne Holm Toft, Marie Cecilie Paasche Roland, Hrafnkell Baldur, Thordarson. Svangerskapsdiabetes 2020 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselskjelp/svangerskapsdiabetes/#forekomst>
19. universitetssykehus O. Placenta previa og invasive placenta. [internett] 2019 [Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/75148>.
20. Lill Trine Nyfløt SP, Cathrine Ebbing, Ingunn Almås, Henrik Husby, Torger Aarstad Aase, m.fl. Invasiv placenta, placenta previa og vasa previa 2020 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselskjelp/invasiv-placenta-placenta-previa-og-vasa-previa/>
21. Katrine Sjørborg ØB, Liv Ellingsen, Claus Klingenberg, Trond Melbye Michelsen, Nils Halvdan Morken, m.fl. Preterm vannavgang (pPROM) og primær vannavgang ved/nær termin (PROM) 2020 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselskjelp/pprom-og-prom/>.
22. Fujii M, Matsuoka R, Bergel E, van der Poel S, Okai T. Perinatal risk in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 Nov; 94(6):[2113-7 pp.].
23. Luke B, Gopal D, Cabral H, Diop H, Stern JE. Perinatal outcomes of singleton siblings: the effects of changing maternal fertility status. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2016 Sep PMC5010815]; 33(9):[1203-13 pp.].
24. Free statistical calculators, odds ratio calculator [Available from: https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php.
25. Elenis E, Svanberg AS, Lampic C, Skalkidou A, Åkerud H, Sydsjö G. Adverse obstetric outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation: a retrospective cohort case study in Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2015 Oct 8 PMC4598963]; 15:[247 p.].
26. Nejdet S, Bergh C, Källén K, Wennerholm UB, Thurin-Kjellberg A. High risks of maternal and perinatal complications in singletons born after oocyte donation. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2016 Aug; 95(8):[879-86 pp.].
27. Jevé YB, Potdar N, Opoku A, Khare M. Three-arm age-matched retrospective cohort study of obstetric outcomes of donor oocyte pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2016 May; 133(2):[156-8 pp.].
28. Luke B, Gopal D, Cabral H, Stern JE, Diop H. Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Sep PMC5581226]; 217(3):[327.e1-.e14 pp.].
29. Qin J, Sheng X, Wu D, Gao S, You Y, Yang T, et al. Adverse Obstetric Outcomes Associated With In Vitro Fertilization in Singleton Pregnancies. *Reprod Sci* [Internet]. 2017 Apr; 24(4):[595-608 pp.].
30. Yang P, Kang H, Ma C, Wei Y, Tao L, Wu Z. Risk of preterm delivery in singletons conceived by in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2019 Aug; 35(8):[661-4 pp.].
31. Rahu K, Allvee K, Karro H, Rahu M. Singleton pregnancies after in vitro fertilization in Estonia: a register-based study of complications and adverse outcomes in relation to the maternal socio-demographic background. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2019 Jan 29 PMC6352442]; 19(1):[51 p.].
32. Farhi A, Reichman B, Boyko V, Hourvitz A, Ron-El R, Lerner-Geva L. Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2013 May; 26(5):[454-61 pp.].
33. Seggers J, Pontesilli M, Ravelli ACJ, Painter RC, Hadders-Algra M, Heineman MJ, et al. Effects of in vitro fertilization and maternal characteristics on perinatal outcomes: a population-based study using siblings. *Fertil Steril* [Internet]. 2016 Mar; 105(3):[590-8.e2 pp.].

34. Sabban H, Zakhari A, Patenaude V, Tulandi T, Abenhaim HA. Obstetrical and perinatal morbidity and mortality among in-vitro fertilization pregnancies: a population-based study. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2017 Jul; 296(1):[107-13 pp.].
35. Szymusik I, Kosinska-Kaczynska K, Krowicka M, Sep M, Marianowski P, Wielgos M. Perinatal outcome of in vitro fertilization singletons - 10 years' experience of one center. Arch Med Sci [Internet]. 2019 May PMC6524192]; 15(3):[666-72 pp.].
36. Kjell Haram LB, Kristian Guttu. Preklampsi - en oversikt. Tidsskriftet, den norske legeforening [Internet]. 2000. Available from: <https://tidsskriftet.no/2000/05/aktuelt-problem/preeklampsi-en-oversikt>.
37. Folkehelseinstituttet. Dette registreres i medisinsk fødselsregister (internett) 2018 [Available from: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/mfr/dette-registreres-i-medisinsk-fodse/>].

Vedlegg 1:

Tabell 6 – Informasjon om inkluderte studier:

Studie/forfatter	Funn:	Populasjon:	Land:	År:	Styrke:	Svakhet:
<p>Studie 1:</p> <p>Perinatal risk in singleton pregnancies after in vitro fertilization</p> <p>Fujji, et.al., 2010</p>	<p>Signifikant økning av placenta previa hos gruppen behandlet med IVF.</p>	<p>Tverrsnittsstudie.</p> <p>53939 spontane fødsler vs 1408 fødsler etter IVF.</p> <p>Tallene fra «the Japan Society of obstetrics and gynecology» fra 2006.</p>	Japan	2006	<p>Justert for kvinnens alder, gestasjonelle uker, tidligere og nåværende diagnoser og behandling.</p>	<p>Placenta previa som sekundært funn.</p> <p>Pasienter fra store sykehus – skjevt utvalg.</p> <p>Ikke justert for sosiale faktorer.</p> <p>Mulig svangerskap med fosterreduksjon inkludert?</p>
<p>Studie 2:</p> <p>Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction</p> <p>Farhi, et.al., 2013</p>	<p>Ingen økning i svangerskapsrelaterte komplikasjoner, bortsett fra vaginalblødning.</p>	<p>Prospektiv kohortestudie</p> <p>Totalt 1161 kvinner. 561 med assistert befruktning (IVF: 223 og ICSI: 33) og 600 med spontane svangerskap.</p>	Israel	2006-2008	<p>Justert for alder, røyking, utdanning, obstetrisk historie, hypertensjon og diabetes.</p> <p>Prospektiv oppfølging får med flere parametere, som abort og komplikasjoner.</p>	<p>Rekruttering fra kun 2 sentre/klinikker.</p>

					Økonomisk dekning av forsøk, gir bredere utvalg.	
<p>Studie 3:</p> <p>Perinatal outcome of <i>in vitro</i> fertilization singletons - 10 years' experience of one center</p> <p>Szymusik, et.al, 2016</p>	<p>Økt risiko for vaginalblødning og placenta previa hos de behandlet med IVF.</p>	<p>Observasjons- og retrospektiv case-controll studie.</p> <p>336 kvinner i studiegruppen behandlet med IVF/ICSI sammenliknet med 308 spontant gravide kvinner.</p>	Polen	2004-2014	<p>Justert for mors alder, paritet, BMI, gestasjonell vektøkning og evt tidligere svangerskapskomplikasjoner.</p>	<p>Studien er utført ved et teritært senter og kontrollgruppen er kanskje ikke en lavrisiko populasjon.</p>
<p>Studie 4:</p> <p>Obstetrical and perinatal morbidity and mortality among in-vitro fertilization pregnancies: a population-based study.</p> <p>Hussain Sabban, et al, 2017</p>	<p>Økt obstetrisk morbiditet og mortalitet blant kvinner som gjennomgår IVF.</p> <p>Kvinnene ville hatt nytte av økt svangerskapsomsorg og fødsel på en kvinneklinikk (Regionsykehus).</p>	<p>Retrospektiv populasjonsbasert kohortestudie.</p> <p>Totalt 3,3 millioner fødsler hvorav 5573 var resultat av IVF.</p> <p>Data fra ca 20 % av sykehusinnleggelser i USA. ICD9-CM for å identifisere deltakere</p>	USA	2008-2011	<p>Mange egenskaper hos mor er registrert.</p> <p>Stor gruppe, relativt ny studie, informasjon om tilstand og komplikasjoner fra koder i diagnosesystemet.</p>	<p>Begrenset informasjon med tanke på hva som kan kodes, f.eks. gjenopplivning eller innleggelse på intensiven, medfødte syndromer er ikke tilgjengelig.</p> <p>Ikke mors historie, indikasjon for IVF, eller om ICSI var brukt.</p>

<p>Studie 5:</p> <p>Risk of preterm delivery in singletons conceived by <i>in vitro</i> fertilization</p> <p>Yang, et.al, 2019</p>	<p>Økt risiko for svangerskapsdiabetes, hypertensive sykdommer og placenta previa hos de med IVF/ICSI sammenliknet med de i kontrollgruppen. Man bør behandle IVF/ICSI svangerskap som høyrisiko.</p>	<p>Retrospektiv case-kontrollstudie</p> <p>1663 deltakere i studiegruppa med IVF-ET. 3326 deltakere med spontane svangerskap.</p>	<p>Kina</p>	<p>2015-2018</p>	<p>Justert for alder, BMI, paritet, graviditet.</p>	<p>Retrospektiv studie og mangel på noe data.</p>
<p>Studie 6:</p> <p>Singelton pregnancies after in vitro fertilization in Estonia: a register based study of complications and adverse outcomes in relation to the maternal socio-demographic background</p> <p>Kaja Rahu, et al2019</p>	<p>Økt risiko for flere svangerskapsrelaterte komplikasjoner og -utfall ved IVF i forhold til spontane svangerskap.</p> <p>Relativ risiko øker med mors alder, men andre variabler spiller liten rolle.</p>	<p>Kohortestudie</p> <p>1778 barn av IVF-svangerskap og 33555 barn av spontane svangerskap var i hver sin kohort.</p> <p>Data om primipara mellom 25-40år ble hentet ut fra Estiske medisinske fødselsregisteret.</p>	<p>Estonia</p>	<p>2005-2014.</p> <p>Delt i to: 2005-2009 og 2010-2014.</p>	<p>Justert for alder, utdanning, etnisitet, sivil status og studieperiode.</p> <p>Analyserer mye data fra EMBR¹ databasen med hovedfokus på validitet av IVF-status registrering. Ved å bruke hele kohorten med levendefødte øker styrken.</p>	<p>EMBR - ikke detaljer om IVF-behandling, årsak til infertilitet/livsstilsfaktorer.</p> <p>Avkrysningsbokser på fødselspapirer med nei og ukjent sammen – usikkert.</p> <p>Mulig underreportering av utfall. Mulige gravide med stimulerende midler i spontan gruppe.</p>

¹ Estisk medisinsk fødselsregister

<p>Studie 7;</p> <p>Effects of in vitro fertilization and maternal characteristics on perinatal outcomes: a population-based study using siblings.</p> <p>Jorien Seggers, et.al, 2016</p>	<p>Lavere risiko for hypertensjonsrelaterte sykdommer. Maternelle egenskaper er mer sannsynlig årsaken til komplikasjonene</p>	<p>Populasjonsbasert studie.</p> <p>Første- og andrefødte hos 275,551 kvinner som har fått 2 barn.</p> <p>Data er hentet fra Nederlands perinatale register (PRN).</p>	<p>Nederland</p>	<p>1999-2007</p>	<p><u>To metoder i studien:</u></p> <p>“The intersibling approach”.</p> <p>Førstefødt vs førstefødt og tilsvarende for andrefødt. Mødre deles i 4 grupper avhengig av rekkefølge på barna. IVF1-IVF2, IVF1-NC2, NC1-IVF2, samt kontrollgruppe NC1-NC2.</p> <p>Justert for alder, ikke-europeisk etnisitet, lav sosio-økonomisk status, diabetes, guttebarn, fødselsår, hjelp og omsorg ved fødsel.</p> <p>Den andre metoden «the sibling ship approach” sammenliknet søskenpar med hverandre. Samme mor, få endrede variabler</p> <p>Justert som intersibling approach, men for paritet i tillegg.</p> <p>Periode over 9 år gav svært mange deltakere.</p>	<p>Farskap ikke registrert. Kan være ulik far.</p> <p>Endret BMI, subfertilitet, røyking mellom svangerskap.</p> <p>Ukjent årsak til subfertilitet, BMI, stimulering, fersk/frossent embryo, forholdene til kultur.</p> <p>Ikke obligatorisk å registrere at man er gravid med IVF – mister ca 5 % av graviditetene.</p> <p>Noen fertile mulig brukt ovulasjonsstimulerende midler.</p> <p>Ikke justert for planlagt/ikke planlagt svangerskap.</p> <p>Studien kan ikke brukes på alle, da kvinnene har fullført 2 svangerskap. Det finnes kvinner som er mindre fertile enn de som er med på studien.</p>
--	--	--	------------------	------------------	--	--

<p>Studie 8:</p> <p>Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects</p> <p>Irene Woo, et al, 2017</p>	<p>Ett gestasjonelt svangerskap har høyere risiko for flere komplikasjoner enn ett spontant svangerskap hos samme kvinne.</p> <p>Dataene tyder på at prosedyrene ved ART påvirker kvaliteten på embryoet og en frisk livmor klarer ikke veie opp for dette.</p> <p>Multifaktoriell årsak til komplikasjonene.</p>	<p>Retrospektiv kohortestudie.</p> <p>124 surrogater/mødre med 494 graviditeter. 352 levendefødte. 103 som gestasjonelle surrogatsvangerskap og 249 spontane svangerskap.</p> <p>Kvinnene ble funnet ved 3 klinikker, og svangerskap med IVF ble sammenliknet med spontane svangerskap hos samme kvinne.</p>	<p>USA</p>	<p>1995-2010 (-14)</p>	<p>Man korrigerer for blant annet alder og utfall fra første til neste svangerskap.</p> <p>Tidligere svangerskap brukes som kontroller for å evaluere effekten av ART på menneskelige embryoer.</p> <p>Svangerskap i vanlig populasjon vil ikke kunne sammenliknes.</p>	<p>Ikke demografisk informasjon som rase, sivil status og utdanning for omtrent 25 %</p> <p>Man har ikke klart å se på spesifikke teknikker som påvirker utfallene.</p> <p>Vanskelig å sammenlikne: ovulsjonsstimulering mot laboratorieforhold/-prosedyrer.</p> <p>Infertilitet - en selvstendig risikofaktor, men studien hadde for lavt antall donor oocytter og surrogat-par til å sammenlikne dette.</p>
<p>Studie 9:</p> <p>Adverse obstetric outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation: a retrospective cohort case study in Sweden</p> <p>Elenis, et.al 2015</p>	<p>Økt risiko for hypertensive sykdommer og oligodramnion hos de med donor-ivf vs autolog-ivf og spontane svangerskap.</p>	<p>Nasjonalt retrospektiv kohortestudie</p> <p>76 kvinner gravide med donoregg, 63 kvinner gravide med ikke-donor IVF og 150 kvinner som blir gravide spontant.</p> <p>Nasjonalt fødselsregister og medisinske journaler fra kvinnene som får</p>	<p>Sverige</p>	<p>1973-2012(?)</p> <p>2005-2008</p>	<p>Nasjonalt studie som inkluderer alle behandlingssentre.</p> <p>Sammenlikner donorocytter, autologe oocytter IVF og spontane svangerskap.</p> <p>Godt definert og aldersjustert kontrollgruppe. Justert for medisinsk indikasjon for behandlingen.</p>	<p>Liten studiegruppe (bredt konfidensintervall) gir lavere styrke(?).</p> <p>Retrospektivt design gir noe mindre opplysninger.</p> <p>Infertilitet er ofte urapportert.</p> <p>Mulig subfertilitet i fertile gruppe.</p>

		oocyttdonasjon på universitetssykehus i Sverige.				Ikke tatt i betraktning donors alder, fars alder, ART-metode, fersk/fryst embryo.
Studie 10: High risks of maternal and perinatal complications in singletons born after oocyte donation Nejdet, et.al 2016	Økt risiko for preeklampsi, eklampsi, placenta previa, placenta abruptio, PROM og svangerskapsdiabetes hos både donor-IVF og autolog-IVF vs spontane svangerskap.	Retrospektiv populasjonsbasert kohortestudie. 88 svangerskap med oocyttdonasjon, 26696 IVF/ICSI og 999804 spontane fødsler Data fra Sveriges in-vitro fertilitetsklinikker og sammenliknet med det svenske fødselsregisteret.	Sverige	2003-2012	Justert for fødselsår, alder, paritet, røyking, BMI, antall år med uønsket barnløshet. Nasjonal populasjonsbasert kohortestudie med en stor kontrollgruppe som inkluderer alle svangerskap med oocyttdonasjon i Sverige - lettere å justere for alder og paritet.	Liten gruppe med oocyttdonasjon. Ikke justert for indikasjonen for oocyttdonasjon, ovulsjonsstimulering Ingen data om donorene. Ingen informasjon om svangerskap med donasjon utført utenfor Sverige.

<p>Studie 11:</p> <p>Three-arm age-matched retrospective cohort study of obstetrics outcomes of donor oocytes pregnancies</p> <p>Yadaca B. Jeve, et al., 2016</p>	<p>Økt risiko for hypertensive sykdommer som hypertensjon og preeclampsi ved donor-ivf vs autolog-IVF og spontane svangerskap.</p> <p>Ooytt-donasjon bør ansees som en selvstendig risikofaktor og at man bør veiledet individuelt.</p> <p>Ingen signifikant betydning for andre komplikasjoner.</p>	<p>Retrospektiv kohortestudie med tre grupper, hver på 45 kvinner. Oocyt-IVF vs autolog-IVF vs spontan graviditet.</p> <p>Oocyttdonert IVF: kvinner som fødte på sykehus i Leichestet et levende barn > 24 uker.</p> <p>Tall fra elektronisk database for svangerskap (maternity electronic database).</p>	<p>Storbritannia</p>	<p>2007-2014</p>	<p>Justert for alder, BMI, røyking, medisinsk historie og paritet.</p>	<p>Liten gruppe kvinner. Kan ha påvirket at de ikke fant assosiasjon til flere komplikasjoner som vekstrestriksjon, prematur fødsel og keisersnitt.</p> <p>Kun fra ett sykehus.</p>
<p>Studie 12:</p> <p>Perinatal outcomes of singleton siblings: the effects of changing maternal fertility status</p> <p>Luke, et.al, 2016</p>	<p>De fleste i gruppene subfertile og ART hadde økt risiko for placentakomplikasjoner. Økt risiko hvis man går ned i fertilitet fra første til andre svangerskap.</p>	<p>Longitudinell kohortestudie av kvinner med 2 fødsler.</p> <p>Totalt 59764 kvinner. Ved første fødsel var 1488 behandlet med ART (A), 892 subfertile (S) og 57384 fertile (F). De ble fordelt slik: AA, AS, SA, SS, FA, FS, FF.</p>	<p>USA</p>	<p>2004-2010</p>	<p>MOSART² studien kobler ART sykluser til både folkeregistrerte opplysninger og sykehusdata. Informasjon fra flere register.</p>	<p>Retrospektive data fra flere sentraliserte datasett og tross høye tall, får man ikke like mye</p>

² MOSART-studien: Massachusetts outcome study of assisted reproductive technology.

		Del av en større populasjons basert studie; MOSART				informasjon fra SART CORS ³ -systemet som ved en prospektiv studie. ART prosedyrer og -utfall er stadig under utvikling. Kun kvinner fra Massachusetts kan hemme generalisering.
Studie 13: Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology Luke, et.al, 2017	Økt risiko for svangerskapsdiabetes, gestasjonell hypertensjon, placentakomplikasjoner som blødning, placenta previa og placenta abruptio. Størst sannsynlighet med IVF, men også økt hos subfertile.	Longitudinell koortestudie. 10149 IVF, 8054 subfertile og 441420 fertile er inkludert. MOSART integrerer data fra SART CORS ⁴ og PELL ⁵ for å hente ut informasjon om fødsler i gitt periode.	USA	2004-2010	Justert for mors og fars alder, rase, utdanning, fødselsdato, antall barn pr fødsel ⁶ og røyking. Inkluderer data fra IVF-klinikker, folkeregisteret og sykehusjournal. Mer helhetlig bilde.	Retrospektiv studie - litt dårligere kontrollerte data, IVF-prosedyrer og utfall er under utvikling. Kvinner fra ett sted. Høyde/vekt er ikke inkludert. Subfertile populasjonen er undervurdert i studien.

³ SART CORS: Society of assisted reproductive technology clinical outcomes reporting system

⁴ Society of assisted reproductive technology clinical outcomes reporting system

⁵ Pregnancy to early life longitudinal

⁶ Flerlinger er trukket ut av denne studien i ettertid, og det er laget en egen studie med disse tallene.

<p>Studie 14:</p> <p>Adverse obstetric outcomes associated with in vitro fertilization in singleton pregnancies: a prospective cohort study</p> <p>Jiabi Qin, et al, 201</p>	<p>Økt risiko for flere komplikasjoner ved både subfertilitet og IVF-behandling. Størst risiko ved behandling.</p>	<p>Prospektiv kohortestudie.</p> <p>Totalt 7023 deltakere, hvorav 1260 kvinner med IVF, 1899 subfertile kvinner og 2480 fertile kvinner, resterende ble ikke med i studien av ulike årsaker som abort, frafall, andre mangler.</p>	<p>Kina</p>	<p>2013-2016</p>	<p>Justert for mors sosiodemografiske forhold, levevaner 6 mnd før graviditet, obstetrisk historie, ernæringsstatus, fars sosiodemografiske forhold, levevaner og fødselsdata.</p> <p>Hensyn til flere variabler - eksponering og utfall.</p> <p>Kohortestudie minimerer gjenkjennelse og utvalgsfeil, samt mulig å vurdere flere utfall.</p> <p>En klinikk: lik metode. Leter ikke etter spesifikke funn</p> <p>Funn vurdert av andre fagpersoner.</p>	<p>Vanskelig å utelukke alle andre årsaker til funn, som miljøfaktorer. Etnisk bakgrunn, allogenisk natur hos foster, intensjon av graviditet.</p> <p>Liten størrelse på utvalget. Særlig for sjeldne funn.</p> <p>En klinikk påvirker representasjonen og gi utvelgesbias.</p> <p>Noen kvinner kan ha fått ovulasjonsstimulerende midler.</p> <p>Noen kvinner i ART ble likevel spontant gravide.</p> <p>Ukjent hvor lang tid man har prøvd å bli gravid.</p>
---	--	--	-------------	------------------	---	--

Vedlegg 2:

Tabell 2: Risiko for hypertensjonsrelaterte sykdommer hos kvinner med IVF/ICSI sammenliknet med kvinner med spontane graviditeter.

Studie:	Vurdering:	Risiko: adjusted odds ratio (aOR), odds ratio (OR) eller adjusted relative risk (aRR)
2) Farhi, et.al, 2013	Ingen økt risiko:	aOR: 1,49 (CI 95 %: 0,93-2,38). Ikke statistisk signifikant. P > 0,05
3) Szymusik, et.al, 2016	Økt risiko, men ikke signifikante tall: Gestasjonell hypertensjon: Preeklamsi/eklampsi:	OR: 1,2 (CI 95 %: 0,63-2,29). P-verdi 0,65 OR: 1,5 (CI 95 %: 0,27-5,13). P-verdi 1,0.
4) Sabban, et.al, 2017	Økt risiko: Preeklamsi	aOR: 1,48 (CI 95 %: 1,32-1,62). P-verdi: <0,001
5) Yang, et.al, 2019	Økt risiko: Gestasjonell hypertensjon:	7,3 % av 1662 i studiegruppe mot 5,4 % av 3326 i kontrollgruppe. P-verdi er <0,05
6) Rahu, et.al, 2019	Mulig økt risiko: Preeklamsi.	aRR: 1,25 (CI 95 %: 0,98-1,59)
7) Seggers, et.al, 2016. Intersiblingship approach: ⁷ Siblingship approach:	Redusert risiko: Hypertensjonsrelaterte sykdommer Redusert risiko: Hypertensjonsrelaterte sykdommer	IVF1-NC2: IVF1: aOR 0,53 (CI 95 %: 0,45-0,63) og NC2: aOR 0,66 (CI 95 %: 0,51-0,85) NC1-IVF2: NC1: aOR 0,72 (CI 95 %: 0,54-0,97) og IVF2: aOR 0,77 (CI 95 %: 0,56-1,08). ⁸ IVF1-IVF2: IVF1: aOR 0,57 (CI 95 %: 0,46-0,71) og IVF2: aOR 0,61 (CI 95 %: 0,45-0,82) ⁹ P-verdi: <0,05 statistisk signifikant. aOR: 0,89 (CI 95 %: 0,66-1,20). P-verdi: <0,05 statistisk signifikant.
8) Woo, et al, 2017 ¹⁰	Økt risiko: Preeklamsi: Hypertensjon:	OR: 1,62 (CI 95 %: 0,27-9,9) P-verdi oppgitt: 0,59 – lik utregnet kalkulator. OR: 2,52 (0,86-7,38). P-verdi oppgitt 0,03, i kalkulator: 0,09.
9) Elenis, et.al, 2015. Donor-IVF/ICSI vs spontane svangerskap: Donor-IVF/ICSI vs autolog-IVF/ICSI:	Økt risiko: Hypertensive sykdommer inkl. preeklamsi Preeklamsi alene: Hypertensive sykdommer inkl. preeklamsi: Preeklamsi alene:	aOR: 2,84 (CI 95 %: 1,04-7,81). P<0,05. aOR 2,41 (CI 95 %: 0,84-6,89). aOR: 1,66 (CI 95 %: 0,54-5,08). aOR: 1,39 (CI 95 %: 0,44-4,42)

⁷ Alle 3 gruppene, IVF1-NC2, NC1-IVF2 og IVF1-IVF2 er sammenliknet med kontrollgruppe NC1-NC2.

⁸ Ikke signifikant

⁹ Ikke signifikant

¹⁰ Utregnet på nettkalkulator²⁴. Free statistical calculators, odds ratio calculator [Available from: https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php].

<p>10) Nejd et al 2016 Donor-IVF/ICSI vs spontane svangerskap Donor-IVF/ICSI vs autolog-IVF/ICSI:</p>	<p>Økt risiko: Preeklampsi.</p>	<p>aOR: 2,84 (CI 95 %: 2,10-3,84) aOR: 3,05 (CI 95 %: 2,23-4,16)</p>
<p>11) Jevé, et al., 2016 Donor-IVF/ICSI:</p>	<p>Økt risiko: Hypertensive sykdommer.</p>	<p>aOR: 5,85 (CI 95 %: 1,42-23,90; p-verdi 0,01). Lik verdi (7%) for autolog-IVF/ICSI og spontane svangerskap.</p>
<p>12) Luke, et.al, 2016</p>		
<p>13) Luke, et.al, 2017 Subfertil vs fertil: IVF vs fertil: Fertil vs subfertil: IVF vs subfertil:</p>	<p>Økt risiko: Hypertensjon hos både subfertile og IVF/ICSI</p>	<p>aRR: 1,12 (CI 95 %: 1,05-1,20). aRR: 1,22. (CI 95 %: 1,15-1,28). aRR: 0,89 (CI 95 %: 0,83-0,96) aRR: 1,08 (CI 95 %: 1,00-1,18).</p>
<p>14) Qin, et.al, 2017: IVF – fertile: Subfertil –fertil IVF - subfertil</p>	<p>Økt risiko: Både hos subfertile og IVF/ICSI</p>	<p>aOR: 2,23 (CI 95 %:1,37-3,64) aOR 1,19 (CI 95 %: 0,96-1,49). aOR 1,19 (CI 95 %: 1,08-1,83)</p>

Tabell 3: Risiko for svangerskapsdiabetes hos kvinner med IVF/ICSI sammenliknet med kvinner med spontane graviditeter.

Studie:	Vurdering:	Risiko: adjusted odds ratio (aOR), odds ratio (OR) eller adjusted relative risk (aRR)
2) Farhi, et.al, 2013	Ingen økt risiko	aOR: 1,00 (CI 95 %: 0,65-1,54). Ikke statistisk signifikant
3) Szymusik, et.al, 2016	Ingen påvist økt risiko,	OR: 0,83 (CI: 95%: 0,52-1,35). P-verdi: 0,48.
4) Sabban, et.al, 2017	Økt risiko	aOR: 1,27 (CI 95 %: 1,17-1,38). P-verdi: <0,001
5) Yang, et.al, 2019	Økt risiko.	32,5 % av 1651 i studiegruppe mot 25,6 % av 3326 i kontrollgruppe. P-verdi er <0,001.
8) Woo, et.al, 2017 ¹¹	Økt risiko.	OR: 5,98 (CI 95 %: 1,51-23,6). P-verdi 0,01 – lik i kalkulator
9) Elenis, et.al, 2015.	Ingen assosiasjoner	
10) Nejdet, et.al 2016	Ingen signifikante forskjeller Donor-IVF/ICSI vs spontane svangerskap: Donor-IVF/ICSI vs autolog-IVF/ICSI:	aOR: 0,96 (CI 95 %: 0,43-2,18) aOR: 1,04 (CI 95 %: 0,46-2,38)
12) Luke, et.al, 2016	Økende risiko med fallende fertilitet.	
13) Luke, et.al, 2017 Subfertil vs fertil: IVF vs fertil: Fertil vs subfertil: IVF vs subfertil:	Økt risiko: Både hos subfertil og IVF/ICSI	aRR: 1,60 (CI 95 %: 1,08-2,36). aRR: 1,41 (CI 95 %: 0,85-2,34). aRR: 0,63 (CI 95 %: 0,42-0,93). aRR: 0,89. (CI 95 %: 0,72-1,09).
14) Qin, et.al, 2017: IVF – fertile: ¹² subfertil –fertil IVF - subfertil	Økt risiko hos IVF sammenlikne med fertile og subfertile.	aOR: 2,36 (CI 95 %: 1,67-3,34). aOR: 1,20 (CI 95 %: 0,96-1,49) aOR: 1,40 (CI 95 %: 1,08-1,83)

¹¹ Utrechnet på nettkalkulator (24. Ibid.)

¹² Statistisk signifikant.

Tabell 4: Risiko for placenta previa hos kvinner med IVF/ICSI sammenliknet med kvinner med spontane graviditeter.

Studie:	Vurdering:	Risiko: adjusted odds ratio (aOR), odds ratio (OR) eller adjusted relative risk (aRR)
1) Fujii, et.al, 2010	Økt risiko.	OR: 3,12. ¹³ (CI 95 %: 2,42-4,04). P-verdi <0,0001
2) Farhi, et.al, 2013	Ingen forskjell mellom gruppene.	Ingen tall/data presentert.
3) Szymusik, et.al, 2016	Økt risiko.	OR: 5,15 (CI: 95%: 1,1-33,9). P-verdi: 0,023.’
4) Sabban, et.al, 2017	Økt risiko	aOR: 3,14 (CI 95 %: 2,71-3,64). P-verdi: <0,001
5) Yang, et.al, 2019	Økt risiko.	11,5 % av 1663 i studiegruppe mot 7,6 % av 3326 i kontrollgruppe. P-verdi er <0,001.
6) Rahu, et.al, 2019	Økt risiko.	aRR: 7,15 (CI 95 %: 4,04-12,66)
8) Woo, et.al, 2017 ¹⁴	Økt risiko som gestasjonell surrogat (IVF)	OR: 4,2 (CI 95 %: 0,98-17,8). P-verdi 0,05 – lik i kalkulator.
9) Elenis, et.al, 2015.	Ingen assosiasjoner funnet.	Ingen tall/data presentert.
10) Nejdhet, et.al 2016 Donor-IVF/ICSI vs spontane svangerskap: Donor-IVF/ICSI vs autolog-IVF/ICSI:	Ingen forskjell i de justerte analysene.	aOR: 2,27 (CI 95 %: 0,93-5,53) aOR: 0,7 (CI 95 %:0,29-1,71)
12) Luke, et.al, 2016 Subfertile: S og ART: A. S: Første fødsel S: Andre fødsel: A: Første fødsel: A: Andre fødsel:	Økt risiko, Økende med redusert fertilitet, økt risiko både hos subfertile og de med ART.	aOR:1,97 (CI 95 %: 1,33-2,93). aOR: 1,04 (CI 95%: 0,59-1,84) aOR: 3,4 (CI 95 %: 2,64-4,37). aOR 2,45 (CI 95 %: 1,56-3,86) til aOR 2,67 (CI 95 %: 2,03-3,50)
13) Luke, et.al, 2017 Subfertil vs fertil: IVF vs fertil: Fertil vs subfertil: IVF vs subfertil:	Økt risiko i både subfertil og IVF-gruppe. Størst risiko ved IVF. Placentakompikasjoner:	ARR: 1,44 (CI 95 %: 1,26-1,66). aRR: 2,81 (CI 95 %: 2,57-3,08). aRR: 0,69 (CI 95 %: 0,60-0,80). aRR: 1,95. (CI 95 %: 1,67-2,28).
14) Qin, et.al, 2017: IVF – fertile: ¹⁵ subfertil –fertil IVF - subfertil	Økt risiko i både subfertil og IVF-gruppe.	aOR: 4,11 (CI 95 %: 2,12-7,96) aOR: 1,67 (CI 95 %: 1,05-2,67) ¹⁶ aOR: 1,62 (CI 95 %: 0,98-2,68)

¹³ Regnet ut OR basert på tall fra studien Fuji, et.al 2010 ved bruk av nettkalkulator 24. Free statistical calculators, odds ratio calculator [Available from: https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php.

¹⁴ Utrechnet på nettkalkulator (24. Ibid.)

¹⁵ Statistisk signifikant.

¹⁶ Statistisk signifikant

Tabell 5: Risiko for PROM/PPROM hos kvinner med IVF/ICSI sammenliknet med kvinner med spontane svangerskap.

Studie:	Vurdering:	Risiko: adjusted odds ratio (aOR), odds ratio (OR) eller adjusted relative risk (aRR)
3) Szymusik, et.al, 2016	Økt risiko PPROM:	OR: 3,73 (CI: 95%: 0,73-25,63). P-verdi: 0,11
4) Sabban, et.al, 2017	Økt risiko PPROM:	aOR: 1,49 (CI 95 %: 1,30-1,70). P-verdi < 0,001
5) Yang, et.al, 2019	Økt risiko for PROM	20,3 % av studiegruppe mot 17,4 % i kontrollgruppe. P-verdi er <0,05.
10) Nejdet, et.al 2016 Donor-IVF/ICSI vs spontane svangerskap Donor-IVF/ICSI vs autolog-IVF/ICSI:	Økt risiko PPROM	aOR: 1,36 (CI 95 %: 0,8-2,33). aOR: 1,50 (CI 95 %:0,87-2,59)
14) Qin, et.al, 2017: IVF – fertile: ¹⁷ subfertil –fertil IVF - subfertil	Økt risiko	aOR: 4,60 (CI 95 %: 2,71-7,81) aOR: 1,41 (CI 95 %: 0,99-2,01) aOR: 1,45 (CI 95 %: 1,00-2,10) ¹⁸

¹⁷ Statistisk signifikant.

¹⁸ Statistisk signifikant.

