

Hur går det för IVF-barnen och vilka är riskerna för mödrarna?

DE FLESTA IVF-GRAVIDITETER FÖRLÖPER KOMPLIKATIONSFRITT

Ulla-Britt Wennerholm, prof, överläkare, obstetrikernheten, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
 ● ulla-britt.wennerholm@vgregion.se

Erica Ginström Ernstad, med dr, överläkare, sektionschef, obstetrikernheten, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

Christina Bergh, prof, överläkare reproduktionsmedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg; samtliga institutionen för kliniska vetenskaper, Göteborgs universitet

I år har det gått 40 år sedan det första barnet föddes efter IVF (in vitro-fertilisering) i Sverige, 1982. Globalt beräknas antalet barn födda efter IVF till mer än 10 miljoner. De utgör upp till 7,9 procent av de nationella födelsekohorterna i Europa, och mer än 5 000 barn per år föds efter IVF i Sverige i dag. Denna artikel beskriver hälsa och utveckling på kort och lång sikt för dessa barn samt deras mödrar.

Det nyfödda barnet

Flerbörd. Under 1990-talet rapporterade flera länder flerbördsfrekvenser på 20–30 procent efter IVF, vilket resulterade i komplikationer för barnen. Stora svenska studier publicerade i Lancet runt millennieskiftet visade klart ökade risker för IVF-barnen gällande framför allt förtidsbörd och neurologiska sekvele [1, 2]. Studierna visade en 5-faldigt ökad risk att födas för tidigt (<37 veckor) och med låg födelsevikt (<2 500 gram) vid IVF jämfört med spontan graviditet. Dock skilde sig flerbördsfrekvensen kraftigt åt: 27 procent i IVF-gruppen och 1 procent i bakgrundspopulationen. Även vid jämförelse av barn födda i enkelbörd notades en dubblerad risk för förtidsbörd och låg födelsevikt hos IVF-barnen [1]. På samma vis var risken att utveckla neurologiska sekvele, framför allt cerebral pares (CP), kraftigt ökad hos dessa barn [2]. Riskökningarna var kopplade till den då höga flerbördsfrekvensen efter IVF, och riktlinjer att återföra endast ett embryo i taget skapades av Socialstyrelsen. Parallellt initierades en stor svensk randomiserad studie, som visade att återförande av ett embryo vid två tillfällen resulterade i liknande födelsefrekvenser som två embryon vid ett, men minskade flerbördsfrekvensen dramatiskt [3]. Dessa resultat ledde till att implementeringen av ett-embryoåterföring (SET, single-embryo transfer) påskyndades, först i Sverige och sedan så småningom i hela världen. Den dramatiska ökningen av SET har skett utan nämnvärt sänkt födelsefrekvens, och »one at a time« håller på att bli den nya normen. Det föreligger dock stora geografiska variationer i världen, och andelen SET varierar från drygt 10 procent i en del östeuropeiska länder till ca 90 procent i de nordiska länderna [4].

Födelsevikt, förtidsbörd samt liten och stor för tiden. Även om flerbörd är den viktigaste orsaken till ökade risker hos IVF-barn jämfört med barn födda efter spontan befruktning, så har flera stora observationsstudier och metaanalyser visat att även IVF-barn födda i enkelbörd löper ökade risker för ett sämre neonatalt utfall. I flertalet av dessa studier ingår barn födda efter såväl konventionell IVF som mikroinjektion (ICSI, in-

tracytoplasmatisk spermieinjektion), efter färsk och fryst/tinad embryoåterföring och efter återföring av embryon som odlats olika antal dagar. Genomgående visar sammanställningarna riskökningar på 1,5 till 3 gånger för förtidsbörd och låg födelsevikt i jämförelse med barn födda i enkelbörd efter spontan befruktning [5–9].

Orsakerna till dessa ökade risker är sannolikt flera. Både infertiliteten och tekniken som används vid IVF tros kunna spela roll. I så kallade syskonstudier har man försökt korrigera för dessa faktorer genom att jämföra syskonpar födda efter IVF respektive spontan befruktning hos samma mamma. Sammantaget pekar dessa studier mot att både IVF-tekniken och mammas karakteristika spelar roll [10].

Glädjande är att nordiska registerstudier har funnit en påtaglig minskning av dessa risker. Under senare år har risken för förtidsbörd och att födas liten för tiden för barn (SGA, small for gestational age) födda i enkelbörd efter IVF halverats jämfört med tidigare år. Någon motsvarande utveckling har inte observerats hos barn födda efter spontan befruktning [11]. Orsaken till denna positiva utveckling vet man inte säkert, men sannolikt spelar flera omständigheter in, såsom att kvinnorna i dag har en kortare infertilitetstid.

ICSI, som används framför allt vid manlig infertilitet, är en nyare och mer invasiv teknik än konventionell IVF där man dels bortser från den naturliga selektionen av spermier, dels potentiellt skadar äggcel-

HUVUDBUDSKAP

- De flesta IVF-graviditeter förlöper komplikationsfritt för mor och barn.
- Flerbörd är den största riskfaktorn för IVF-barn. Även barn födda i enkelbörd föds oftare i förtid och med låg födelsevikt jämfört med barn födda efter spontan befruktning.
- Missbildningsfrekvensen är något ökad, men de absoluta riskerna är låga.
- De flesta IVF-barn utvecklas normalt med god hälsa.
- Låg och hög födelsevikt kan medföra ökad risk för sjuklighet senare i livet.
- Kvinnor gravida efter IVF löper ökad risk för placentamedierade komplikationer, till exempel preeklampsi, jämfört med spontant gravida kvinnor.
- Både den underliggande infertiliteten och behandlingen i sig tros spela roll för skillnaderna i risker.

lens hölje. Studier har visat att barn födda efter ICSI har en något lägre risk att födas för tidigt och med låg födelsevikt jämfört med barn födda efter konventionell IVF [12]. Denna skillnad tror man beror på att mammorna vid ICSI-graviditeter är reproduktivt friska, medan det vid konventionell IVF oftast föreligger infertilitet hos kvinnan, vilket i sin tur skulle kunna leda till ett något sämre barnutfall.

Återföring av frysta/tinade embryon (FET, frozen embryo transfer) har ökat markant under senare år, framför allt på grund av ökade födelsefrekvenser efter att en ny frysmetod, vitrifiering, introducerats för långodlade embryon (blastocyster). Även trenden att enbart återföra ett embryo åt gången leder till fler embryon för frysning och ökad frekvens av FET. I USA utgör FET i dag nästan 80 procent av alla IVF-cykler [14], medan motsvarande siffra för Sverige är knappt 50 procent [14]. Barn födda efter FET har enligt flera studier visat sig ha en lägre risk för förtidsbörd och låg födelsevikt än barn födda efter återförande av färskas embryon. Däremot har risken att födas med en vikt >4 500 gram och stor för tiden (LGA, large for gestational age, >+2 standardavvikelse) visat sig vara ökad 1,5-2 gånger både i jämförelse med återförande av färskas embryon och i jämförelse med spontan befruktning [15-18]. I en nordisk syskonstudie kunde man se att barn födda efter återförande av färskas embryon har ökad risk att födas små för tiden (SGA), medan barn födda efter FET har ökad risk att födas LGA jämfört med spontant tillkomna syskon [10]. Flera möjliga förklaringar till dessa skillnader har lyfts fram: 1) att endast embryon med bästa kvalitet överlever såväl nedfrysning som tining, 2) en endometrieffekt där frysåterförande sker i naturlig eller lätt hormonstimulerad cykel, medan endometriet vid färskas cykler är kraftigt hormonstimulerat, inklusive utveckling av multipla corpora lutea, eller 3) epigenetiska förändringar hos embryot inducerade av själva frysprocessen, vilket skulle kunna påverka dess utveckling intrauterint.

De frystekniker som används, »slow freezing» och vitrifiering, har visat sig vara förenade med liknande risker för perinatale utfall [19-21].

Att odla embryon i 5-6 dagar, till blastocyststadiet, ökar stadigt i Sverige, och blastocyståterföring utgör i dag cirka 35 procent av embryoåterföranden i färskas cykler och över 90 procent i frysta cykler [13]. En stor nordisk registerstudie visade en lätt ökad risk för förtidsbörd efter blastocyståterföring i jämförelse med återföring av dag 2-3-embryon, men inga andra nämnvärda skillnader för barnens del [22]. Detta bekräftas även i tre metaanalyser [23-25].

Preimplantatorisk genetisk testning (PGT), tidigare kallad preimplantatorisk genetisk diagnostik, är den mest invasiva proceduren inom assisterad befruktning eftersom den dels innebär befruktning med ICSI, dels embryobiopsi. De relativt få och små uppföljningsstudierna på barn tillkomna efter PGT visar inte på några ökade risker i jämförelse med IVF. Risken att födas för tidigt eller med låg födelsevikt skiljer sig inte åt, och även risken för missbildningar ter sig lika [26-30].

Missbildningar. Missbildningar är ett synnerligen viktigt utfall att följa när det gäller nya behandlings-

metoder inom IVF. Flera studier inklusive metaanalyser har visat att barn födda efter IVF har en måttligt ökad risk för missbildningar jämfört med barn födda efter spontan befruktning [8, 9, 31, 32]. Riskökningen har legat på ca 30-40 procent. I en stor nordisk studie omfattande fler än 90 000 barn födda efter IVF låg frekvensen av allvarliga missbildningar på 3,4 procent för IVF-barn födda i enkelbörd jämfört med 2,9 procent i populationen [33]. Frekvensen av missbildningar skiljer sig inte åt mellan barn födda efter IVF och ICSI [32, 34], och inte heller mellan återföring av färskas och frysta embryon [18, 35]. En svensk studie publicerad 2010 väckte oro för en ökad risk för missbildningar efter återföring av blastocyster i jämförelse med dag 2-3-embryon [36]. Större studier publicerade senare har dock inte bekräftat detta fynd [37, 38].

Det växande barnet

Det är numera välkänt att barn födda efter IVF har en större risk att födas för tidigt och med lägre födelsevikt än barn födda efter spontan befruktning. Detta beror framför allt på en ökad flerbördsfrekvens, men även barn födda i enkelbörd har en ökad risk jämfört med barn födda efter spontan befruktning [9]. Med detta följer en ökad risk för kognitiva störningar, läs-, skriv- och koncentrationssvårigheter och CP samt en ökad risk för kardiovaskulär och metabol sjukdom senare i livet [39, 40].

CP och neuropsykiatrisk funktionsvariation. Stora svenska studier om CP hos IVF-barn publicerade runt millennieskiftet visade en påtaglig riskökning för CP [2]. I nyligen publicerade systematiska översikter och metaanalyser om risken för CP hos barn födda efter IVF var frekvensen ungefär 2-faldig vid IVF jämfört med spontan befruktning (relativ risk [RR] 1,82; 95 procents konfidensintervall [95KI] 1,41-2,34, respektive oddskvot [OR] 2,17; 95KI 1,72-2,74) [41, 42]. För barn födda i enkelbörd var risken lägre (OR 1,36; 95KI 1,16-1,59)

FAKTA 1. Perinatale risker och risker på längre sikt för IVF-barn jämfört med barn födda efter spontan befruktning.

- IVF är förenad med en ökad risk för förtidsbörd, låg födelsevikt och missbildningar. Dessa risker är framför allt kopplade till en ökad flerbördsfrekvens.
- De flesta av dessa risker har minskat i Sverige sedan implementeringen av regeln att endast ett embryo bör återföras. Dock föreligger en riskökning även för barn födda i enkelbörd.
- Barnutfall varierar något utifrån IVF-teknik samt den underliggande orsaken till infertiliteten.
- Barn födda i enkelbörd efter IVF i färsk cykel har högre risk för förtidsbörd och låg födelsevikt, medan barn födda efter fryscykel löper högre risk för hög födelsevikt.
- ICSI är inte behäftad med högre risker för barnen än konventionell IVF.
- De perinatale riskerna för barn födda efter IVF har minskat påtagligt med tiden.
- För flera tillstånd, såsom neurologiska funktionsnedsättningar, är risken för IVF-barn i dag likvärdig med risken hos barn födda efter spontan befruktning.
- För sjukdomar på längre sikt, såsom kardiovaskulära och metabola sjukdomar samt cancer, är studierna ännu begränsade eller uppvisar divergerande resultat.

FAKTA 2. Obstetriska risker och risker på längre sikt för kvinnor gravida efter IVF jämfört med kvinnor gravida efter spontan befruktning.

- HDP (hypertensive disorders of pregnancy) – måttligt ökade risker, högst risk efter återföring av frysta/tinade embryon samt efter äggdonation.
- Placentaavlossning – måttligt ökad risk.
- Placenta previa – måttligt ökad risk.
- Bröstcancer – ingen eller lätt ökad risk.
- Ovarialcancer – kontroversiellt: lätt-måttligt ökad risk, dock sannolikt beroende på infertilitetsorsaker hos kvinnan.

[42]. En stor nordisk registerstudie på 82 000 barn födda efter IVF mellan 1990 och 2014 visade en frekvens på 3,9/1 000 och 3,4/1 000 för barn födda i enkelbörd efter IVF respektive spontan befruktning [43]. Risken för CP efter IVF minskade betydligt under den senare delen av studieperioden och var då inte längre signifikant skild från den hos barn födda efter spontan befruktning.

I en systematisk översikt konstaterades ingen överrisk för autismspektrumtillstånd (ASD), intellektuell funktionsnedsättning eller beteendestörning för barn födda efter IVF [41]. Däremot hade barn födda efter ICSI en högre risk för ASD (RR 1,49; 95KI 1,05-2,11) och intellektuell funktionsnedsättning (RR 1,46; 95KI 1,03-2,08) jämfört med barn födda efter konventionell IVF.

En nyligen publicerad stor nordisk registerstudie på drygt 100 000 barn visade inte heller någon överrisk för ASD eller uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitet (ADHD), men det fanns en liten ökad risk för inlärningssvårigheter och motorisk utvecklingsstörning hos barn födda i enkelbörd efter IVF jämfört med spontan befruktning (justerad hazardkvot [HR] 1,17; 95KI 1,11-1,24) [44]. I studien var det ingen skillnad mellan ICSI och konventionell IVF.

Kognitiv utveckling. I en europeisk multicenterstudie med svenskt deltagande jämfördes den kognitiva och emotionella utvecklingen hos nästan 1 500 5-åringar födda i enkelbörd efter ICSI, konventionell IVF eller spontan befruktning [45, 46]. Barn födda mycket för tidigt var exkluderade. Det fanns ingen skillnad i kognitiv utveckling eller beteendeavvikelser mellan de tre grupperna. Skolprestationer i årskurs 9 hos barn födda i enkelbörd efter IVF, ICSI och återföring av frysta/tinade embryon har undersökts i flera nordiska registerstudier [47-50]. Ojusterade resultat visade att barnen födda efter IVF presterade bättre än barn födda efter spontan befruktning. Efter justering för viktiga förväxlingsfaktorer såsom föräldrarnas utbildningsnivå fanns små men signifikanta skillnader till fördel för barn födda efter spontan befruktning. Skillnaderna var dock små och bedömdes inte ha någon klinisk relevans. Man fann ingen skillnad mellan ICSI och konventionell IVF eller mellan återföring av frysta/tinade embryon och färsk embryon.

Tillväxt. Även om barn födda efter IVF har högre risk för

att födas för tidigt och med låg födelsevikt är det vanligt att de hämtar upp detta under de första åren. En systematisk översikt och metaanalys från Danmark som jämförde vikt- och längdutveckling upp till 22 års ålder mellan barn födda i enkelbörd efter IVF (nästan 4 000 barn) och spontan befruktning fann inga signifikanta skillnader [51]. En nyligen publicerad norsk kohortstudie (drygt 1 700 barn födda efter IVF) fann heller ingen skillnad i längd, vikt och BMI vid 5 och 17 års ålder [52].

Barncancer. Barncancer är sällsynt, och stora studier är därför nödvändiga för att kunna påvisa en eventuell ökad risk. De flesta kohortstudier har inte påvisat någon ökad total cancerrisk hos barn födda efter IVF [53-58], medan några kohortstudier har observerat en högre risk för cancer generellt [59, 50] och för vissa typer av cancer [53, 54, 57, 59]. Nyligen har man i en nordisk registerstudie funnit en högre risk för barncancer efter återföring av frysta/tinade embryon jämfört med spontan befruktning, men detta vara baserat på relativt få fall [57]. En möjlig mekanism kan vara att barn födda efter återföring av frysta/tinade embryon har högre födelsevikt, både jämfört med färsk embryoöverföring och spontan befruktning [15-18], och hög födelsevikt är förknippad med högre risk för barncancer [61, 62]. Ett samband mellan medfödda missbildningar och cancer risk har visats både bland barn födda efter IVF och barn födda efter spontan befruktning, vilket tyder på att missbildningar kan vara en annan viktig mediator av cancer risk efter IVF [58].

Kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ 1. Många oberoende studier har visat att det finns ett samband mellan låg födelsevikt och risk för hjärt-kärlsjukdom senare i livet, i enlighet med den så kallade Barkerhypotesen [63]. Vid undersökning av barn och ungdomar födda efter IVF har ett högre blodtryck observerats jämfört med barn födda efter spontan befruktning [64-67].

En nordisk registerstudie undersökte kardiovaskulär sjukdom (ischemisk hjärtsjukdom, kardiomyopati, hjärtsvikt eller cerebrovaskulär sjukdom) hos fler än 100 000 barn födda i enkelbörd efter IVF jämfört med barn födda efter spontan befruktning och fann ingen ökad risk, men uppföljningstiden var kort, 9 år i genomsnitt, och antalet händelser var litet. I samma studie sågs ingen ökad risk för diabetes typ 2, men det fanns en liten överrisk för obesitas hos barn födda efter IVF [68].

Endast ett fåtal studier har analyserat förekomst av diabetes typ 1 hos barn födda efter IVF [69, 70]. I den största studien, som härrör från Sverige, inkluderande barn födda i enkelbörd utvecklade 0,42 procent (202/47 938) av barn födda efter IVF och 0,58 procent (17 916/3 090 602) av barn födda efter spontan befruktning diabetes typ 1 [70]. Uppföljningstiden var 9,7 år för IVF och 16,3 år för spontan befruktning. Efter justering för flera förväxlingsfaktorer, inklusive moderns och faderns diabetes, fanns det ingen skillnad mellan barn födda efter IVF och spontan befruktning. Barn födda efter återföring av frysta/tinade embryon hade dock en högre risk att utveckla diabetes typ 1, både jämfört med barn födda efter återföring av färsk embryon och efter spontan be-

fruktning (justerad HR 1,52; 95KI 1,08–2,14, respektive 1,41; 95KI 1,05–1,89).

Reproduktiv hälsa. För närvarande är lite känt om reproduktiv hälsa hos unga vuxna födda efter IVF. En belgisk forskargrupp har undersökt pubertetsutveckling och nivåer av könshormoner hos ungdomar födda efter ICSI [71-73]. Hos pojkar fann man tecken på försämrad spermakvalitet jämfört med jämnåriga födda efter spontan befruktning. Hos flickor fann man inga skillnader. Även en tysk studie med uppföljning vid 14-18 års ålder (medel 16,5 år) av barn födda efter ICSI visade normal pubertetsutveckling hos både pojkar och flickor [74].

Uppföljning av mödrar som genomgått IVF

Placentamedierade komplikationer. Även om de flesta IVF-graviditeter förloper komplikationsfritt, så har stora registerstudier funnit en högre risk för framför allt placentamedierade komplikationer efter IVF jämfört med spontan befruktning [75]. Sådana komplikationer inkluderar graviditetshypertoni, preeklampsi, placentaavlossning och placenta previa. Angående HDP (hypertensive disorders of pregnancy), det vill säga antingen graviditetsinducerad hypertoni eller preeklampsi eller bägge, så har man funnit en riskökning med en justerad oddskvot på 1,2-1,5 då enkelbörd efter IVF jämförts med enkelbörd efter spontan befruktning [8, 76]. Graviditeter efter återförande av frysta och tinade embryon verkar vara associerade med den högsta riskökningen [18, 76], vilket också har bekräftats av syskonstudier, där samma mamma fött barn efter både färsk och fryst IVF [76]. Som en möjlig mekanism har man funnit ett samband mellan HDP och avsaknad av corpus luteum. I fryscyklar där corpus luteum saknas (cykler där man givit östrogen och progesteron) har en flerfaldigt ökad risk för HDP noterats jämfört med naturlig cykel där corpus luteum finns. En möjlig förklaring är variation i mängden substanser, till exempel relaxin, som produceras

av corpus luteum [77, 78]. Andra möjliga förklaringar inkluderar epigenetiska förändringar associerade med odlingsmedium, frysning och tining [79]. Den allra högsta riskökningen ses dock för graviditeter efter äggdonation, där preeklampsi ökar nästan 5-faldigt [80]. En mer än 3-faldig riskökning för placenta previa och nästan 2-faldig riskökning för placentaavlossning rapporterades i den senaste systematiska översikten där man jämförde obstetriska komplikationer efter IVF och spontana graviditeter [81].

Ovarial- och bröstcancer. På lite längre sikt har flera studier fokuserat på olika typer av cancer, främst ovarialcancer och till viss del bröstcancer. Risken för ovarialcancer är ett kontroversiellt område trots att frågan har varit föremål för ett stort antal studier sedan 30 år, dock begränsade av förhållandevis kort uppföljningstid och litet antal kvinnor med cancer. Eftersom p-piller minskar antalet ovulationer och skyddar mot ovarialcancer har farhågan rests att IVF med stimulering av ovariet skulle kunna leda till en ökad risk. De senaste studierna på området från Storbritannien och Danmark [82, 83] har också funnit en ökad risk för ovarialcancer hos kvinnor som genomgått IVF jämfört med kvinnor som inte genomgått sådan behandling, men riskökningen verkar vara kopplad till tillstånd med kvinnlig infertilitet, i första hand endometrios, som i sig är en känd riskfaktor för ovarialcancer [84]. Hos kvinnor behandlade med ICSI på grund av infertilitet hos mannen har man inte funnit någon riskökning. En svensk studie inkluderande endast kvinnor som fött barn fann dock en viss riskökning för ovarialcancer i analyser justerade för infertilitetsorsak och även i jämförelse med en population av kvinnor med infertilitet, men utan IVF [85].

För bröstcancer har flertalet studier inte funnit någon överrisk, eller en liten sådan, efter IVF [86]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2022;119:22054

REFERENSER

- Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, et al. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet*. 1999;354(9190):1579-85.
- Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, et al. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet*. 2002;359(9305):461-5.
- Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2392-402.
- European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); Wyns C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, et al. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(3):hoab026.
- 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(7434):261.
- Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):551-63.
- McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al; Knowledge Synthesis Group. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146(2):138-48.
- Pandey S, Shetty A, Hamilton M, et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(5):485-503.
- Qin JB, Sheng XQ, Wu D, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(2):285-301.
- Westvik-Johari K, Romundstad LB, Lawlor DA, et al. Separating parental and treatment contributions to perinatal health after fresh and frozen embryo transfer in assisted reproduction: a cohort study with within-sibship analysis. *PLoS Med*. 2021;18(6):e1003683.
- Henningsen AA, Gissler M, Skjaerven R, et al. Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTa group. *Hum Reprod*. 2015;30(3):710-6.
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(2):87-104.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics. Is twin childbearing on the decline? Twin births in the United States, 2014-2018. *NCHS Data brief No 351*, October 2019. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db351.htm>
- Nationellt kvalitetsregister för assisterad befruktning (Q-IVF). <https://www.medsclinet.com/qivf/>
- Pinborg A, Henningsen AA, Loft A, et al. Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): is it due to maternal factors or the cryotechnique? *Hum Reprod*. 2014;29(3):618-27.
- Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTa group. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2545-53.
- Berntsen S, Pinborg A. Large for gestational age and macrosomia in singletons born after frozen/thawed embryo transfer (FET) in assisted reproductive technology (ART). *Birth Defects Res*. 2018;110(8):630-43.
- Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, et al. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):35-58.
- Wikland M, Hardarson T, Hillensjö T, et al. Obstetric outcomes after transfer of vitrified blastocysts. *Hum Reprod*. 2010;25(7):1699-707.
- Li Z, Wang YA, Ledger W, et al. Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2014;29(12):2794-801.
- Ginström Ernstad E, Spangmose AL, Opdahl S, et al. Perinatal and maternal outcome after vitrification of blastocysts: a Nordic study in singletons from the CoNARTa group. *Hum Reprod*. 2019;34(11):2282-9.
- Spangmose AL, Ginström Ernstad E, Malchau S, et al. Obstetric and perinatal risks in 4601 singletons and 884 twins conceived after fresh blastocyst transfers: a Nordic study from the CoNARTa group. *Hum Reprod*. 2020;35(4):805-15.
- Dar S, Lazer T, Shah PS, et al. Neonatal outcomes among singleton births after blastocyst versus cleavage stage embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):439-48.
- Martins WP, Nastri CO, Rienzi L, et al. Obstetrical and perinatal outcomes following blastocyst transfer compared to cleavage transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2561-9.
- Alvigi C, Conforti A, Carbone IF, et al. Influence of cryopreservation on perinatal outcome after blastocyst- vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):54-63.
- He H, Jing S, Lu CF, et al. Neonatal outcomes of live births after blastocyst biopsy in preimplantation genetic testing cycles: a follow-up of 1,721 children. *Fertil Steril*. 2019;112(1):82-8.
- Liebaers I, Desmyttere S, Verpoest W, et al. Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod*. 2010;25(1):275-82.
- Sunkara SK, Antonisamy B, Selliah HY, et al. Pre-term birth and low birth weight following preimplantation genetic diagnosis: analysis of 88 010 singleton live births following PGD and IVF cycles. *Hum Reprod*. 2017;32(2):432-8.
- Zhang WY, von Verssen-Höyneck F, Kappahn KJ, et al. Maternal and neonatal outcomes associated with trophoblast biopsy. *Fertil Steril*. 2019;112(2):283-90.e2.
- Zheng W, Yang C, Yang S, et al. Obstetric and neonatal outcomes of pregnancies resulting from preimplantation genetic testing: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(6):989-1012.
- 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(4):330-53.
- Zhao J, Yan Y, Huang X, et al. Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(2):322-33.
- Henningsen AA, Bergh C, Skjaerven R, et al. Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(7):816-23.
- 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(6):1331-7.e1-4.
- Pelkonen S, Hartikainen AL, Ritvanen A, et al. Major congenital anomalies in children born after frozen embryo transfer: a cohort study 1995-2006. *Hum Reprod*. 2014;29(7):1552-7.
- Källén B, Finnström O, Lindam A, et al. Blastocyst versus cleavage stage transfer in in vitro fertilization: differences in neonatal outcome? *Fertil Steril*. 2010;94(5):1680-3.
- Dar S, Librach CL, Gunby J, et al; IVF Directors Group of Canadian Fertility and Andrology Society. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies after blastocyst versus Day 3 embryo transfer: Canadian ART Register (CARTR) analysis. *Hum Reprod*. 2013;28(4):924-8.
- Ginström Ernstad E, Bergh C, Khatibi A, et al. Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):378.e1-10.
- Mooster D, Lie RT, Moster T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. 2008;359(3):262-73.
- Ueda P, Cnattingius S, Stephansson O, et al. Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(4):253-60.
- Djuwantono T, Aviani JK, Permadi W, et al. Risk of neurodevelopmental disorders in children born from different IVF treatments: a systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord*. 2020;12(1):33.
- Wang FF, Yu T, Chen XL, et al. Cerebral palsy in children born after assisted reproductive technology: a meta-analysis. *World J Pediatr*. 2021;17(4):364-74.
- Spangmose AL, Christensen LH, Henningsen AA, et al. Cerebral palsy in IVF children has declined substantially over time: a Nordic study from the CoNARTa group. *Hum Reprod*. 2021;36(8):2358-70.
- Rönö K, Rissanen E, Bergh C, et al. The neurodevelopmental morbidity of children born after assisted reproductive technology: a Nordic register study from the Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety group. *Fertil Steril*. 2022;117(5):1026-37.
- Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M, Barnes J, et al. International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics*. 2005;115(3):e283-9.
- Barnes J, Sutcliffe AG, Kristoffersen I, et al; European Study. The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study. *Hum Reprod*. 2004;19(6):1480-7.
- Spangmose AL, Malchau SS, Schmidt L, et al. Academic performance in adolescents born after ART - a nationwide registry-based cohort study. *Hum Reprod*. 2017;32(2):447-56.
- Norrman E, Petzold M, Bergh C, et al. School performance in singletons born after assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2018;33(10):1948-59.
- Spangmose AL, Malchau SS, Henningsen AA, et al. Academic performance in adolescents aged 15-16 years born after frozen embryo transfer compared with fresh embryo transfer: a nationwide registry-based cohort study. *BJOG*. 2019;126(2):261-9.
- Norrman E, Petzold M, Bergh C, et al. School performance in children born after ICSI. *Hum Reprod*. 2020;35(2):340-54.
- Bay B, Lyngsø J, Hohwü L, et al. Childhood growth of singletons conceived following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019;126(2):158-66.
- Magnus MC, Wilcox AJ, Fadam EA, et al. Growth in children conceived by ART. *Hum Reprod*. 2021;36(4):1074-82.
- Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, et al. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1819-27.
- Sundh KJ, Henningsen AK, Källén K, et al. Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic IVF and Safety (CoNARTa). *Hum Reprod*. 2014;29(9):2050-7.
- Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TA, et al. Risk of cancer in children conceived by assisted reproductive technology. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20152061.
- Spann M, van den Belt-Dusebout AW, van den Heuvel-Eibrink MM, et al; OMEGA-steering group. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2019;34(4):740-50.
- Sargisian N, Lannering B, Petzold M, et al. Cancer in children born after frozen-thawed embryo transfer: a cohort study. *PLoS Med*. 2022 Sep 1;19(9):e1004078.
- Luke B, Brown MB, Nichols HB, et al. Assessment of birth defects and cancer risk in children conceived via in vitro fertilization in the US. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2022927.
- Spector LG, Brown MB, Wantman E, et al. Association of in vitro fertilization with childhood cancer in the United States. *JAMA Pediatr*. 2019;173(6):e190392.
- Bal MH, Harlev A, Serghienko R, et al. Possible association between in vitro fertilization technologies and offspring neoplasm. *Fertil Steril*. 2021;116(1):105-13.
- Magnusson Å, Laivuori H, Loft A, et al. The association between

- high birth weight and long-term outcomes – implications for assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2021;9:675775.
62. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, et al. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 2003;158:724–35.
 63. Barker DJ. Fetal origins of coronary disease. *BMJ*. 1995;311(6998):171–4.
 64. Guo XY, Liu XM, Jin L, et al. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;107(3):622–31.e5.
 65. Cui L, Zhao M, Zhang Z, et al. Assessment of cardiovascular health of children ages 6 to 10 years conceived by assisted reproductive technology. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2132602.
 66. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, et al. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation*. 2012;125(15):1890–6.
 67. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R, et al. Association of assisted reproductive technologies with arterial hypertension during adolescence. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1267–74.
 68. Norrman E, Petzold M, Gissler M, et al. Cardiovascular disease, obesity, and type 2 diabetes in children born after assisted reproductive technology: a population-based cohort study. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003723.
 69. Kettner LO, Matthiesen NB, Ramlaui-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(7):1751–6.
 70. Norrman 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(1):221–31.
 71. Belva F, Bonduelle M, Roelants M, et al. Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2811–20.
 72. Belva F, Roelants M, De Schepper J, et al. Reproductive hormones of ICSI-conceived young adult men: the first results. *Hum Reprod*. 2017;32(2):439–46.
 73. Belva F, Roelants M, Vloeberghs V, et al. Serum reproductive hormone levels and ultrasound findings in female offspring after intracytoplasmic sperm injection: first results. *Fertil Steril*. 2017;107(4):934–9.
 74. Sonntag B, Eisemann N, Elsner S, et al. Pubertal development and reproductive hormone levels of singleton ICSI offspring in adolescence: results of a prospective controlled study. *Hum Reprod*. 2020;35(4):968–76.
 75. Petersen SH, Bergh C, Gissler M, et al. Time trends in placenta-mediated pregnancy complications after assisted reproductive technology in the Nordic countries. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):226.e1–19.
 76. Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTas group. *Hum Reprod*. 2015;30(7):1724–31.
 77. von Versen-Höyneck F, Schaub AM, Chi YY, et al. Increased preeclampsia risk and reduced aortic compliance with in vitro fertilization cycles in the absence of a corpus luteum. *Hypertension*. 2019;73(3):640–9.
 78. 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(2):126.e1–18.
 79. Choux C, Carmignac V, Bruno C, et al. The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by assisted reproductive technologies throughout pregnancy. *Clin Epigenetics*. 2015;7(1):87.
 80. Nejedt S, Bergh C, Källén K, et al. High risks of maternal and perinatal complications in singletons born after oocyte donation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(8):879–86.
 81. Vermey BG, Buchanan A, Chambers GM, et al. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singletons pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019;126(2):209–18.
 82. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991–2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. *BMJ*. 2018;362:k2644.
 83. Vassard D, Schmidt L, Glazer CH, et al. Assisted reproductive technology treatment and risk of ovarian cancer—a nationwide population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2019;34(11):2290–6.
 84. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(2):393–420.
 85. Lundberg FE, Johansson ALV, Rodriguez-Wallberg K, et al. Assisted reproductive technology and risk of ovarian cancer and borderline tumors in parous women: a population-based cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(11):1093–101.
 86. Vassard D, Pinborg A, Kamper-Jørgensen M, et al. Assisted reproductive technology treatment and risk of breast cancer: a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2021;36(12):3152–60.

SUMMARY

Health and risk among children conceived after IVF and their mothers

The vast majority of IVF children are born healthy. Numerous studies have shown an increased risk of pre-term birth and low birthweight in comparison to spontaneous conception, both overall and for singletons. Moreover, in comparison to spontaneously conceived children, several studies have shown a modestly increased risk for birth defects.

Most data on neurodevelopment, growth and physical health in children conceived after IVF show similar results as in children conceived spontaneously. However, the majority of children are still young and further research in adolescence and adulthood is needed.

For mothers, the risk of placenta-mediated complications, such as hypertensive disorders of pregnancy, seems to be elevated. Both the infertility per se and the technical aspects have been suggested as contributors to the adverse outcome.

Even though there seems to be a modestly increased risk for adverse outcome for both the neonate and the mother, the absolute risks are low.