



Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst den 27 september 2012. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s råd eller nämnd. Det är granskat av docent Karl-Gösta Nygren och professor Christina Bergh.

Minskar möjligheten för en framgångsrik IVF-behandling med stigande ålder eller ökande BMI?

Vissa kvinnor har svårt att bli gravida på naturlig väg och det finns flera faktorer som kan påverka detta. IVF (*in vitro*-fertilisering), eller provrörsbefruktning, är ett sätt att ge barnlösa kvinnor möjligheten att bli gravida. Vid IVF sammanförs ägg och spermier utanför kroppen och embryot införs sedan i kvinnans livmoder. För dem som önskar genomgå en IVF-behandling i Sverige finns ett antal begränsningar, bland annat avseende kvinnans och mannens ålder samt kvinnans kroppsvikt, mätt som "body mass index" (BMI).

Fråga:

"Hur påverkas sannolikheten för en lyckad IVF-behandling av kvinnans ålder respektive BMI när hennes egna ägg används?"

"Hur påverkas sannolikheten för en lyckad IVF-behandling av kvinnans ålder när donerade ägg används?"

"Innebär IVF-behandling tillsammans med högre ålder/BMI specifika risker för kvinnan eller fostret?"

Sammanfattning:

Upplysningstjänsten har fokuserat på systematiska översikter och HTA-rapporter¹. Vi har inte undersökt de generella risker för kvinnan eller fostret/barnet som är förknippade med högre ålder eller BMI hos kvinnan. Vi har heller inte beaktat etiska aspekter.

Upplysningstjänsten har identifierat tio systematiska översikter, en riktlinje baserad på en systematisk översikt och en HTA-rapport i vilken man undersöker hur BMI/ålder påverkar resultat av och risker med IVF-behandlingar. Fyra av dessa avser BMI, tre gäller donerade ägg och en gäller kvinnans ålder vid användande av egna ägg. Tre dokument handlar om både BMI och kvinnans ålder, och den sista översikten avser kvinnans ålder vid användande av egna eller donerade ägg. Upplysningstjänsten har också identifierat fyra hälsoekonomiska analyser.

¹ HTA står för "Health Technology Assessment" och är en systematisk utvärdering av effekter och kostnader av olika metoder för profylax, diagnostik och behandling inom hälso- och sjukvården



Flera av översikterna har metodologiska svagheter. Majoriteten av de studier som ingår är kohortstudier och när författarna har gjort kvalitetsgranskning av studierna har i många fall ett flertal brister påvisats. I fråga om kvinnans ålder har det varit svårt att genomföra metaanalyser eftersom åldersgrupperingarna i primärstudierna skiljer sig åt.

Sammantaget drar ändå översikternas författare slutsatsen att ju äldre kvinnan är, desto svårare har hon att bli gravid efter IVF när hennes egna ägg används. Ingen av översikterna har dock visat på någon skarp åldersgräns.

Vid äggdonation är det åldern hos kvinnan som har donerat äggen som avgör resultatet, och inte åldern hos den som tar emot dem. Vid äggdonation anges risker för komplikationer hos kvinnan öka med åldern.

Slutligen anger författarna att högt BMI hos kvinnan kan ha en mindre effekt när det gäller att bli gravid och föda barn efter IVF.



Bakgrund

Med stigande ålder är det svårare att bli gravid på naturlig väg. Redan före 35 års ålder minskar kvinnans fertilitet. Även mannens fertilitet sjunker med åren. Det har också indikerats att övervikt och fetma hos kvinnan har betydelse för möjligheten att bli gravid. *In vitro*-fertilisering, (IVF), är en behandlingsmetod mot ofrivillig barnlöshet. Ofrivillig barnlöshet drabbar mellan 10 och 15 procent av alla par och innebär att paret har försökt bli gravida i minst ett år utan att lyckas [1].

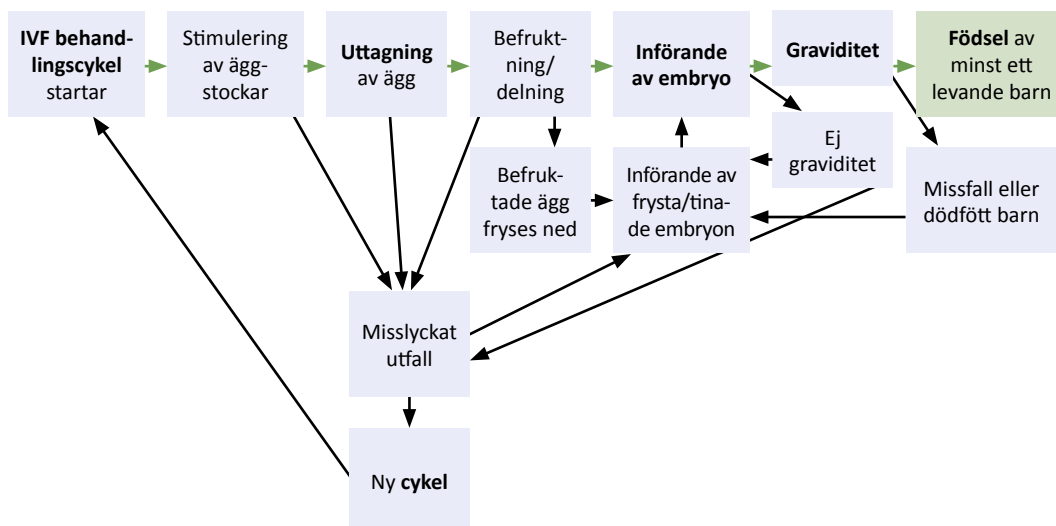
Assisterad befruktning

Assisterad befruktning innebär att ägg och/eller spermier hanteras utanför kroppen. Det kan ske med spermier enbart, insemination. Det kan också ske genom att både ägg och spermier sammanförs i laboratoriet, IVF. "Standard IVF" innebär att spermerna läggs tillsammans med ägget i provröret, där befruktningen av ägget sker. Befruktning av ägget kan också ske genom så kallad mikroinjektion, som innebär att en enskild spermie injiceras direkt in i äggcellen. Denna metod kallas också intra-cytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI). ICSI används huvudsakligen när barnlösheten beror på mannen, men kan också användas då befruktning uteblivit vid standard IVF, trots att spermaprovet är normalt. Om IVF-tekniken leder till övertaliga befruktade ägg av god kvalitet kan man frysbevara dem för att vid senare tillfälle kunna tina upp och införa de befruktade äggen till livmodern. Enligt svensk lagstiftning får frysta ägg förvaras i högst fem år om inte synnerliga skäl föreligger [2].

In vitro-fertilisering

En behandlingscykel i IVF består av flera olika delmoment (Figur 1), genom uttagning av kvinnans ägg (retrieval), befruktning av ägget *in vitro*, och införande av embryo (transfer) i livmodern. Olika studier har olika utfallsmått med avseende på en framgångsrik IVF-behandling. Vanliga sådana är bekräftad graviditet eller minst ett levande fött barn.

Figur 1. Stegen i en IVF-behandlingscykel





Tidigare rapporterades resultat av alla IVF-behandlingar och givarinseminationer som genomförs i Sverige till Socialstyrelsen. Sedan 2007 har den rollen övertagits av det Nationella Kvalitetsregistret för IVF [3]. Detta är ett kvalitetsregister som stöds av SKL och dit samtliga svenska IVF-kliniker rapporterar. Registret har 100 procent täckning.

I kvalitetsregistret finns statistik över bland annat antal förlossningar per ägginförande för kvinnor tillhörande olika åldersgrupper. För IVF-behandlingar utförda 2010 och vid användandet av färskt ägg är denna siffra 27,6 procent för alla åldrar, 18,8 procent för åldersgruppen 40–41 år och 7 procent för åldersgruppen 42 år och uppåt. Eftersom många cykler dock bryts i de äldre åldersgrupperna, på grund av dålig äggutveckling, är resultatet per startad cykel lägre, 15 procent för åldersgruppen 40–41 år och endast 5 procent för kvinnor över 42 år. Vid användandet av frysta ägg är förlossningsfrekvensen per ägginförande 21,3 procent för alla åldrar, 17,7 procent för åldersgruppen 40–41 år och 12,8 procent för åldersgruppen 42 år och uppåt [3].

De flesta studier som är gjorda inom detta forskningsfält är av naturliga orsaker observationsstudier. Observationsstudier ökar risken för selektionsbias [4]. Exempelvis kan välinformerade patienter, som ofta är friskare, ha större kunskap om olika behandlingsalternativ och därför kräva specifika insatser som andra patienter inte känner till.

Riktlinjer för att få genomgå IVF

För att få genomgå en IVF-behandling i ett svenskt landsting kan det finnas olika begränsningar som kan skilja sig åt mellan landstingen. Exempelvis ställer Stockholms läns landsting krav på att kvinnan måste vara under 40 år samt att mannen ska vara under 56 år vid varje behandlingstillfälle. Privata kliniker som erbjuder IVF-behandling behöver inte följa landstingens begränsningar.

Det kan även finnas begränsningar med avseende på kvinnans BMI². Detta gränsvärde varierar något beroende på klinik men ligger mellan 30 och 35 kg/m². De nationella riktlinjerna i England rekommenderar att kvinnor med BMI över 29 kg/m² ska informeras om att deras chanser att bli gravid minskar. Det finns dock ingen rekommendation om övre BMI-gräns [5].

Risker med IVF

I flera studier har risker med graviditet efter IVF-behandling i jämförelse med spontan graviditet undersökts. Man har då funnit att det förekommer vissa ökade risker för komplikationer hos både kvinna och foster/barn. Den helt dominerade riskökningen efter IVF, framför allt för barnen men även för kvinnan, är relaterad till den starkt ökade flerbördsfrekvensen som innebär kraftigt ökade risker för tidig födsel och lågviktighet jämfört med enkelbörd [6,7]. Den viktigaste faktorn som påverkar

² Body Mass Index; mäter vikten i förhållande till längden.



flerbördsfrekvensen är antalet införda embryon. I de skandinaviska länderna, framför allt i Sverige, har man lyckats få ner flerbördsfrekvensen från cirka 25 procent för 10 år sedan till 5–6 procent idag. Detta genom en hög andel införanden av endast ett embryo. Trots det har förlossningsfrekvensen bibehållits på så gott som oförändrad nivå [8]. Barn födda i enkelbörd efter IVF har ungefär dubbelt så stor risk att drabbas av lågviktighet och för tidig födsel jämfört med barn födda efter spontan graviditet [9,10]. Det finns också en liten ökning för missbildningar hos barn som kommit till med hjälp av IVF [11]. Även kvinnan utsätter sig för viss ökad risk för graviditetskomplikationer såsom havandeskapsförgiftning, föreliggande moderkaka, moderkaksavlossning och blödningar vid IVF [12].

Risker för såväl foster/barn som kvinna ökar generellt med kvinnans ålder och stigande BMI, både vid spontan graviditet och efter IVF [13–15]. Det är därför vanligt förekommande att man justerar för båda dessa faktorer i observationsstudier där man jämför risker med IVF i förhållande till risker med vanlig graviditet.

Äggdonation

Äggdonation användes från början till kvinnor med dåligt fungerande äggstockar beroende på primär ovarialsvikt. Under senare år har indikationen utvidgats till att inkludera sekundär ovarialsvikt beroende på exempelvis ålder och infertilitet orsakad av cancerbehandling. Data från USA tyder på att cirka 50 procent av överföringar med färskt ägg från unga donatorer resulterar i levande födslar, oavsett mottagande kvinnas ålder [16,17]. I Sverige ligger dock förlossningsfrekvensen efter äggdonation betydligt lägre, cirka 29 procent per införande av färskt embryo för 2010 [3]. Orsaken till de högre förlossningstalen i USA beror sannolikt på att man använder ägg från yngre donatorer. Även om ingen exakt övre åldersgräns för äggdonation existerar i Sverige så behandlas i allmänhet inte kvinnor över 40–45 år.

Avgränsningar

Vi har gjort tre separata sökningar (se avsnittet ”Litteratursökning”) i databaserna Medline, Embase, Cochrane Library, DARE, NHS EED samt HTA database. Förutom sökning i databaserna som omnämns ovan, söktes även olika HTA-organisationers databaser, samt andra svenska myndigheters hemsidor efter relevant litteratur.

Upplysningstjänsten har begränsat sökningen till systematiska översikter eller HTA-rapporter publicerade på engelska eller nordiska språk i svaret. I sökningen återfanns även vissa studier över registerdata och dessa har också inkluderats. Vi undersöker inte risker förknippade med ålder och/eller övervikt som gäller generellt vid både spontan graviditet och graviditet efter IVF-behandling. Etiska och politiska aspekter på IVF-behandling har ej hanterats.



Resultat

Upplysningstjänstens litteratursökning har totalt genererat 243 träffar. Vi har läst alla abstrakt och av dem bedömdes 28 potentiellt vara relevanta. De har tagits fram och studerats i fulltext. Totalt ingår 16 artiklar/rapporter i svaret. De artiklar som inte ingår i svaret har exkluderats på grund av studiedesign, språk (se avsnittet ”Avgränsningar”) eller för att de inte var relevanta för frågeställningen. Samma artikel kan förekomma i flera tabeller, beroende på fokus för aktuell tabell.

Behandling med IVF med hänsyn till BMI

Koning och medförfattare (Tabell 1) [18] publicerade 2012 en översikt över komplikationer och lyckat utfall hos överviktiga och feta kvinnor som genomgått assisterad befruktning. Lyckat utfall definieras här som andelen levande födda barn, kliniska graviditeter, pågående graviditeter eller förlossningar. De inkluderar inte artiklar publicerade före 1999, och endast artiklar på engelska. Studier som inte rapporterar tillräckliga data för en 2×2-tabell har exkluderats om inte originalförfattarna har kunnat ge kompletterande information. Studier över kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom, PCOS, har analyserats separat. Författarna inkluderar både prospektiva och retrospektiva studier. I artikeln ingick rapporter för BMI och ovarieellt överstimuleringsyndrom, flerbördsgraviditet och utomkvedshavandeskap.

I översikten av Rittenberg och medförfattare (Tabell 1) [19] inkluderades artiklar i vilka man undersökte vilken effekt högt BMI har på IVF med avseende på i första hand levande födda barn. Flera olika studietyper ingick, både prospektiva, retrospektiva samt en tvärsnittsstudie. Författarna gör ingen utvärdering av kvaliteten på ingående studier.

IVF i relation till BMI behandlas också i översikten av Myers (Tabell 1) [20]. Den beskrivs närmare i avsnittet ”Behandling med IVF med hänsyn till ålder” (sidan 7).

Metwally och medförfattare (Tabell 1)[22] publicerade 2006 en översikt där man utvärderar om högt BMI ökar risken för missfall efter spontan graviditet eller graviditet efter assisterad befruktning med egna eller donerade ägg. Enbart de inkluderade studierna som tar upp assisterad befruktning med egna ägg beskrivs i Tabell 1. Utfallsmåttet var missfall efter 20 veckors graviditet. Man valde bort studier som undersökt specifika populationer, såsom kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom (PCOS). Författarna inkluderar både prospektiva och retrospektiva studier. Man gör en metaanalys och rapporterar oddskvoter.

Översikten av Maheshwari och medförfattare (Tabell 1) [21] syftar till att utvärdera effekten av fetma på utfallet av assisterad befruktning. Primärt utfallsmått var levande födda barn. Även i den här översikten valde man bort studier som undersökt specifika populationer. Författarna gör ingen utvärdering av kvaliteten på ingående studier. Man gör en metaanalys av 12 av de inkluderade studierna och rapporterar oddskvoter.

Flera översikter som diskuteras under avsnittet ”Behandling med IVF med hänsyn till ålder” tar kortfattat upp BMI.



Tabell 1. Översikter över IVF-behandling och BMI

Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Koning (2012) Nederländerna [18]		
Effekt Kohort: 23 Fall-kontroll: 2 Tvärsnitt: 2 Risker Kohort: 12 Fall-kontroll: 1 Tvärsnitt: 1	Kvinnor med övervikt och fetma Kvinnor med PCOS analyserades separat	Effekt Levande födda barn Graviditet Risker Förekomst OHSS Flerbörd Utomkvedshavandeskap
Författarnas slutsatser: "Based on the current available data, overweight and obesity in itself should not be a reason to withhold ART." "Data on complication following ART are scarce and therefore a registration system should be implemented to gain insight into this subject. In the available literature, there is no evidence of overweight or obesity increasing the risk of complications following ART."		
Rittenberg (2011) Storbritannien [19]		
Kohort: 32 Fall-kontroll: 1	Kvinnor med normal vikt, övervikt och fetma	Effekt Levande födda barn Graviditet Risker Missfall
Författarnas slutsatser: "In conclusion, raised BMI is associated with adverse pregnancy outcome in women undergoing IVF / ICSI treatment, including lower birth rates. The effect is present in overweight as well as obese women."		
Myers (2008) USA [20]		
Kapitel 3, Fråga 4, sektion V. Kohort: 2	Kvinnor gravida genom assisterad befruktning	Risker Havandeskapsförgiftning
Författarnas slutsatser: "Of interest, although there was a non-significant trend for increasing risk with increasing BMI in one cohort, and a decrease in the point estimate of the risk after adjustment for pre-pregnancy BMI in another, obesity alone cannot explain the risk."		
Metwally (2008) [22]		
Kohort: (IVF/ICSI): 11	Kvinnor med normal vikt, övervikt och fetma som fått missfall efter spontan eller assisterad befruktning	Risker Missfall
Författarnas slutsatser: "There is evidence that obesity may increase the general risk of miscarriage. However, there is insufficient evidence to describe the effect of obesity on miscarriage in specific groups such as those conceiving after assisted conception."		



Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Maheshwari (2007) Storbritannien [21]		
Kohort: 19 Fall-kontroll: 2	Kvinnor med normal vikt, övervikt och fetma mätt med BMI Studier enbart för PCOS och äggdonations- mottagare var exkluderade från översikten	Effekt Levande födda barn Graviditet Risk Missfall
Författarnas slutsatser: "Compared with women with a BMI of 25 kg/m ² or less, women with a BMI ≥ 25kg/m ² have a lower chance of pregnancy following IVF [odds ratio (OR) 0,71, 95 % CI:0,62, 0.81], require higher dose of gonadotropins (weighted mean differences 210.08, 95 % CI: 149.12,271.05) and have an increased miscarriage rate (OR 1.33, 95 % CI:1.06,1.68). There is insufficient evidence on the effect of BMI and live birth, cycle cancellation, oocyte recovery and ovarian hyperstimulation syndrome"		

ART = assisterad befruktning; BMI = body mass index; CI = konfidensintervall; ICSI = intracytoplasmatisk spermieinjektion; IVF = in vitro fertilisering; OR = oddskvot; PCOS = polycystiskt ovariesyndrom; kohort kan innebära prospektiv eller retrospektiv studie

Behandling med IVF med hänsyn till ålder

Av studierna som ingår i svaret finns:

- Kliniska riktlinjer från NICE.
- En HTA-rapport från "Duke University Evidence-based Practice Center", US
- Tre systematiska översikter.

Ett problem i översikterna är att i primärstudierna rapporteras kvinnornas ålder på mycket varierande sätt. I många artiklar tittar man på olika åldersgrupper, där gränserna för dessa grupper kan skilja sig från studie till studie. Andra studier tittar på varje år för sig. Detta gör att det generellt är svårt för författarna att sammanställa data och i de fall en metaanalys har gjorts ingår enbart en del av de studier som inkluderats i översikten i den analysen.

I översikten av Loendersloot och medförfattare [23] (Tabell 2) från 2010 studerar författarna kvinnor som genomgår IVF/ICSI med färskt ägg. Man utvärderar chansen hos dessa att bli gravida, samt risker med IVF-behandlingen med avseende på bland annat ålder. De studier som ingår i översikten har kvalitetsgranskats och många av dessa studier har enligt författarna flera brister. I översikten inkluderas retrospektiva och prospektiva kohortstudier. Tio av de tretton studier som har utvärderat ålder, rapporterade ålder som en kontinuerlig variabel. Detta möjliggjorde en metaanalys av dessa tio studier.

³ från Human Fertilisation and Embryology Authority mellan åren 1995–1999



Översikten av Watt och medförfattare [24] (Tabell 2) från 2011 tar upp kvinnor som genomgår IVF eller IVF i kombination med ICSI med egna eller donerade ägg. Man utvärderar risker samt chansen hos kvinnorna att bli gravida med avseende på bland annat kvinnans ålder. I översikten inkluderas ett flertal studietyper; systematiska översikter, kohortstudier, fallserier, fall-kontrollstudier, tvärsnittsstudier samt registerdata. Majoriteten är retrospektiva studier. De studier som ingår i översikten har kvalitetsgranskats och många av dessa studier har enligt författarna flera brister. De har gjort bedömningen att en metaanalys inte är lämplig att göra då primärstudierna är för olika och beskriver istället data.

I HTA-rapporten av Myers och medförfattare [20] (Tabell 2) utvärderas effekten av assisterad befruktning. Man tittar i denna rapport på flertalet utfallsmått som alla har att göra med fertilitet. Av de utfallsmåtten är det ett, komplikationer hos foster, som analyserar utfall i relation till kvinnans ålder och ett annat, komplikationer hos kvinnan under graviditeten, som analyserar utfall i relation till kvinnans BMI. Studier med mindre än 100 patienter, samt studier utan kontrollgrupp har exkluderats för dessa utfallsmått. Artiklar publicerade före år 2000 inkluderas inte.

I de riktlinjer från NICE [5] (Tabell 2) från 2004 som har identifierats undersöker författarna flertalet utfallsmått som alla har att göra med fertilitet. Författarna presenterar en evidensnivå för de olika slutsatserna. Stycket 11.2 beskriver chansen hos kvinnor som genomgår IVF att bli gravida med avseende på kvinnans ålder. Man presenterar registerdata, för utfallsmåtten levande födda barn per behandlingscykel, kliniskt bekräftade graviditeter per behandlingscykel, andelen utomkvedshavandeskap per behandlingscykel samt andelen missfall per behandlingscykel. Stycket 11.7 tar kortfattat upp påverkan av kvinnans BMI. Dessa riktlinjer har uppdaterats under 2012 och är för närvarande ute på remiss. Ett utkast [25] finns tillgängligt på NICE hemsida och man kommer i denna version fram till liknande slutsatser angående IVF och kvinnans ålder som i versionen från år 2004. Vi har också identifierat en systematisk översikt i vilken man enbart studerar så kallade "poor responders" [26]. Detta är enbart en undergrupp av de kvinnor som behöver IVF-behandling och översikten redovisas därför inte närmare.



Tabell 2. Översikter över ålder och IVF-behandling med egna ägg

Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Watt (2011) Australien [24]		
Kohort: 7	Kvinnor som genomgår IVF	Effekt <i>Primärt utfallsmått:</i> Födslar <i>Sekundära utfallsmått:</i> Graviditet Avbrutna IVF-cykler Risk Död hos kvinnan Ovariell överstimulering Utomkvedshavandeskap Missfall
Författarnas slutsatser: "These studies demonstrated that post-40, one extra year of age notably affected the success of treatment" "All of the studies demonstrated a higher rate of miscarriage in older age groups: These differences were found to be statistically significant in two of the three studies." "Due to the inadequate data, it was not possible to determine if the age of the women receiving treatment altered the safety of treatment in any way."		
Loendersloot (2010) Holland [23]		
Kohort: 13	Kvinnor som genomgår IVF/ICSI med färska ägg	Effekt Graviditet bekräftad med ultraljud i vecka 6 Graviditet bekräftad genom hjärtljud/ultraljud i vecka 12
Författarnas slutsatser: "This meta-analysis provides robust evidence for female age being one of the strongest factors in predicting pregnancy chances after IVF."		
Myers (2008) USA [20]		
Kapitel 3, Fråga 4, sektion IV. Kohort: 3	Kvinnor gravida genom assisterad befruktning	Risk Missfall
Författarnas slutsatser: "Age was consistently a major risk for spontaneous abortion across all categories of assisted reproduction techniques."		



Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
NICE (2004) Storbritannien [5]		
Kapitel 11.2 Registerdata	Kvinnor som genomgår IVF	Effekt Levande födda barn Kliniskt bekräftade graviditeter Risk Utomkvedshavandeskap Missfall
Författarnas slutsatser: "Women should be informed that the chance of a live birth following in vitro fertilisation treatment varies with female age and that the optimal female age for in vitro fertilisation treatment is 23–39 years. Chances of a live birth per treatment cycle are: greater than 20 % for women aged 23–35 years, 15 % for women aged 36–38 years, 10 % for women aged 39 years, 6 % for women aged 40 years or older."		
NICE (2012) Storbritannien [25]		
Kapitel 13.2 Utkast	Kvinnor som genomgår IVF	Effekt Levande födda barn Graviditet
Författarnas slutsatser: "As with the 2004 review the results show that female age, number of embryos available, whether embryos are fresh or thawed, previous treatment success, previous pregnancy history and lifestyle factors and BMI are predictive."		

IVF = *in vitro* fertilisering; ICSI = intra-cytoplasmatisk spermieinjektion; kohort kan innebära prospektiv eller retrospektiv studie

Behandling med IVF och äggdonation

Watt och medförfattare (Tabell 3) [24] har utfört en systematisk översikt över säkerhet och effekt vid assisterad befruktning. Översikten beskrivs närmare under avsnittet "Behandling med IVF med hänsyn till ålder".

Marinakis och Nikolau (Tabell 3) [27] tar upp registerdata över assisterad befruktning i USA och Storbritannien. De har också gjort en litteraturoversikt men beskriver inte hur de valt de inkluderade studierna, eller vad de har för studiedesign, vilket gör det svårt att dra slutsatser av artikeln.

Översikten av Pecks (Tabell 3) [28] fokuserar specifikt på risken för graviditetsrelaterat högt blodtryck i samband med IVF efter äggdonation. De har inga tydliga inklusions- och exklusionskriterier och majoriteten av studier är retrospektiva. Inte alla studier har en kontrollgrupp men där kontrollgrupp finns kan det vara antingen naturlig befruktning, eller annan form av assisterad befruktning. De genomför ingen kvalitetsgranskning av studier. Författarna gör en metaanalys med de studier som har kontrollgrupp.



Van der Hoorn och medförfattare (Tabell 3) [29] har publicerat en översikt med syftet att utvärdera konsekvenser av graviditet via äggdonation. De inkluderar både original- och översiktsartiklar och gör inget urval baserat på studiedesign. De har inte kvalitetsgranskat studierna.

Tabell 3. Översikter över IVF-behandling vid äggdonation

Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Watt (2011) Australien [24]		
Kohort: 10 Fallserier: 3	Kvinnor som blivit gravida via äggdonation	Effekt <i>Primärt utfallsmått:</i> Födslar <i>Sekundära utfallsmått:</i> Graviditet Avbrutna IVF-cykler Risk Missfall Död hos kvinnan Ovariell överstimulering Utomkvedshavandeskap
Författarnas slutsatser: "In contrast to autologous cycles, the proportion of recipient cycles generating a live birth remained relatively constant across recipient age groups."		
Marinakis (2011) Storbritannien [27]		
Kohort: 2 Registerdata	Kvinnor som blivit gravida via äggdonation	Effekt Klinisk graviditet Levande födda barn
Författarnas slutsatser: "Oocyte donation remains the only method with high success rates (around 50 % live birth rate per transfer) regardless of recipient's age, although there is a small deterioration in the late 40s."		
Pecks (2011) Tyskland [28]		
Kohort: 3 Fall-kontroll: 10 Oklar studiedesign: 15	Kvinnor som blivit gravida via äggdonation	Risk Högt blodtryck relaterat till graviditet
Författarnas slutsatser: "On the basis of the available data, this meta-analysis found an increased relative risk for hypertensive disorders of pregnancy subsequent to oocyte donation. This effect is independent of maternal age, multiple pregnancies, and reproductive interventions."		



Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Van der Hoorn (2010) Holland [29]		
Totalt 79 artiklar inkluderade i översikten. Studiedesign framgår inte.	Kvinnor som blivit gravida via äggdonation	Risk <i>Komplikationer för kvinnan</i> Högt blodtryck relaterat till graviditet Graviditetsdiabetes Havandeskapsförgiftning Kejsarsnitt Blödning Långsiktiga komplikationer <i>Komplikationer för foster och nyfödd</i>
Författarnas slutsatser: "Review of the literature showed that women who conceived by ED have an increased risk of PIH, and increased rate of Caesarean section deliveries, an increased risk of post-partum haemorrhage, and an increased risk of first trimester vaginal bleeding. All of these complications can be the consequence of ED pregnancies, however, other factors that correlate with infertility and age could also be an underlying cause." "Although the literature conclusively demonstrates an increased risk of ED-related pregnancy for the mother, it does not show an increased complication rate for the fetus or new-born."		

ED = äggdonation; PIH = Graviditetsrelaterat högt blodtryck; kohort kan innebära prospektiv eller retrospektiv studie

Hälsoekonomiska studier

Upplysningstjänsten har identifierat fyra studier som har gjort ekonomiska analyser i förhållande till IVF och kvinnans BMI eller ålder. Ingen specifik litteratursökning har dock gjorts för detta och det kan alltså finnas flera studier än de som ingår i svaret.

Koning och medförfattare [30] har gjort en ekonomisk analys över fetma och infertilitetsbehandlingar. Utifrån data från den vetenskapliga litteraturen har de beräknat de effekter övervikt och fetma har på IVF-behandlingen. Därefter har de gjort en modell och studerat vilka konsekvenser detta får för kostnaderna. Analysen görs utifrån ett sjukhusperspektiv.

Tre studier gör kostnadsanalyser för behandling av IVF med avseende på olika åldersgrupper. [31–33]). Dessa studier är baserade på data från Australien och Nya Zeeland, Holland samt USA.

Kostnadsanalysen från Australien och Nya Zeeland från 2010 [32] baserar sig på registerdata från AIHW National Perinatal Statistics Unit. De uppskattar utfall och kostnader för IVF-behandling med avseende på kvinnans ålder⁴ och antal IVF-cykler.

⁴ Uppdelat i fyra kategorier, 30–33, 34–37, 38–41 och 42–45 år.



Kostnadsanalysen från USA från 2008 [33] baserar sig på data från Centers for Disease Control (CDC), 2003 års rapport. De uppskattar utfall och kostnader för IVF-behandling med avseende på kvinnans ålder⁵. De jämför även behandling med enbart IVF mot behandling med IVF och screening innan ägginförande.

Kostnadsanalysen från Holland från 2005 [31] baserar sig på data från andra publicerade studier, bland annat en kohortstudie på 240 patienter från 2003. De uppskattar kostnader för IVF-behandling dels med avseende på kvinnans ålder⁶, men även på kvinnans BMI, androgena könshormonsnivåer samt rytmrubbningar i cykler.

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Christel Hellberg, Göran Bertilsson, Jessica Dagerhamn och Jan Liliemark vid SBU. Svaret är granskat av Karl-Gösta Nygren, docent och Christina Bergh, professor vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Litteratursökning

EMBASE & Medline via embase.com 31 maj 2012 IVF och högt BMI		
	Söktermer	Antal ref.
Intervention		
1.	'fertilization in vitro'/exp/mj OR (fertilization NEAR/2 'in vitro'):ab,ti OR ivf:ab,ti	32 857
Population		
2.	'obesity'/exp OR obesity:ab,ti OR 'body mass index':ab,ti OR bmi:ab,ti	338 165
3. Final	1 AND 2 AND 'systematic review'/exp	10

Cochrane 29 maj 2012 IVF och högt BMI		
	Söktermer	Antal ref.
Intervention		
1.	(in vitro fertiliz*):ti,ab,kw or MeSH descriptor Fertilization explode all trees	2 195
Population		
2.	(BMI):ti,ab,kw or (obesity):ti,ab,kw or (body mass index):ti,ab,kw OR MeSH descriptor Obesity explode all trees	16 047
3. Final	1 AND 2	42 CDSR 0 CMR 1 HTA 0

⁵ Uppdelat i två kategorier, 38–40 år eller > 40år.

⁶ Uppdelat i två kategorier, < 30 år eller > 30år.



CRD 29 maj 2012 IVF och högt BMI		
	Söktermer	Antal ref.
Intervention		
1.	MeSH DESCRIPTOR Fertilization in Vitro EXPLODE ALL TREES	190
Population		
2.	(BMI) OR (obesity) OR (body mass index)	1 216
3. Final	1 AND 2	8

EMBASE & Medline via embase.com, 30 maj 2012 IVF och ålder		
	Söktermer	Antal ref.
Intervention		
4.	'fertilization in vitro'/exp/mj OR ivf:ti,ab OR ('in vitro' NEAR/2 fertilization):ti,ab	32 857
Population		
5.	age:ab,ti OR 'over 4\$':ab,ti OR '4\$ years':ab,ti	1 687 230
6.	'systematic review'/exp	50 962
7. Final	1 AND 2	41

Cochrane 30 maj 2012 IVF och ålder		
	Söktermer	Antal ref.
Intervention		
4.	MeSH descriptor Fertilization explode all trees OR "in vitro" AND fertilization:ti,ab,kw OR (ivf):ti,ab,kw	2 954
Population		
5.	(age):ti,ab,kw or "older women":ti,ab,kw or (over 45):ti,ab,kw or (over 42):ti,ab,kw	300 489
6. Final	1 AND 2	499 CDSR 10 DARE 4 HTA 0 EE 10



CRD 30 maj 2012 IVF och ålder		
	Söktermer	Antal ref.
Intervention		
4.	MeSH DESCRIPTOR Fertilization in Vitro EXPLODE ALL TREES OR (IVF) OR ("in vitro" AND fertilization)	275
Population		
5.	(age) OR ("older women") OR ("over 45") OR ("over 42")	13 789
6. Final	1 AND 2	96

EMBASE & Medline via embase.com 4 juni 2012 Äggdonation		
	Söktermer	Antal ref.
Intervention		
1.	'oocyte donation'/exp/mj	1 081
2.	donation*:ab,ti AND ('oocyte':ab,ti OR 'ovum':ab,ti OR 'egg':ab,ti)	1 793
3.	1 OR 2	2 285
4.	'systematic review'/exp	51 018
5. Final	3 AND 4	8

Cochrane 4 juni 2012 Äggdonation		
	Söktermer	Antal ref.
Intervention		
1.	MeSH descriptor Oocyte Donation explode all trees	58
2.	Donation*[Title/Abstract] AND (Oocyte[Title/Abstract] OR ovum[Title/Abstract] OR egg[Title/Abstract])	130
3. Final	1 OR 2	CDSR28 EE 4

CRD 4 juni 2012 Äggdonation		
	Söktermer	Antal ref.
Intervention		
1.	MeSH DESCRIPTOR Oocyte Donation EXPLODE ALL TREES	5
2.	(donation*)	119
3.	(Oocyte) OR (ovum) OR (egg)	117
4.	2 AND 3	7
5. Final	1 OR 4	7



Referenser

1. Nilsson C, Vårdguiden. Ofrivillig barnlöshet.
<http://www.vardguiden.se/Tema/Gravid/Svart-att-fa-barn/Ofrivillig-barnlosket/> 2011.
2. Socialstyrelsen. Assisterad befruktning 2005.
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2008/2008-42-3> 2008.
3. Nationellt kvalitetsregister för assisterad befruktning. In,
<http://www.ucl.uu.se/qivf/>.
4. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en handbok. version 2012-02-03.
Stockholm, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012.
5. National Institute for Clinical E. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London, National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004.
6. SBU. Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF). Stockholm, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). SBU-rapport nr 147. ISBN 91-87890-62-3; 2000.
7. Finnstrom O, Kallen B, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Maternal and child outcome after in vitro fertilization--a review of 25 years of population-based data from Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:494–500.
8. Karlstrom PO, Bergh C. Reducing the number of embryos transferred in Sweden – impact on delivery and multiple birth rates. *Hum Reprod* 2007;22:2202-7.
9. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: A meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 2004;103:551–563.
10. McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2005;27:449–459.
11. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects: a systematic review. *Human Reproduction* 2005;20:328–338.
12. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Otterblad Olausson P, Wennerholm UB. In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG* 2005;112:1529-35.
13. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: A systematic review. *Seminars in Reproductive Medicine* 2011;29:507–513.
14. Davies GA, Maxwell C, McLeod L, Gagnon R, Basso M, Bos H, et al. Obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:165-73.
15. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol* 1999;93:9–14.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted Reproductive Technology (ART) Report, National Summary Report. <http://apps.nccd.cdc.gov/art/Apps/NationalSummaryReport.aspx> last updated: January 26, 2011.
17. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2009 Assisted Reproductive Technology Success Rates: National Summary and Fertility Clinic Reports. In: Success Rates National Summary and Fertility Clinic Reports. Department of Health and Human Services, Atlanta: U.S; 2011.
18. Koning AM, Mutsaerts MA, Kuchenbecher WK, Broekmans FJ, Land JA, Mol BW, et al. Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women. *Hum Reprod* 2012.



19. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara S, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: An updated systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* 2011;26:i117.
20. Myers ER, McCrory DC, Mills AA, Price TM, Swamy GK, Tantibhedhyangkul J, et al. Effectiveness of assisted reproductive technology (ART). *AHRQ Research Activities* 2008:195.
21. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology – A systematic review. *Human Reproduction Update* 2007;13:433–444.
22. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90:714-26.
23. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2010;16:577–589.
24. Watt AM, Elshaug AG, Willis CD, Hiller JE. Assisted reproductive technologies: A systematic review of safety and effectiveness to inform disinvestment policy. *Health Policy* 2011;102:200–213.
25. National Institute for Clinical E. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems (update), Draft for stakeholder consultation – May 2012. London, National Institute for Clinical Excellence (NICE), <http://guidance.nice.org.uk/CG/WaveR/90;2012>.
26. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJC, Broekmans FJM, Broer SL. The poor responder in IVF: Is the prognosis always poor? A systematic review. *Human Reproduction Update* 2012;18:1–11.
27. Marinakis G, Nikolaou D. What is the role of assisted reproduction technology in the management of age-related infertility? *Human Fertility* 2011;14:8–15.
28. Pecks U, Maass N, Neulen J. Oocyte donation: A risk factor for pregnancy-induced hypertension – A meta-analysis and case series. *Deutsches Arzteblatt* 2011;108:23–31+10.
29. van der Hoorn MLP, Lashley EELO, Bianchi DW, Claas FHJ, Schonkeren CMC, Scherjon SA. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: A systematic review. *Human Reproduction Update* 2010;16:704–712.
30. Koning AM, Kuchenbecker WK, Groen H, Hoek A, Land JA, Khan KS, et al. Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care. *Hum Reprod Update* 2010;16:246-54.
31. Eijkemans MJ, Polinder S, Mulders AG, Laven JS, Habbema JD, Fauser BC. Individualized cost-effective conventional ovulation induction treatment in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO group 2) (Structured abstract). In: *Human Reproduction*; 2005. p 2830–2837.
32. Griffiths A, Dyer SM, Lord SJ, Pardy C, Fraser IS, Eckermann S. A cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization by maternal age and number of treatment attempts (Provisional abstract). In: *Human Reproduction*; 2010. p 924–931.
33. Mersereau JE, Plunkett BA, Cedars MI. Preimplantation genetic screening in older women: a cost-effectiveness analysis. *Fertility and Sterility* 2008;90:592–598.