
Assisterad befruktning vid behandling av ofrivillig barnlöshet

VIVECA SÖDERSTRÖM-ANTTILA

Ofrivillig barnlöshet kan nuförtiden behandlas på många olika sätt med hjälp av assisterad befruktning. Den effektivaste metoden är provrörsbefruktning i dess olika former. I Finland görs nästan 9 000 embryoöverföringar årligen. Dessa behandlingar leder till födseln av cirka 2 000 barn, vilket utgör 3,5 procent av alla nyfödda. Barnlöshetsbehandlingar bör genomföras så, att de orsakar minsta möjliga risker för både modern och barnet. Flerbördsgraviditeter kan undvikas genom att man överför bara ett embryo i sänder i livmodern. Med hjälp av assisterad befruktning kan man nuförtiden hjälpa upp till 80 procent av de vårdsökande att få ett eget barn, om alla tillgängliga metoder tas i bruk. Vid sidan av fertilitetsbehandlingarna bör man även minnas andra alternativ, såsom adoption och fosterföräldraskap.

Inledning

Ofrivillig barnlöshet definieras som oförmåga att bli gravid efter aktiva försök i ett års tid. I västvärlden upplever uppskattningsvis vart sjätte par ofrivillig barnlöshet i något skede av sitt liv (1, 2). Man har uppskattat, att det finns cirka 30 000 ofrivilligt barnlösa i Finland och att antalet nya fall årligen är cirka 3 000 (3). Det förefaller även som om ofrivillig barnlöshet blir allt vanligare. En betydande orsak till det är att unga människor skjuter upp med att bilda familj till ett senare skede i livet. Kvinnans fertilitet sjunker med stigande ålder på grund av försämrade äggkvalitet. Med tilltagande ålder blir också infektioner och andra sjukdomar som inverkar negativt på fertiliteten allt vanligare. I Finland ökade antalet kvinnor som var över 35 år när de födde sitt första barn från 8,3 procent år 1987 till 10,4 procent år 2006 (4).

Orsaker till infertilitet

I cirka 25 procent av fallen är orsakerna till fertilitetsproblem relaterade till kvinnan, i 25 procent till mannen och i 25 procent till vardera parten. I nästan en fjärdedel av fallen hittar man i de primära utredningarna ingen klar orsak till problemet och man talar då om oförklarlig infertilitet (1). De vanligaste

orsakerna till fertilitetsproblem hos kvinnan är störningar i ovulationen, endometriosis och defekter i äggledarna, t.ex. efter en klamydia-infektion. Övervikt är ett vanligt problem som lätt leder till störningar i ovulationen. Undervikt och anorexi försvagar likaså möjligheterna till graviditet. Hos mannen beror nedsatt reproduktionsförmåga på störningar i produktionen, rörligheten eller transporten av spermier av genetiska eller hormonella orsaker. En fjärdedel av män med azoospermi (avsaknad av spermier) eller svår oligozoospermi (spermiekoncentration < 5 miljoner/ml) bär på en underliggande genetisk avvikelse, till exempel en kromosomal translokation eller mikrodeletion på Y-kromosomen (5). En inte helt ovanlig orsak till dålig spermakvalitet är kryptorkism eller ofullständigt nedsjunkna testiklar. Sällan hittar man i parets utredningar absolut sterilitet, såsom tilltäppta äggledare el-

FÖRFATTAREN

Docent **Viveca Söderström-Anttila** är specialist i gynekologi, obstetrik och gynekologisk endokrinologi och verkar som barnlöshetsläkare vid Väestöliitto kliniker Ab i Helsingfors.

ler brist på egna könsceller. I allmänhet är det fråga om så kallad subfertilitet, där flera inte helt optimala faktorer försvagar fertiliteten.

En noggrann anamnes är grunden för all infertilitetsutredning. Klinisk undersökning av vardera parten och ultraljudsundersökning av livmoder och äggstockar hos kvinnan görs vid det inledande besöket. Därefter görs en hormonell kartläggning av menstruationscykeln och ovulationsprocessen. Äggledarnas passage undersöks med hysterosalpingosonografi (HSSG). Med koksaltinstallation i livmoderhåligheten kan polyper och submukotiska myom uteslutas. Vid klar misstanke om endometriosis eller sammanväxningar i buken övervägs laparoskopi. Sädsvätskans analys ger information om spermernas mängd, rörlighet och struktur. Psykosocial kartläggning av livssituationen hör även till grundutredningen.

Behandling av barnlöshet

Infertilitetsbehandlingen planeras i enlighet med orsaken till problemet och parets önskemål.

Störningar i ovulationen är tacksamma att sköta. Bakomliggande endokrina funktionsstörningar, som hypotyreos eller hyperprolaktinemi, sköts ändamålsenligt (3). Om anovulationen beror på över- eller undervikt, bör vikten normaliseras innan man tar till mediciner. Den vanligaste orsaken till ovulationsstörningar är polycystiska ovarier. Ovulationen kan induceras med peroralt klomifencitrat 50–150 mg om dagen under fem dagar i början av menstruationsperioden. Subkutan gonadotropinstimulering används om klomifencitrat inte är tillräckligt effektivt eller om patientens basala gonadotropinnivåer är låga.

Kirurgiska operationer användes nuförtiden mer sällan vid behandling av barnlöshet men kan bli aktuella vid utbredd endometriosis och vid vissa typer av skador på äggledarna. Det är skäl att före en provrörsbefruktning kirurgiskt avlägsna utvidgade och vätskefyllda äggledare (6). När en skonsam operationsteknik tillämpas, försämras inte responsen från äggstockarna vid senare hormonstimulering. Små och medelstora intramurala eller subserösa myom försämrar sällan fertiliteten. Submukotiska myom är det däremot skäl att avlägsna, om patienten har fertilitetsönskemål (7).

Assisterad befruktning

De vanligaste formerna av assisterad befruktning är insemination och provrörsbefruktning (IVF). Om paret saknar egna funktionsdugliga könsceller, sker behandlingen med donerade ägg, spermier eller embryon. Finlands lag om assisterad befruktning (22.12.2006/1237) gäller behandlingar som utförs så att könsceller eller embryon förs in i kvinnan för att åstadkomma graviditet. Lagen gäller också donation och lagring av könsceller och embryon för assisterad befruktning. Behandling med surrogatmamma är förbjudet sedan lagen trädde i kraft.

Insemination

Insemination betyder att tvättade spermier sprutas in i kvinnans livmoderhåla vid ovulationstidpunkten. Avsikten med spermiepreparationen är att skilja de mest rörliga spermerna från andra celler och orörliga spermier. De vanligaste indikationerna för insemination är lindriga fel på spermaproduktionen eller förekomsten av spermieantikroppar. Vid oförklarlig infertilitet kombineras ofta behandlingen med gonadotropinstimulering av äggstockarna. Förutsättningen för att det skall löna sig att försöka med insemination är en spermiekoncentration, som överstiger en miljon rörliga spermier/ml. Behandlingens effekt ökar märkbart om koncentrationen överstiger fem miljoner rörliga spermier/ml.

Möjligheterna att lyckas med insemination är 12–20 procent per behandling och är beroende av spermimängden, eventuell hormonstimulering, äggblåsornas antal och kvinnans ålder (8, 9). Vid behov upprepas behandlingen 2–4 gånger. Enligt uppgifter från Institutet för hälsa och välfärd i Finland gjordes cirka 3 800 inseminationer med makens sperma år 2007 (4).

Provrörsbefruktning (IVF)

Provrörsbefruktning utvecklades ursprungligen för att hjälpa par där kvinnan hade en skada på äggledarna. Nuförtiden används metoden vid alla olika typer av barnlöshet, nämligen vid äggledarskada, endometriosis, nedsatt spermakvalitet och oförklarlig subfertilitet. Vid en IVF-behandling plockas mogna ägg ut från äggstockarna och fertiliseras i laboratoriet. Behandlingen inleds med gonadotropinstimulering av ovarierna för att få ett flertal äggblåsor (cirka 6–12 stycken) att mogna samtidigt. Follikelvätskan i äggblåsorna aspireras med nål via slidan i ultra-

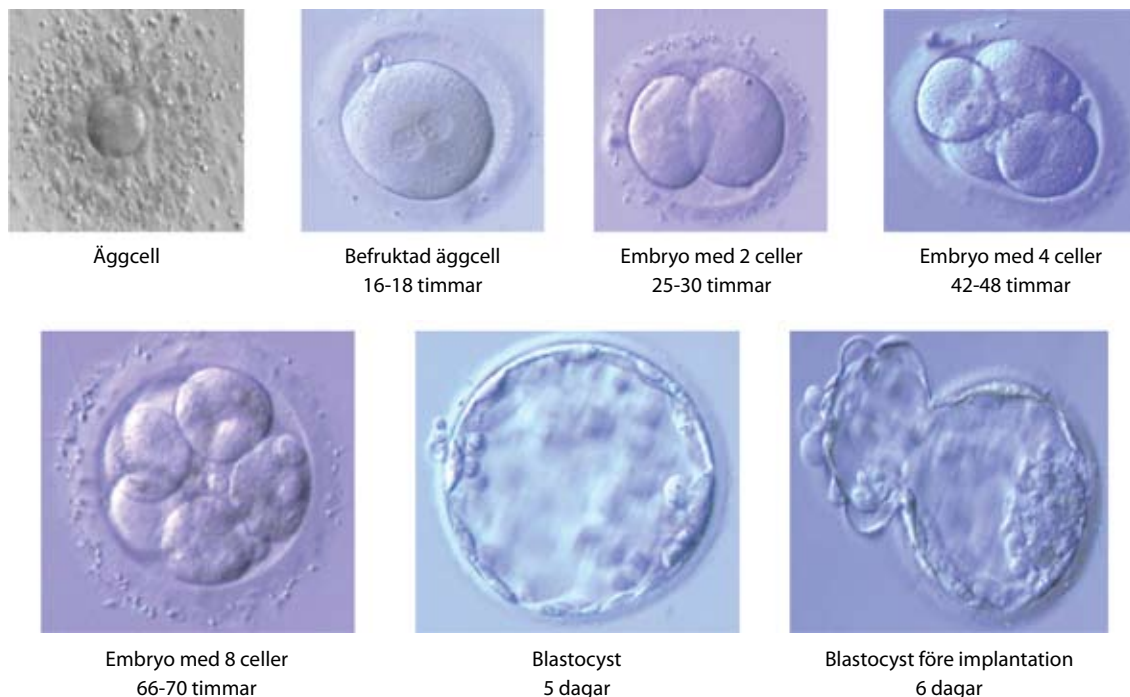


Bild 1. Embryots utveckling från äggcell till blastocyst.

ljudskontroll. De mogna äggcellerna flyttas till odlings-skålar, där 10 000–100 000 spermier tillsätts per äggcell. Följande dag granskas hur många ägg som har befruktats. Två dagar efter punktionen har i normala fall cellerna delat sig till 4-cellsstadiet, och embryoöverföring till kvinnans livmoder kan ske. Ibland odlas embryona fem eller sex dagar till blastocyster för att man ska kunna se vilket embryo som har den bästa kapaciteten att utvecklas (Bild 1). Mikroinjisering av en spermie i äggcellen (ICSI) används om antalet spermier är lågt (färre än en miljon rörliga spermier efter preparering) eller om spermernas rörlighet är mycket dålig. Om inga spermier finns i sädesvätskan, t.ex. om sädesledaren är tilltäppt, kan de aspireras med en nål direkt från testikeln eller bitestikeln, och de identifierade spermerna injiceras därefter i äggen (10).

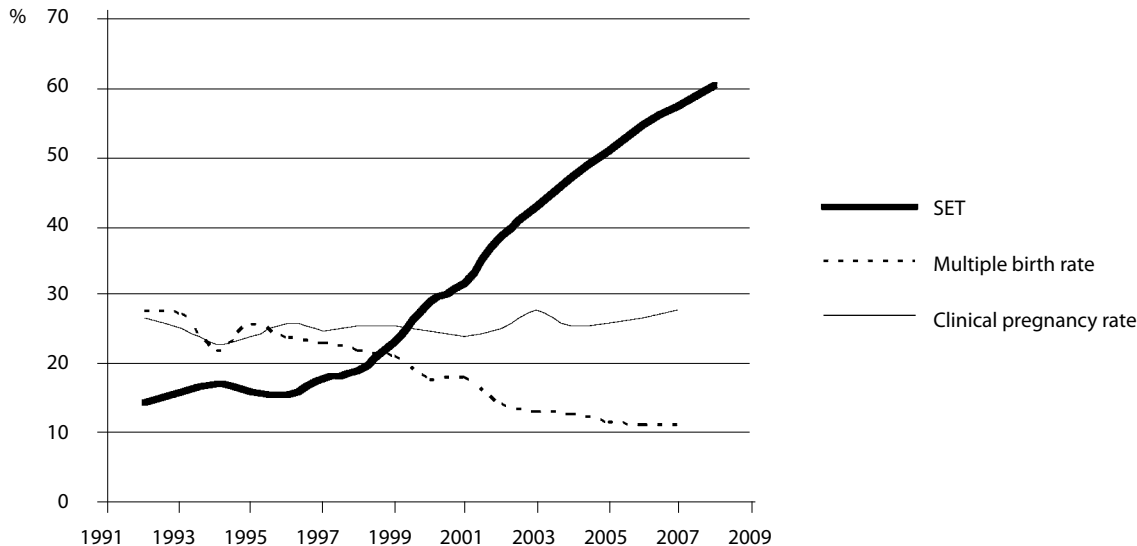
Graviditetssannolikheten vid provrörsbefruktning är beroende av kvinnans ålder, indikationen för behandlingen, tidigare graviditeter och tidigare antal IVF-behandlingar. Hos kvinnor under 38 år är graviditetsprocenten 25–45 procent per embryoöverföring (11–18). Av väsentlig betydelse för utgången är antalet överförda embryon och deras kva-

litet, dvs. delningshastighet, fragmentering och förekomsten av multinukleära celler. Om man överför flera embryon åt gången ökar risken för flerbördsgraviditet, vilket ökar de obstetriska och neonatala riskerna.

Redan i början av 1990-talet lade man märke till att graviditetsprocenten var densamma oberoende av om man överförde två eller tre kvalitetsmässigt goda embryon till livmodern. däremot ledde det till mycket högre risk för flerbördsgraviditet om tre embryon överfördes (13). Överföringen av endast två embryon i sänder eliminerade nästan helt risken för trillingar, men tvillingfrekvensen förblev hög, 25–40 procent. Som första land i världen introducerades i Finland begreppet elektiv överföring av endast ett embryo (single embryo transfer, SET) för att undvika tvillingar (11). Retrospektiva studier från de senaste tio åren visar samma graviditetsprocent efter överföring av ett eller två embryon, om kvaliteten på embryona är jämförbar (11, 12, 14, 15). Prospektiva randomiserade studier visar dock en aning högre sannolikhet för graviditet, om två morfologiskt goda embryon (DET) överförs i stället för ett, men priset är en mycket högre flerbördsfrekvens efter DET (16–18).

Resultat efter IVF and ICSI 1992-2008

Institutet för hälsa och välfärd i Finland



Figur 1. Kliniska graviditeter, proportionen av ett embryons överföringar (SET) och flerbördsgraviditeter efter IVF och ICSI i Finland. Statistik över assisterad befruktning 1992-2008, Institutet för hälsa och välfärd i Finland (4).

En förutsättning för att tillämpa SET-metoden är ett välfungerande system att frysförvara överblivna embryon som inte kan överföras till livmodern (12). En skandinavisk randomiserad multicenterstudie visade samma sannolikhet för barnafödelse, när man jämförde överföring av två färska embryon med överföring av ett färskt embryo följt av överföring med ett nedfryst embryo, om en graviditet inte förelåg (17). I DET-gruppen var tvillingfrekvensen dock 33 procent jämfört med 1 procent i SET-gruppen (17).

I Finland har antalet överföringar med endast ett embryo i sänder ökat stadigt sedan 1997, och andelen överföringar med SET var 62 procent år 2008 (se Figur 1). Under samma tidsperiod har andelen flerbördsgraviditeter minskat från 25 procent till 11 procent (4). Graviditetssannolikheten per behandling har dock inte sjunkit utan har hållit sig på samma nivå under årens lopp. I Finland har den kumulativa sannolikheten för barnafödelse per behandling efter att man använt även de embryon som genomgått frysning och upptining, rapporterats vara över 50 procent (12).

Antalet IVF och ICSI-behandlingar har ökat årligen i Finland. Enligt preliminära

uppgifter från Institutet för hälsa och välfärd i Finland gjordes år 2007 nästan 8 000 behandlingar med färska eller nedfrysta embryon (4). I relation till befolkningen påbörjades sammanlagt 7,2 behandlingar per 1 000 kvinnor i fertil ålder (15 – 49 år) år 2008. Tio år tidigare var motsvarande siffra 5,8 behandlingar per 1 000 kvinnor i fertil ålder. Av alla barn som föds i Finland har 3,5 procent fått sin början med hjälp av IVF/ICSI (4).

Provrörsbefruktning utan hormonstimulering och in vitro-mognad av äggen (IVM)

Metoden innebär att omogna ägg samlas upp från 2–10 mm antrala äggblåsor i äggstockarna i en naturlig menstruationscykel. De omogna äggen får mogna i laboratoriet i cirka 30 timmar. Därefter kan äggcellerna befruktas endera i skålar (IVF) eller med hjälp av ICSI. Fördelen med IVM-behandlingen jämfört med vanlig provrörsbefruktning är enkla och lätta protokoll, ingen eller minimal användning av fertilitetsfrämjande mediciner och lägre kostnader för patienten. Symtom från överstimulering av äggstockarna kan helt undvikas. Vid Väestöliitto kliniker Ab i Helsingfors har metoden använts både för patienter med

normala ovulatoriska menstruationsperioder och för patienter med polycystiska ovarier och anovulation. Kliniska graviditeter uppnåddes vid 35 procent av embryoöverföringarna, om sperman var normal (19). Tills vidare är metoden i användning bara i ett fåtal länder, och antalet barn som fötts är ännu litet.

Embryodiagnostik

Genetisk diagnostik av ett preimplantations-embryo används i samband med IVF/ICSI, då man vill undvika att barnet föds med en allvarlig ärftlig sjukdom. Förutsättningen för att metoden ska kunna användas är att man känner till det genetiska fel som orsakar sjukdomen. En eller två celler biopsieras från ett 8-celligt embryo och undersöks för den aktuella sjukdomsgenen. Ett friskt embryo kan senare överföras till livmodern. Embryodiagnostik användes även för att konstatera kromosomala avvikelser, t.ex om någondera partnern har en balanserad kromosomtranslokation (5).

Behandling med donerade könsceller

Hos uppskattningsvis 10 procent av alla par med ofrivillig barnlöshet beror fertilitetsstörningen på avsaknad av egna fungerande gameter. Dessa par behöver donerade könsceller. I Finland har man i samband med fertilitetsbehandling använt donerade spermier i över 20 års tid, donerade ägg sedan 1991 och donerade embryon sedan 1994. De flesta könscellsdonatorerna har varit anonyma för mottagarparet, medan vissa par har haft en egen känd donator. Från och med september 2007, när den nya lagen om assisterad befruktning trädde i kraft, skall personuppgifter på alla könscellsdonatorer finnas registrerade i ett donationsregister, som upprätthålls av Tillstånds- och tillsynsverket för social- och hälsovården (Valvira). Personer, som fötts med hjälp av donerade könsceller har vid 18 års ålder rätt att få reda på sitt biologiska ursprung. Förutsättningen för att en person ska kunna få denna information är dock att föräldrarna har berättat för barnet hur det har kommit till.

Äggdonation (oocyte donation, OD)

Behandlingen utvecklades ursprungligen på 1980-talet för att hjälpa kvinnor med ovarialinsufficiens av olika slag, dvs. patienter med idiopatisk ovarialsvikt, ovarialdysgenesi, bortopererade äggstockar på grund av endo-

metrios eller tumörer samt ovarialsvikt som en följd av kemoterapi eller strålbehandling. Snabbt blev behandlingen ett gott alternativ även i situationer där patienten hade äggstocksfunction kvar, men där responsen till en traditionell hormonstimulering av ovarierna var försvagad eller äggkvaliteten nedsatt. Äggdonation kan även användas i vissa situationer för att undvika någon allvarlig ärftlig sjukdom hos barnet.

De flesta äggdonatorer i Finland är friska, högst 35 år gamla kvinnor som genomgår en traditionell IVF-stimulering enbart i syfte att avstå från alla de uppsamlade äggen till en okänd mottagare. Då äggen plockats ut, befruktas de samma dag med mottagarens partners sperma. Före det har mottagarens endometrium preparerats med estrogen i 2–3 veckor. Behandling med naturligt mikrokristallint progesteron påbörjas vid tidpunkten för äggens fertilisering. Om graviditeten börjar, används hormonsubstitutionen (estrogen och progesteron) fram till 10–12 graviditetsveckan.

Chanserna till graviditet är mycket goda med äggdonation, eftersom man använder unga friska kvinnors äggceller (20). På Finska Befolkningsförbundets (Väestöliitto) fertilitetsklinik i Helsingfors var graviditetsprocenten 43 procent per embryoöverföring, medan 77 procent av alla överföringar var SET (21). Sannolikheten för graviditet är densamma oberoende av kvinnans ålder och indikation för behandlingen. Erfarenheterna med OD-behandling har därmed visat att orsaken till kvinnans sjunkande fertilitet med tilltagande ålder beror på åldrande i äggcellerna och inte i livmodern. Livmodern kan få att fungera långt över menopausen, om man preparerar den rätt med estrogen och progesteron. För närvarande är den äldsta moder som fött barn med hjälp av äggdonation en 70-årig kvinna från Indien. I Finland används metoden inte för att sköta postmenopausal kvinnor.

Behandling med donerad sperma och donerade embryon

Enligt Finlands lag om assisterad befruktning förutsätts att en spermadonator är minst 18 år och att han inte har någon sådan allvarlig ärftlig eller smittsam sjukdom som kan orsaka allvarlig skada hos mottagaren eller det planerade barnet. En donators sperma kan användas till att sköta högst fem infertila par. Sperman hålls frysförvarad i minst sex månader innan den tas i bruk, efter att kontrolltestning på infektionsproven gjorts. I Finland görs

årligen cirka 800 inseminationer med donerad sperma. Dessutom används donerad sperma vid 250–300 provrörsbefruktningar (4).

Ett par kan donera sina överblivna frysförvarande embryon att användas av ett annat par med fertilitetsproblem. Indikationen för behandling med donerade embryon är prematur ovarialsvikt i kombination med svår manlig infertilitet. De första åtta årens erfarenheter av embryodonation på Finska Befolkningsförbundets fertilitetsklirik visade att 28 procent av embryoöverföringarna ledde till graviditet (22). Antalet behandlingar med embryodonation ligger årligen mellan 50 och 80 i Finland (4).

Vilken är barnens hälsa?

Största delen av de barn, som föds med hjälp av assisterad befruktning är friska. De största hälsoriskerna är otvivelaktigt förknippade med flerbördsgraviditeter, som hos modern medför ökad risk för hypertension, preeklampsi, gestationsdiabetes, blödningar och obstetriska interventioner jämfört med enkelbördsgraviditeter (23). Tvillingar och trillingar har ansenligt ökad risk för prematuritet och låg födslovikt. Men även enkelbördsgraviditeter vid IVF har en lätt ökad risk för preeklampsi, för tidig födsel och tillväxtretardation hos barnet jämfört med spontana graviditeter. Risken för missbildningar hos nyfödda är cirka 3 procent efter spontana graviditeter och drygt 4–5 procent efter en IVF-graviditet (24). Forskningsresultat tyder på att de lätt ökade obstetriska och neonatala problemen primärt är förknippade med infertilitetens bakgrundsfaktorer och inte med själva IVF-tekniken. Hormonstimuleringens betydelse för den lätt ökade komplikationsrisken under IVF-graviditeten har dock inte med säkerhet kunnat uteslutas. Studier av den obstetriska och perinatala utgången efter överföring av frysförvarade embryon visar bättre eller lika bra resultat som vid användning av färskva embryon (25). Finska Befolkningsförbundets egen uppföljning av IVM-barnen visade normal neonatal utgång samt normal hälsa och utveckling vid två års ålder (26).

Uppföljningsstudierna av barn födda med donerade könsceller är få, barnen har varit unga och antalet undersökta barn också litet. Studier av äggdonationsfamiljer visar normal emotionell och psykisk utveckling hos barnen. Sammanfattningsvis kan sägas att avsaknaden av en genetisk länk mellan barnet och föräld-

rarna inte verkar ha någon negativ verkan på förhållandet mellan dessa parter eller på barnets psykiska välbefinnande (27).

Vart är vi på väg?

Trots den snabba utvecklingen inom assisterad befruktning finns ännu många utmaningar kvar. Hormonstimulering av äggstockarna kan leda till överstimuleringsyndrom, och på sistone har man allt mer tagit i användning milda stimuleringsprotokoll för att undvika biverkningar av medicineringen. Behandlingar med IVM är ett annat steg i samma riktning. En av behandlingarnas allra största risker är flerbördsgraviditeter, vilket kan undvikas genom överföring av ett embryo i sänder. Vi behöver dock mer exakt kunskap om vilka embryon som har den bästa kapaciteten att utvecklas, så att rätt embryo väljs för överföring. Än så länge baseras valet på embryonas morfologi. Aktiv forskning pågår för att med hjälp av metaboliska skillnader mellan embryona kunna hitta de embryon som har den bästa reproduktionspotentialen (28).

Metoderna att frysa embryon bör även ytterligare förbättras, och en ny snabb nedfrysningssmetod, vitrifikation, har redan tagits i bruk i några länder. Vitrifikation används speciellt för att frysa äggceller, vilket hittills har varit ineffektivt (29). Frysförvaring av äggceller är speciellt viktigt för att bevara fertiliteten hos kvinnor som genomgår cancerterapi. Ute i världen pågår även en intensiv forskning med frysförvaring och retransplantation av ovarialvävnad. De första fyra barnen har redan fötts efter återtransplantation av bitar av ovarialvävnad som tagits tillvara före cancerbehandling (30–32).

Slutkommentar

Behandling av barnlöshet är inte bara fråga om medicinska ingrepp och teknik i ett celllaboratorium. En stor del av barnlöshetsläkarens arbete består av att lyssna, stödja och sporra ett par i deras strävanden att få ett eget barn. Barnlöshet är en allvarlig kris, det har jämförts med den sorg man upplever efter att ha mist en nära anhörig. Processen upplevs ofta som stressig, och det psykiska stödet är speciellt viktigt när behandlingen misslyckas. Erfarenheterna kan leda till emotionell smärta och förlust av självkänsla, även för någon som senare lyckas bli förälder. En färsk finländsk doktorsavhandling visar dock att infertilitet

och barnlöshetsbehandling inte orsakade några negativa effekter på vare sig individens psykiska välbefinnande eller på parrelationen under graviditeten eller barnets första år (33). Till och med patienter med extrema erfarenheter av mångårig infertilitet och upprepade besvikelser på grund av misslyckade behandlingar verkade inte ha problem med att anpassa sig till föräldraskapet (33). Vid sidan av assisterad befruktning bör man även minnas andra goda alternativ att få en egen familj, såsom adoption och fosterföräldraskap.

Docent Viveca Söderström-Anttila
Väestöliitto kliniker Ab
Fredriksgatan 47
00100 Helsingfors
viveca.soderstrom-anttila@vaestoliitto.fi

Referenser

- Evers JL. Female subfertility. *Lancet* 2002; 9327:151–159.
- Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007; 22:1506–12.
- Tiitinen A. Lapsettomuus – laajeneva ongelma? *Duodecim* 2002; 118(5):493–494.
- Gissler M, Heimo A. Statistik över assisterad befruktning, Statistik över reproduktion 2008, 2009. THL Institutet för hälsa och välfärd.
- Aittomäki K, Bergh C, Hazekamp J, Nygren KG, Selbing A, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB: Genetics and assisted reproduction technology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:463–473.
- Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicenter trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999; 14:2762–9.
- Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for debate? *Hum Reprod* 2002; 17:1424–30.
- Nuojua-Huttunen S, Tuomivaara L, Juntunen K, Tomás C, Martikainen H. Comparison of fallopian tube sperm perfusion with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Fertil Steril* 1997; 67(5):939–942.
- Ahinko-Hakamaa K, Huhtala H, Tinkanen H. Success in intrauterine insemination: the role of etiology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(7):855–860.
- Hovatta O, Moilanen J, von Smitten K, Reima I. Testicular needle biopsy, open biopsy, epididymal aspiration and intracytoplasmic sperm injection in obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995; 10:2595–9.
- Vilksa S, Tiitinen A, Hydén-Granskog C, Hovatta O. Elective transfer of one embryo results in acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. *Hum Reprod* 1999; 14:2392–5.
- Tiitinen A, Halttunen M, Härkki P, Vuoristo P, Hydén-Granskog C. Elective single embryo transfer: the value of cryopreservation. *Hum Reprod* 2001; 16:1140–4.
- Staessen C, Janssenswillen C, van Den Abbeel E, Devroy P, van Steirteghem AC. Infertility: Avoidance of triplet pregnancies by elective transfer of two good quality embryos. *Hum Reprod* 1993; 8:1650–3.
- Gerris J, De Sutter P, De Neuborg D, Van Royen E, Vander Elst J, Mangelschots K *et al.* A real-life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two-embryo transfer in first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2004; 19:917–923.
- Veleva Z, Vilksa S, Hydén-Granskog C, Tiitinen A, Tapanainen JS, Martikainen H. Elective single embryo transfer in women aged 36–39 years. *Hum Reprod* 2006; 21:2098–102.
- Martikainen H, Tiitinen A, Tomás C, Tapanainen J, Orava M, Tuomivaara L, Vilksa S, Hydén-Granskog C, Hovatta O and the Finnish ET study group. One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomized study. *Hum Reprod* 2001; 16:1900–3.
- Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell A, Bergh C. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2004; 351:2392–402.
- van Moontfoort PA, Fiddelaers AAA, Janssen JM, Derhaag JG, Dirksen CD, Dunselman GAJ, Land JA, Geraedts PM, Evers JLH, Dumoulin JCM. In unselected patients, elective single embryo transfer prevents all multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2006; 21:338–343.
- Söderström-Anttila V, Mäkinen S, Tuuri T, Suikkari AM: Favourable pregnancy results with insemination of in vitro matured oocytes from unstimulated patients. *Hum Reprod* 2005; 20:1534–40.
- Cohen MA, Lindheim SR, Sauer MV. Donor age is paramount to success in oocyte donation. *Hum Reprod* 1999; 14(11):2755–8.
- Söderström-Anttila V, Vilksa S: Five years of single embryo transfer in anonymous and non-anonymous oocyte donation. *RBMOnline* 2007; 5:428–433.
- Söderström-Anttila V, Foudila T, Ripatti UR, Sieberg R. Embryo donation - outcome and attitudes among embryo donors and recipients. *Hum Reprod* 2001; 16:1120–8.
- Walker MC, Murphy KE, Pan S, Yang Q, Wen SW. Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *BJOG* 2004; 111:1294–6.
- Bonduelle M. Congenital anomalies after *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Assisted Reproductive Technologies – Quality and Safety*. Edited by Gerris J, Olivennes F, de Sutter P. Parthenon publishing group 2004, pp 229–245.
- Wennerholm U-B, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K, Hazekamp J, Nygren KG, Selbing A, Loft A. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes – a systematic review of outcome data. *Hum Reprod* 2009; Advance Access published May 20.
- Söderström-Anttila V, Salokorpi T, Pihlaja M, Serenius-Sirve S, Suikkari AM: Obstetric and perinatal outcome and preliminary results of development of children born after *in vitro* maturation of oocytes. *Hum Reprod* 2006; 21:1508–13.
- Golombok S, Murray C, Jadva V, Lycett E, MacCallum F, Rust J. Non-genetic and non-gestational parenthood: consequences for parent-child relationships and the psychological well-being of mothers, fathers and children at age 3. *Hum Reprod* 2006; 21:1918–24.
- Bromer JG, Sakkas D, Sell E. Metabolomic profiling of embryo culture media to predict IVF outcome. *Expert Review Obstet Gynecol* 2008; 3:441–447.
- Chian RC, Huang JYJ, Tan SL, Lucena E, Saa A, Rojas A, Castellón LAR, Amador MIG, Sarmiento JEM. Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes. *RBMOnline* 2008; 16:608–610.
- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martínez-Madrid B, van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364(9443):1405–10.
- Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, Schiff E, Dor J. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005; 353(3):318–21.
- Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, Schmidt KLT, Andersen AN, Ernst E. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008, published online on July 3.
- Repokari L. Transition to parenthood after assisted reproductive treatment: Follow-up study of singleton pregnancies. Academic dissertation. University of Helsinki 2008.