



Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst den 30 oktober 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.

Minskar möjligheten för en framgångsrik IVF-behandling med antal behandlingsförsök?

En del kvinnor har svårt att bli gravida på naturlig väg. Assisterad befruktning i form av IVF (in vitro-fertilisering eller provrörbefruktning) kan ge barnlösa kvinnor möjlighet att bli gravida. Vid IVF sammanförs ägg och spermier utanför kroppen och embryot förs sedan in i kvinnans livmoder. För dem som önskar genomgå en IVF-behandling i Sverige finns ett antal begränsningar, bland annat med hänsyn till hur många IVF-behandlingar man tidigare genomgått.

Fråga:

Hur påverkas sannolikheten för en framgångsrik IVF-behandling av antal behandlingsförsök?

Sammanfattning

Upplysningstjänsten har inte beaktat etiska aspekter.

Upplysningstjänsten har identifierat en systematisk översikt och två olika riktlinjer från NICE baserade på systematiska översikter i vilka man undersöker hur antal försök påverkar resultat av IVF-behandlingar.

Sammantaget drar författarna till studierna slutsatsen att sannolikheten för en framgångsrik behandling, på gruppnivå, minskar lite efter en misslyckad behandling. Därefter är sannolikheten för ett lyckat utfall relativt oförändrad upp till fjärde/femte försöket.



Bakgrund

Med stigande ålder är det svårare att bli gravid på naturlig väg. Det kan bero på flera orsaker, t ex att kvinnan inte har ägglossning eller att mannens spermier är av dålig kvalitet eller saknas helt. 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 spermier 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 intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI) och används huvudsakligen när barnlösheten beror på mannen. Metoden 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 (IVF)

En behandlingscykel i IVF består av flera olika delmoment, 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.

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 (www.ucr.uu.se/qivf/) [3]. Detta är ett kvalitetsregister som stöds av SKL och dit samtliga svenska IVF-kliniker rapporterar. Registret har 100 procents täckning.

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 kan 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 finns 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. Vidare har par som är ofrivilligt barnlösa möjlighet att få upp till tre försök med provrörsbefruktning under förutsättning att det kan anses medicinskt meningsfullt. Privata kliniker som erbjuder IVF-behandling behöver inte följa landstingens begränsningar.

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 efter IVF-behandling. Den helt dominerande 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 [5,6].

Den viktigaste faktorn som påverkar 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 [7].

Barn som blivit till med hjälp av IVF har ungefär dubbelt så stor risk för låg födelsevikt och att födas tidigt jämfört med barn födda efter spontan graviditet [8,9]. Det finns också en liten ökning av missbildningar hos barn som kommit till med hjälp av IVF [10]. Även kvinnan utsätter sig för viss ökad risk för graviditetskomplikationer såsom havandeskapsförgiftning, föreliggande moderkaka, moderkaksavlossning och blödningar vid IVF [11].

Generella begränsningar och modellering av data

När man jämför grupper som genomgår IVF i ett första försök med dem som genomgår ett andra, ett tredje försök osv, bör man vara medveten om att de inte är helt jämförbara. Det är fler par som genomgår en första behandlingscykel än det är par som genomgår en andra, tredje och så vidare. Dels ingår inte de par som haft ett lyckat utfall i det föregående försöket, dels väljer en del par att inte fortsätta av andra anledningar, t ex att man väljer att adoptera ett barn eller att man blir gravid på naturlig väg. Av dessa anledningar kan data för första påbörjade behandlingen basera sig på över 10 000 påbörjade försök, medan det kanske endast finns data från färre än 1000 par som genomgått fem eller fler IVF försök.

Flera av de primärstudier som refereras till nedan har med hjälp av stora datamängder skapat modeller för att förutsäga sannolikheten att lyckas med en IVF-



behandling. Dessa modeller tar hänsyn till en kombination av olika faktorer som var för sig påverkar utfallet. Detta kan vara både faktorer som gör att det är troligare med ett lyckat utfall (födelse), till exempel tidigare graviditet, men också sådant som gör att chanserna minskar, till exempel ökande ålder hos kvinnan. Med hjälp av dessa modeller kan man sedan beräkna sannolikheten för olika par att lyckas med en IVF-behandling, inte bara baserat på enbart en faktor (t ex ålder eller orsak till infertilitet) utan baserat på alla dessa faktorer ihop, för just detta par.

Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet ”Litteratursökning”) i databaserna PubMed, 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 skandinaviska språk i svaret. I sökningen återfanns även vissa studier över registerdata och dessa har också inkluderats. Etiska och politiska aspekter på IVF-behandling har inte hanterats.

Resultat

Med antal försök/behandlingscykler avses antal påbörjade behandlingscykler som inte resulterat i lyckat utfall. Olika studier har olika utfallsmått med avseende på en lyckad IVF-behandling. Med ett lyckat utfall i texten nedan avses minst ett levande fött barn om inte annat anges.

Upplysningstjänstens litteratursökning har totalt genererat 238 träffar. Vi har läst alla abstrakt och av dem bedömdes fem potentiellt vara relevanta. De har tagits fram och studerats i fulltext. Totalt ingår fem översikter/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.

Systematiska översikter

Översikten av Watt och medförfattare [12] (Tabell 1) från 2011 tar upp kvinnor som genomgår IVF eller IVF i kombination med ICSI med egna eller donerade ägg. Man utvärderar risker samt sannolikheten för kvinnorna att bli gravida med avseende på kvinnans ålder, mannens ålder eller behandlingscykel. I översikten inkluderas ett flertal studietyper; systematiska översikter, kohortstudier, fallserier, fall-kontrollstudier, tvärsnittsstudier samt registerdata. Majoriteten är retrospektiva (tillbakablickande) studier. De studier som ingår i översikten har kvalitetsgranskats och många av dessa studier har enligt författarna flera brister. Ett problem som man lyfter när de gäller utfall med avseende på antal behandlingscykler är att redovisning inte alltid är sammanknutet till identitet och att det därför kan vara svårt att sammanställa data. En annan begränsning är att även andra faktorer som påverkar



möjligheten till en framgångsrik behandling ändras mellan cykler. Det gäller faktorer som kvinnans ålder och hur länge paret varit ofrivilligt barnlösa. Författarna till översikten har gjort bedömningen att en metaanalys inte är lämplig att göra då primärstudierna är för olika och beskriver istället data. Man lyfter framförallt fram en registerstudie i texten av Stern och medarbetare [13]. I den studien redovisar man utfallet av 27 906 cykler för 14 265 individuella kvinnor. För dessa patienter så lyckades 30,4 procent (KI:29,6–31,1) av behandlingarna i cykel ett. Detta minskade något till 25,8 procent (KI:24,8–26,9) i cykel två, men behölls sedan på ungefär samma nivå (21–23 procent) upp till cykel åtta.

I de riktlinjer från NICE [14] (Tabell 1) från 2004 som har identifierats undersöker författarna flera utfallsmått som alla har att göra med fertilitet. Författarna presenterar en evidensnivå för de olika slutsatserna. Stycket 11.4 beskriver chansen hos kvinnor som genomgår IFV att bli gravida med avseende på antal behandlingscykler. Man gör ingen sammanställning av de redovisade studierna. Flera studier omnämns. Den med störst patientantal är en registerstudie av Templeton och medarbetare [15]. Studien baserar sig på alla IVF- cykler som utförts i Storbritannien mellan åren 1991–1994 (uppgifterna är hämtade från HFEA-² databasen). Vissa behandlingar, som ägg- eller spermiedonation samt användning av frysta embryon, utesluts från analysen. Totalt analyseras data från sammanlagt 36 961 behandlingscykler. Enligt denna studie ligger frekvensen av lyckade behandlingar på 14 procent (KI:13,5–14,5) vid första cykel och denna siffra minskar till 13 procent (KI:12,2–13,7) för andra försöket. För tredje och fjärde behandlingsförsöken ligger andel lyckade behandlingar på 11,4 procent (KI:10,4–12,5) respektive 11,5 procent (KI:10,1–13,2). Därefter minskar andelen lyckade behandlingar ytterligare till runt 9 procent för försök fem och sex. Man gör även en modell som väger samman olika faktorer för att kunna förutsäga chansen hos olika par att bli gravida.

Dessa riktlinjer håller på att uppdateras. Arbetet förväntas vara klart november 2012 och rapporten är för närvarande ute på remiss. Ett utkast finns tillgängligt på NICE hemsida [16]. I denna version av riktlinjerna ändrar man lite i slutsatsen jämfört med 2004 års version (Tabell 1). Här redovisas inga av de studier som ingick i 2004 års rapport. Man lyfter i stället fram två nyttillkomna studier [17,18]. Båda dessa studier använder registerdata för att göra modeller för vad som påverkar utfallet och i vilken storleksordning utfallet påverkas.

Studien av Nelson och Lawlor från 2011 baserar sig på alla IVF-cyklar som utförts i Storbritannien mellan åren 2003–2007 [18]. I analysen utesluter man vissa behandlingar, t ex cykler där man använder frysta embryon. Totalt ingår 144 018 behandlingscykler (uppgifterna är hämtade från HFEA- databasen) i analysen. Med hjälp av logistisk regression tar man fram en modell för att förutsäga sannolikheten för att ett par ska lyckas med en IVF-behandling med utgångspunkt på nio faktorer. Dessa faktorer inkluderar bland annat; ålder på modern, hur länge paret varit ofrivilligt barnlösa, orsak till infertilitet, antal tidigare misslyckade IVF-cyklar samt

¹ KI= 95% konfidensintervall

² HFEA= Human Fertilization and Embryology Authority



användande av egna eller donerade ägg. Enligt denna studie ligger frekvensen av lyckade behandlingar på 24 procent (KI:23,8-22,4) vid första cykel och denna siffra minskar till 19,3 procent (KI:18,5-20,2) för andra försöket. För tredje och fjärde behandlingsförsöken ligger andel lyckade behandlingar på 18,2 procent (KI:17,1-19,5) respektive 20,2 procent (KI:18,5-22,0). Därefter minskar andelen lyckade behandlingar ytterligare till 13,9 procent (KI:11,9-16,1) för försök fem.

Studien av Roberts och medarbetare från 2010 baserar sig också på data från HFEA-databasen³ från åren 2000-2005 [17]. Totalt finns data för 232 990 behandlingscykler och av dem används 172 189 i modellen. Man exkluderade cykler av olika anledningar, bland annat om de använde donerade ägg eller frysta/tinade embryon. Även i denna studie så skapas en modell för att kunna förutsäga utfallet av IVF-behandling utifrån ett antal faktorer. Faktorer som ingår är bland annat; ålder på modern, hur länge paret varit ofrivilligt barnlösa, orsak till infertilitet, antal tidigare misslyckade IVF- cykler, antal skapade embryon, tidigare graviditet samt antalet införda embryon. I denna studie anges endast den relativa minskningen i andelen lyckade behandlingscykler. Enligt modellen minskar chansen till ett lyckat utfall något mellan första och andra cykeln. Därefter håller sig dock chansen till lyckat utfall på ungefär oförändrad nivå i upp till och med femte cykeln.

Tabell 1. Systematiska översikter/ rapporter från NICE

Inkluderande studier	Population	Utfallsmått
Watt et al (2011) Australien [12]		
Registerstudier/kohort: 5	Kvinnor som genomgår IVF	Effekt Levande födda barn Graviditet Risk Ovariell överstimulering
Författarnas slutsatser: "This review has been unable to identify an explicit age or cycle rank cut-point that could be definitively employed by policy makers to justify a reduction or increase in funding"		
NICE (2004) Storbritannien, Kapitel 11.4 [14]		
Registerstudier/kohort:6 Registerdata från Oxford fertility unit	Kvinnor som genomgår IVF	Effekt Levande födda barn Graviditet
Författarnas slutsatser: "Couples should be informed that the chance of a live birth following in vitro fertilisation treatment is consistent for the first three cycles of treatment, but that the effectiveness after three cycles is less certain."		
NICE (2012) Storbritannien, Kapitel 13.2 [16]		
Registertudier:2	Kvinnor som genomgår IVF	Effekt Levande födda barn

³ En separat modell görs även på 23582 behandlingscykler som samlats in från fem privata kliniker



Inkluderande studier	Population	Utfallsmått
		Graviditet
Författarnas slutsatser:		
"Inform people that the overall chance of a live birth following IVF treatment falls as the number of unsuccessful cycles increases."		

Övriga översiktsstudier/ hälsoekonomiska studier

Vi har också identifierat en systematisk översikt i vilken man studerar så kallade "poor responders" med avseende på bland annat antal behandlingscykler [19]. Detta är enbart en undergrupp av de kvinnor som behöver IVF-behandling och översikten redovisas därför inte närmare.

Vidare har vi funnit en kostnadsanalys från Australien och Nya Zeeland från 2010 [20]. Resultaten baserar sig på registerdata från AIHW National Perinatal Statistics Unit. De uppskattar utfall och kostnader för IVF-behandling med avseende på kvinnans ålder och antal påbörjade behandlingscykler.

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Christel Hellberg, Jessica Dagerhamn och Jan Liliemark vid SBU.

Litteratursökning

PubMed via NLM 2 okt 2012		
Number of IVF treatments		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	("Reproductive Techniques, Assisted"[Mesh]) OR "Fertilization in Vitro"[Mesh]	48578
2.	(((((Assisted AND Reproductive AND (Technique* OR Technolog*))[Title/Abstract]) OR "In Vitro" AND Fertilization[Title/Abstract]) OR Injection AND Intracytoplasmic AND Sperm[Title/Abstract]) OR ICSI[Title/Abstract]) OR IVF[Title/Abstract]) OR ART[Title/Abstract]	58232
3.	1 OR 2	91005
Intervention:		
4.	(((((("Previous IVF treatment"[Title/Abstract]) OR "treatment cycles"[Title/Abstract]) OR "Previous treatment"[Title/Abstract]) OR "Subsequent cycles"[Title/Abstract]) OR "Number of cycle"[Title/Abstract]) OR "Consecutive cycles"[Title/Abstract]) OR "Cycle rank"[Title/Abstract]) OR attempts[Title/Abstract]	83150
Combined sets		



PubMed via NLM 2 okt 2012		
Number of IVF treatments		
5.	3 AND 4	2445
Study types:		
6.	systematic [sb]	186262
Final	5 AND 6	80

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy; [MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy; ; Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews; * = Truncation; “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane 2 okt 2012		
Number of IVF treatments		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	MeSH descriptor: [Reproductive Techniques, Assisted] explode all trees	2572
2.	Assisted and Reproductive and (Technique* or Technolog*):ti,ab,kw OR "In Vitro" and Fertilization:ti,ab,kw or Injection and Intracytoplasmic and Sperm:ti,ab,kw or ICSI:ti,ab,kw or IVF:ti,ab,kw or ART:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4523
3.	1 OR 2	5161
Intervention:		
4.	"Previous IVF treatment":ti,ab,kw or "treatment cycles":ti,ab,kw or "Previous treatment":ti,ab,kw or "Subsequent cycles":ti,ab,kw or "Number of cycle":ti,ab,kw or "Consecutive cycles":ti,ab,kw or "Cycle rank":ti,ab,kw or attempts:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29139
Final	3 AND 4	1457 CDSR: 67 DARE: 7 HTA:2 EED:6

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy; ti,ab,kw = Title, abstract or keyword; * = Truncation; “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
HTA = Health Technology Assessments
EED = Economic Evaluations



CRD 2 okt 2012		
Number of IVF treatments		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	MeSH DESCRIPTOR Reproductive Techniques, Assisted EXPLODE ALL TREES	295
2.	(Assisted and Reproductive and (Technique* or Technolog*)) OR ("In Vitro" and Fertilization) OR (Injection and Intracytoplasmic and Sperm) OR (ART) OR (IVF) OR (ICSI))	711
3.	1 OR 2	761
Intervention:		
4.	("previous IVF treatment") OR ("treatment cycles") OR ("Previous treatment") OR ("Subsequent cycles") OR ("Number of cycle") OR ("Consecutive cycles") OR ("Cycle rank") OR (attempts))	4006
Final	3 AND 4	109

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy; * = Truncation; “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Referenser

1. Nilsson C, Vårdguiden. Ofrivillig barnlöshet. <http://www.varldguiden.se/Tema/Gravid/Svart-att-fa-barn/Ofrivillig-barnloshet/2011>;
2. Socialstyrelsen. Assisterad befruktning 2005. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2008/2008-42-3> 2008;
3. Nationellt kvalitetsregister för assisterad befruktning, <http://www.ucr.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. 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.
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. 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.
8. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: A meta-analysis. Obstetrics and Gynecology 2004;103:551-63.
9. 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;27:449-59.



10. 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;20:328-38.
11. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Otterblad Olausson P, Wennerholm UB. In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2005;112:1529-35.
12. 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;102:200-13.
13. Stern JE, Brown MB, Luke B, Wantman E, Lederman A, Missmer SA, Hornstein MD. Calculating cumulative live-birth rates from linked cycles of assisted reproductive technology (ART): data from the Massachusetts SART CORS. *Fertil Steril* 2010;94:1334-40.
14. National Institute for Clinical E. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004.
15. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996;348:1402-6.
16. 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.
17. Roberts S, McGowan L, Hirst W, Brison D, Vail A, Lieberman B. Towards single embryo transfer? Modelling clinical outcomes of potential treatment choices using multiple data sources: predictive models and patient perspectives. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2010;14:1-237.
18. Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles. *PLoS Med* 2011;8:e1000386.
19. 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.
20. 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: editor.^editors. *Human Reproduction*. ed.; 2010. p 924-31.