

Flerbörd största kända risken med in vitro-fertilisation

En översikt av relevant litteratur inom området

Medicinsk behandling av ofrivillig barnlöshet har genomgått en snabb utveckling och framför allt har in vitro-fertilisation (IVF) blivit en dominerande metod när orsaken till barnlösheten finns hos kvinnan. Under senare år har även IVF i kombination med ICSI (intracytoplasmatisk spermieinjektion) blivit en viktig metod att behandla barnlöshet när orsaken är att mannen har för få eller defekta spermier.

Det första barnet som kom till med hjälp av IVF föddes 1978 i Storbritannien. I Sverige föddes det första barnet i Göteborg 1982. Idag föds årligen cirka 2 000 barn efter en graviditet som startats med hjälp av IVF. Det motsvarar ungefär två procent av alla födda barn. Motsvarande siffra för hela världen uppskattas till 50 000 barn.

Trots det stora antalet barn som föds efter behandling med IVF är metodens konsekvenser för barnet ofullständigt kartlagda. Sedan flera år finns en samarbetsgrupp, bestående av representanter för Svensk förening för obstetrik och gynekologi, Svenska barnläkarföreningen samt Socialstyrelsen, med uppgift att granska och utvärdera IVF-verksamhetens konsekvenser för barn på kort och lång sikt. Arbetsgruppens första rapport som omfattade alla barn födda i Sverige efter behandling med IVF under åren 1982–1995 publicerades 1998 (SoS-rapport 1998:7). På uppdrag av Socialstyrelsen har SBU genomfört en kritisk granskning, värdering och sammanställning av den vetenskapliga litteraturen inom detta område med syfte att värdera IVF-verksamhetens effekter med avseende på förlossningsutfall,

Författare

MARC BYGDEMAN

professor emeritus, kvinnokliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm, medlem i projektgruppen bakom SBU-rapporten.

Projektgruppen i övrigt har bestått av Gisela Dahlquist (ordförande), Torbjörn Bergh, Karin Stjernqvist, Bo Strömberg, Helena Dahlgren, Bengt Brorsson och Viveka Alton Lundberg.

handikapp, kromosomala avvikelser, missbildningar och beteenderubbningar hos barnen på kort och lång sikt. Rapporten har nu publicerats (SBU-rapport nr 147, Barn födda efter konstgjord befruktning, IVF).

Den vetenskapliga litteraturen som behandlar IVF är omfattande. Den stora majoriteten artiklar behandlar förlossningsutfallet och barnets hälsa i nyföddhetsperioden, medan underlaget för att bedöma långtidseffekterna med avseende på neurologiska skador eller handikapp, missbildningar, kognitiv utveckling och beteendevikelser fortfarande är otillräckliga trots att metoden använts i 20 år. Många studier uppfyller inte kraven på tillräcklig storlek, jämförbara kontrollgrupper, acceptabelt bortfall, validerade undersökningsmetoder och tillräcklig uppfyllningstid. Med dessa urvalskriterier kom SBUs litteraturutvärdering att omfatta 57 artiklar.

Fyrtio procent av alla barn födda efter IVF är tvillingar

De utfallsmått som bedömdes relevanta att utvärdera var frekvensen av flerbörd, födelsevikt, prematuritet, grav asfyxi, barn döda inom en vecka, inom en månad eller inom ett år samt behovet av neonatalvård.

Det har sedan IVF-metoden började tillämpas varit välkänt att den är förenad med en hög frekvens av flerbörd, beroende på rutinen att återföra flera befruktade ägg. Orsaken är att behandlingsresultatet, åtminstone hittills, dvs antalet graviditeter och förlossningar, är direkt relaterat till antalet återförda ägg. I Skandinavien där man under senare år begränsat antalet återförda befruktade ägg till två, i undantagsfall tre, är trillingbörd mycket ovanligt och andelen tvillingförlossningar begränsad till drygt 20 procent. Det betyder dock att 40 procent av alla barn födda efter IVF är tvillingar.

Av litteraturgenomgången framgår att IVF-behandling också ger en klar ökning av lågviktiga och för tidigt födda barn och att en större andel barn än normalt är små för sin ålder (SGA-barn, small for gestational age). Detta medför en ökad perinatal morbiditet och morta-

Sammanfattat

- SBU (Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik) har på uppdrag av Socialstyrelsen genomfört en litteraturstudie avseende effekter av IVF.
- Särskilt intresse har ägnats arbeten om IVF-verksamhetens effekter med avseende på förlossningsutfall, handikapp, kromosomala avvikelser, missbildningar och beteenderubbningar hos barnen på kort och lång sikt.
- SBUs genomgång visar bl a att huvudorsaken till de problem för barnen som IVF-behandlingen ger upphov till är den höga frekvensen av flerbörd. Även om långtidsuppföljningar saknas talar de befintliga studierna inte för ökade risker av IVF-tekniken i sig.
- För ICSI (intracytoplasmatisk spermieinjektion) samt för barn födda efter återförande av frysta embryon är antalet födda barn ännu för litet för några säkra slutsatser, men några skillnader i jämförelse med konventionell IVF har hittills inte rapporterats.
- Hela SBUs litteraturstudie har nu publicerats; »SBU-rapport nr 147, Barn födda efter konstgjord befruktning, IVF».

litet. I huvudsak betingas dessa problem av den stora andelen flerbörder. Även vid singelbörd föreligger dock en ökad andel för tidigt födda barn. En del av förklaringen är att IVF-mödrarna skiljer sig från »normalmammor» på flera punkter. De är genomsnittligt äldre, har färre barn samt har haft en längre period av barnlöshet före graviditeten. I den stora svenska registerstudien kunde

dock inte hela riskökningen för prematuritet och mycket låg födelsevikt vid enkelbörd förklaras av faktorer hos modern. När man jämförde IVF-tvillingar med andra tvillingar fanns ingen skillnad beträffande graviditetens längd, födelsevikt eller mortalitet. För barn födda i enkelbörd fann man i den svenska studien en marginellt ökad dödlighet och, oväntat, en något lägre perinatal mortalitet när man tagit hänsyn till födelsevikten.

Slutsatsen utifrån litteraturutvärderingen blir att konventionell IVF-behandling i sig inte är förenad med några stora risker för skador på de nyfödda barnen. För övriga IVF-tekniker som ICSI samt barn födda efter återförande av frysta och upptinade embryon är antalet födda barn i tillgängliga undersökningar ännu för litet för att kunna ligga till grund för några säkra slutsatser. Dock har man hittills inte kunnat påvisa någon skillnad i graviditetsutfallet jämfört med graviditeter efter konventionell IVF-behandling.

Behovet av neonatalvård har överlag varit större för IVF-barn än för barn som tillkommit efter spontana graviditeter. Även dessa skillnader kan i huvudsak förklaras av den stora andelen flerbörder samt skillnader mellan mödrarna. Dock innebär det relativt stora antalet barn födda efter IVF och den stora andelen flerbörder ett starkt ökat behov av neonatal sjukhusvård och intensivvård vilket kräver en påtaglig ökning av neonatalvårdens kapacitet.

Mer känt om missbildningar än om t ex neurologiska skador

Inom detta område har man i utvärderingen inriktat sig på förekomsten av neurologiska funktionshinder, missbildningar, kromosomala avvikelser samt tillväxtparametrar som vikt och längd och utvecklingen av huvudomfånget hos barn som fötts efter IVF.

I de granskade artiklarna är dokumentationen avseende den totala effekten av IVF-verksamheten med avseende på neurologiska skador eller handikapp hos barn alltför begränsad för att man skall kunna dra några säkra slutsatser. Sådana studier är fortfarande så gott som obefintliga. Eftersom frekvensen flerbörder och prematura barn är förhöjd skulle man förvänta sig att finna en ökning av sådana skador, t ex CP-skador, epilepsi, hydrocefalus, synskador eller växlande grad av utvecklingsstörning hos barn födda efter IVF-behandling. Ett sådant samband kunde dock inte dokumenteras då uppföljningstiderna i de gjorda undersökningarna varit för korta och materialen för små. Här krävs prospektiva studier med lång uppföljningstid och med tillräckligt stora material. Dock talar de befintliga studi-

erna inte för ökade risker av IVF-tekniken i sig.

Ett större intresse har ägnats frågan om huruvida behandling med IVF kan innebära en ökad risk för missbildningar. I den svenska registerstudien liksom i flera andra studier ser man en signifikant ökad frekvens av någon form av missbildning (5,4 procent) jämfört med samtliga födda barn (3,9 procent). Huruvida denna ökning beror på IVF-behandlingen i sig eller maternella riskfaktorer kopplade till infertiliteten eller den ökade flerbördsfrekvensen är oklart. Eftersom den totala riskökningen omfattar flera mycket olika missbildningstyper är det sannolikt att flera faktorer är förklaringen. Vissa missbildningar förekom signifikant oftare efter IVF-behandlingen såsom neuralrörstdefekter, hydrocefalus och missbildningar i mag-tarmkanalen. I andra studier har också en ökad frekvens av läpp-käk-gomspalt rapporterats. När det gäller specifika missbildningar som dessa är risken större att en enskild faktor t ex inom IVF-tekniken kan vara orsaken. I absoluta tal är det dock fråga om små skillnader och även om de är statistiskt signifikanta innebär det en stor osäkerhet vid bedömningen. Konventionell IVF-behandling synes inte vara förenad med en ökad frekvens av kromosomavvikelser. Vid ICSI, där manlig infertilitet är huvudindikationen för behandlingen, ser man dock en överrepresentation av från fadern överförda kromosomavvikelser.

Ännu oklart hur det går för barnen på längre sikt

En viktig men tyvärr hittills närmast negligerad frågeställning är hur IVF-behandlingen påverkar barnets utveckling. Att det finns ett klart samband mellan prematuritet, dvs antalet graviditetsveckor vid födelsen, och utvecklingsnivå är klart visat. Vilken betydelse den sociala situationen med äldre föräldrar och färre syskon har vet vi inte. Inte heller hur föräldrarnas barnlöshetsproblematik och den såväl fysiskt som psykiskt påfrestande IVF-behandlingen påverkar relationen till barnet. De utfallsmått som värderas är kognitiv utveckling, som mäts i intelligenskvot genom olika begåvningsstest, och beteendevikelser, där man använder neuropsykologiska test och/eller standardiserade frågeformulär och intervjuer där föräldrar och/eller lärare får besvara frågor rörande förekomsten och svårighetsgraden av ett visst beteende. Diagnostik av en svag kognitiv avvikelse och uppmärksamhets- och koncentrationsstörningar sker som regel i förskoleåldern, men för att få en fullständig bild av barnets situation bör man följa det till ca tio års ålder. Vid genomgång

av befintlig litteratur finner man egentligen endast fyra arbeten som i tillräcklig grad uppfyller kraven vad avser kognitiv utveckling och två som behandlar beteendevikelser för att kunna användas vid en utvärdering, men även i dessa är t ex uppföljningstiden alltför kort eller bortfallet för stort för att tillåta säkra slutsatser. Den angelägna frågan om hur det går för barn födda efter IVF-behandling på längre sikt, när de möter samhällets förväntningar på inläring och social samvaro i förskola och skola kan inte besvaras utifrån de studier som nu finns.

Dock visar de studier som blivit föremål för utvärdering inte några avvikelser i barnets utveckling i jämförelse med matchade kontrollgrupper eller jämfört med oselektade populationsmaterial. Inte heller vad gäller beteende hos barn födda efter IVF finner man några avvikelser i jämförelse med matchade kontrollgrupper eller oselektat populationsmaterial, vare sig vid föräldra- eller lärarskattningar.

Återför bara ett ägg!

Sammanfattningsvis konstateras i rapporten att möjligheten till behandling med IVF innebär en stor vinst för de barnlösa paren oberoende av om orsaken till barnlösheten finns hos kvinnan eller mannen. Litteraturgenomgången visar att det finns goda studier som beskriver korttidseffekter för barnen, dvs neonatal morbiditet och mortalitet, men att litteratur som belyser såväl fysiska som psykiska handikapp förekommer sparsamt och har lågt vetenskapligt bevisvärde, bl a på grund av för små material och för korta uppföljningsperioder. Det är ett ansvar för professionen inom såväl obstetrik-gynekologi som pediatrik och barnpsykiatri att belysa dessa eventuella långtidseffekter på barnen. Förhoppningsvis kan den arbetsgrupp som bearbetar dessa frågeställningar så småningom ge oss den saknade kunskapen.

Eftersom tillgängliga data talar för att det inte är IVF-behandlingen i sig som skapar problem utan den höga frekvensen av flerbörd bör målet för IVF-verksamheten i framtiden vara att i så hög grad som möjligt endast återföra ett ägg åt gången. •