

Inga Berg, byrådirektör, Socialstyrelsen

Orvar Finnström, docent, överläkare, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
(orvar.finnstrom@lio.se)

KG Nygren, docent, IVF-gruppen, Sophiahemmet, Stockholm; samtliga för arbetsgruppen för nationell utvärdering av in vitro fertilisering (IVF)

Barn födda efter in vitro-fertilisering i Sverige 1982–1997

Små, men signifikanta, överrisker för provrørsbarnen

■ Antalet barn som föds efter så kallad provrörsbefruktning, in vitro-fertilisering (IVF), har successivt ökat i Sverige allt sedan det första barnet föddes år 1982. För närvarande föds cirka 2 000 barn per år i Sverige efter IVF, vilket utgör drygt 2 procent av antalet födda.

Det har länge varit känt att IVF varit behäftad med en stor andel för tidiga födselar, främst på grund av en mycket stor andel flerbörder. Detta beror på att mer än ett befruktat ägg i regel återförts till kvinnan. Följaktligen har man också i vissa studier kunnat notera en ökad barnadödlighet i samband med förlossning och nyföddhetsperiod. En ökning av antalet medfödda missbildningar har ibland rapporterats. En del oklarheter har således rått vad gäller korttidsresultaten. Men det har också funnits en oro för icke önskade konsekvenser för barn födda efter IVF på lång sikt, vilket hittills varit mycket lite belyst i den internationella vetenskapliga litteraturen, vilket framgått av en granskning som gjorts av SBU (se nedan).

Okklarheter beträffande effekterna av IVF på barnen var huvudskälet till att Socialstyrelsen, Svenska barnläkarföreningen och Svensk förening för obstetrik och gynekologi 1996 startade ett omfattande trepartssamarbete för att belysa IVF-verksamheten och dess konsekvenser för barnen. Sverige har unika förutsättningar att genomföra en sådan utvärdering med hjälp av de hälso- och sjukdomsregister som förs av Socialstyrelsen.

Huvudfrågeställningen har varit eventuella riskökningar för barn tillkomna efter in vitro-fertilisering, vad gäller: andelen flerbörder; andelen förtidsbörder och den perinatale dödligheten; missbildning och cancer; neurologiska funktionshinder; intelligensutveckling och social anpassning.

En ytterligare frågeställning har gällt organisationsformer och tillgänglighet.

Arbetet har resulterat i ett antal rapporter från Socialstyrelsen. Dessa rapporter behandlar förlossningar och barn efter IVF, huvudsakligen perinatale data [1, 2], organisation, regler och kostnader [3], neurologiska funktionshinder [4] samt utveckling och social anpassning (under utarbetande). En litteraturgenomgång har gjorts i samarbete med SBU [5].

SAMMANFATTAT

En omfattande utvärdering av in vitro-fertilisering (IVF) i Sverige har gjorts av Socialstyrelsen, Svenska barnläkarföreningen och Svensk förening för obstetrik och gynekologi.

IVF har ökat kraftigt; drygt 2 procent av alla nyfödda barn i Sverige tillkommer nu genom IVF.

Huvudmännen har mycket olika syn på IVF-verksamheten, vilket visar sig i varierande ersättningsregler.

Flerbörd, framför allt av tvillingar, var betydligt vanligare vid IVF än vid spontan graviditet beroende på att som regel mer än ett ägg återförts. Tvillingförlossningarna utgjorde 26 procent och trillingfödselarna 2 procent.

IVF-barnen föddes ofta för tidigt, 28 procent jämfört med 6 procent för samtliga födda. Den perinatale dödligheten var 1,9 respektive 1,1 procent. Den totala missbildningsfrekvensen var 5,5 respektive 3,9 procent.

Sannolikheten för att vara inskriven vid någon landets habiliteringsenheter var ökad, 70 procent jämfört med kontroller, och risken för cerebral pares var nära fyrfaldig (5,5 respektive 1,5 per tusen).

Samtliga IVF-barns kognitiva/intelligensutveckling låg inom normalvariationen för åldern, men något fler IVF-barn än jämnåriga hade en svag kognitiv utveckling, IQ 70–85 i skolåldern. De hade inte mer beteendeproblem än andra barn och självskattningen var god.

Överriskerna för IVF-barnen kan till stor del förklaras av den stora andelen flerbörder. Högre mödraålder och infertilitetsproblem bidrar sannolikt till de ökade riskerna.

Tabell I. Antal barn födda efter in vitro-fertilisering och totalantalet födda barn uppdelade i grupper efter graviditetslängd och födelsevikt samt perinatal dödlighet, år 1982–1995.

Utfall	Antal födda efter IVF	Andel av alla IVF-barn, procent	Andel av alla födda barn (1 689 581), procent
<32 veckor	528	5,8	1,2
32–36 veckor	1 982	21,8	4,9
37+ veckor	6 577	72,2	94,0
<1 500 gram	562	6,2	0,8
1 500–2 499 gram	1 810	19,9	3,8
Döda barn	162	1,8	1,1
Överlevande barn	8 949	98,2	98,9
Totalt	9 011	100	0,5

Tre vetenskapliga rapporter har publicerats eller insänts för publicering [6, 7, opubl data].

Nedan presenteras material och de metoder som ligger bakom utvärderingsrapporterna. En presentation ges av de viktigaste resultaten i de enskilda delrapporterna, och följs av arbetsgruppens sammanfattande bedömningar.

II Material och metoder

Utvärderingen baserar sig huvudsakligen på de IVF-graviditeter som resulterat i barn under åren 1982–1995, vissa resultat baserar sig också på födslar 1996–1997. Materialet utgörs således dels av de 5 856 barn som föddes efter 4 517 IVF-förlossningar under åren 1982–1995 [1], men när det gäller perinatale data också på en komplettering med uppgifter om barn födda 1996–1997, 3 179 barn och 2 629 förlossningar [2]. Sammanlagt utgörs materialet av 9 111 barn födda efter IVF.

Basen för rapporterna är till stor del de register som förs vid Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen: medicinskt födelseregister som innehåller uppgifter om graviditets- och förlossningsutfallet i Sverige, missbildningsregistret och cancerregistret. Uppgifter om IVF-behandlingar och IVF-graviditeter har inhämtats från de enskilda IVF-klinikerna. Uppgifter om eventuella neurologiska skador hos IVF-barn har erhållits från landets habiliteringsavdelningar. Data rörande synskador har erhållits från synskaderegistret i Lund. En långtidsuppföljning av IVF-barn som var minst 8 år har gjorts på en separat grupp barn bosatta i södra sjukvårdsregionen.

De resultat som redovisas, framför allt när det gäller organisatoriska frågor, baserar sig på enkäter till huvudmännen.

Datainspektionen har gett sitt tillstånd till samkörning mellan olika register. Data angående enskilda barn har behandlats i avidentifierad form.

II Resultat

Provrörsbefruktning i Sverige

En delstudie gjordes för att belysa IVF-verksamheten i Sverige avseende omfattning, karaktär och resultat, och baserar sig på enkäter till huvudmännen 1997 [3]. Det fanns vid undersökningstillfället nio offentligt och sex privat drivna kliniker som alla omfattas av samma lagar och regler som styr verksamheten. Vid tidpunkten för enkätens besvarande ingick inte behandling för ofrivillig barnlöshet i det offentliga åtagandet i fyra län (Södermland, Jämtland, Västerbotten och Gotland). Av de cirka 5 000 par som årligen fick behandling med IVF för barnlöshet omfattades cirka hälften i någon grad av offentligt åtagande, det vill säga huvudmannen stod för hela eller delar av kostnaden.

Hur mycket paren fick betala själva berodde på var i lan-

det man bodde, eftersom huvudmännen hade olika regler. Vissa huvudmän avsatte inga resurser alls för IVF-behandling, medan andra kunde betala upp till tre försök. Det förelåg också stora olikheter mellan sjukvårdshuvudmännens riktlinjer vad gäller övre åldersgräns såväl för kvinnan som för mannen, hur länge paren skulle ha varit barnlösa och om de fick ha gemensamma barn eller barn från tidigare relationer.

Sammantaget visade enkätstudien att tillgänglighet, organisation och ekonomiska förhållanden varierade över landet. För de enskilda paren spelade det, och spelar fortfarande, stor roll var i landet man bor vad gäller möjligheten att få IVF-behandling utförd i offentlig regi.

Förlossningar och barn födda efter provrörsbefruktning

I denna retrospektiva analys jämfördes barn födda efter IVF med totalantalet förlossningar/födda barn under motsvarande tid [1, 6]. Barn tillkomna efter IVF-behandling föddes betydligt oftare som tvillingar (37 procent) eller trillingar/fyrtingar (7 procent).

En viss minskning i antalet tvillingfödslar skedde under den aktuella tiden. Antalet trillingbörder minskade markant.

Antalet barn födda efter IVF ökade starkt under undersökningsperioden. Flertalet IVF-barn hade under den första perioden tillkommit efter konventionell IVF-teknik, det vill säga ägg och spermier sammanförs utanför kroppen. I ett begränsat antal fall, 7,2 procent av förlossningarna, hade så kallad ICSI-behandling utförts, vilket under den andra perioden, 1996–1997, ökade till 38,5 procent. Denna typ av behandling utförs huvudsakligen på grund av manlig infertilitet och innebär att en enstaka spermie injiceras i ägget.

Förtidsbörd och perinatal dödlighet

Betydligt större andel IVF-barn föddes för tidigt, se Tabell I. Således föddes 27,6 procent, jämfört med 6,1 procent i totalpopulationen, före 37:e veckan och 5,8 procent, jämfört med 1,2 procent i totalpopulationen, före 32:a veckan. 6,2 procent, jämfört med 0,8 procent i totalpopulationen, hade en födelsevikt under 1 500 gram. Den stora andelen förtidsfödslar förklaras huvudsakligen, men inte helt, av andelen flerbörder. Cirka 75 procent av födslarna före vecka 32 kan förklaras av flerbörderna.

Dödligheten före och under första veckan efter förlossningen (perinatal dödlighet) var högre i IVF-gruppen: 1,9 procent jämfört med 1,1 procent för samtliga födda. Den ökade dödligheten berodde huvudsakligen på att fler IVF-barn var för tidigt födda, de flesta av dessa var tvillingar. Mellan IVF-tvillingar och andra tvillingar fanns dock ingen skillnad. Om endast enkelbörder jämfördes fanns en lätt ökad dödlig-

Annons

Annons



Annons

Annons

het för IVF-barnen, vilket förklaras med en större andel för tidiga födselar.

Missbildningar och maligniteter

Andelen missbildningar sammantaget var signifikant större i IVF-gruppen: 5,5 procent jämfört med 3,9 procent. Andelen allvarliga missbildningar var liten, men det förelåg en statistiskt säkerställd ökning bland IVF-barnen av slutningsdefekter i skalle och ryggrad, så kallade neuralrördefekter, 11 fall mot förväntat 4, samt av hinder i tarmkanalen, 16 fall mot förväntat 7.

En skillnad sågs för barnen födda 1996–1997 [2]. Antalet ICSI-behandlingar hade ökat markant, och det förelåg nu en måttlig men signifikant ökning av antalet barn med hypospadi (felaktigt mynnande urinrör hos pojkar), vilket anses vara relaterat till manlig infertilitet [7].

När det gäller cancersjukdomar fanns ingen skillnad mellan IVF-barn och övriga. De fyra fall som sågs stämmer med förväntat antal.

Sammantaget framkom i dessa två undersökningar inga tecken på att behandlingsmetoden i sig, det vill säga IVF-tekniken, skulle innebära någon ökad risk för barnen. Viktigaste förklaringen till noterade skillnader är den stora andelen flerbörder, men andra är faktorer hos mödrarna, som högre ålder och infertiliteten i sig, kan vara bidragande orsaker.

Neurologiska funktionshinder

Denna delrapport [4] baserar sig på barnen födda 1982–1995, och när uppgifterna samlades in varierade barnens ålder från 18 månader till 12 år. För varje IVF-barn utvaldes slumpmässigt två kontrollbarn av samma kön och födda samma år och på samma sjukhus som respektive IVF-barn. För varje IVF-tvilling utvaldes dessutom två kontrolltvillingar födda samma år som IVF-tvillingarna. En förfrågan utgick till alla landets barn- och ungdomshabiliteringsenheter om barnen, oberoende av om de var IVF- eller kontrollbarn, var kända vid enheten och i så fall under vilken eller vilka diagnoser. Barn med svåra synskador identifierades genom synskaderegistret i Lund.

Sannolikheten för att ett IVF-barn skulle vara föremål för utredning eller behandling vid någon av habiliteringsenheterna var högre än för kontrollbarnen, 1,8 procent respektive 1,1 procent. För tvillingar var sannolikheten 2,2 procent. Fyra gånger fler IVF-barn än kontrollbarn (5,5 respektive 1,5 per tusen) hade fått diagnosen cerebral pares. Av IVF-barnen hade 3,7/1 000 av dem födda i enkelbörd och 7,3/1 000 av tvillingarna cerebral pares. Misstänkt utvecklingsförsening var också fyra gånger vanligare bland IVF-barnen. Samtliga riskökningar var statistiskt signifikanta. Synskador fanns dubbelt så ofta bland IVF-barnen, denna skillnad var dock inte signifikant. När tvillingar jämfördes med varandra förelåg ingen skillnad när det gäller antalet barn kända vid habiliteringsenheterna som hade cerebral pares eller misstänkt utvecklingsförsening.

För andra diagnoser än cerebral pares respektive misstänkt utvecklingsförsening sågs inga statistiska skillnader, men antalet barn i varje enskild diagnosgrupp var litet.

Kognitiv utveckling, beteende och självbild i skolåldern

Denna delstudie, som ännu inte publicerats, rör barn som tillkommit efter IVF och som föddes åren 1985–1992 i södra sjukvårdsregionen. 72 av ursprungligen 94 barn deltog i en efterundersökning tillsammans med lika många kontrollbarn med samma ålder och kön som respektive IVF-barn. Åldern vid efterundersökningen varierade mellan 7 och 14 år. 30 procent av IVF-barnen och 10 procent av kontrollerna var födda för tidigt. Barnen testades med begåvningsstest, föräldrarna

fyllde i frågeformulär om barnens beteende och barnen fyllde i ett frågeformulär om självvärdering. Barnens kognitiva (intelligens) utveckling skilde sig inte statistiskt mellan grupperna, men signifikant fler IVF-barn, 29 procent mot 11 procent, hade en svagare intelligensutveckling, IQ 70–85. Denna skillnad beror sannolikt på att flera IVF-barn fötts för tidigt. Färre IVF-barn än kontroller hade beteendeproblem rapporterade av föräldrarna, skillnaden var statistiskt säkerställd. Barnen i bägge grupperna hade god självbild enligt självvärderingsformuläret.

Litteraturgenomgång

Denna rapport baseras på en utförlig vetenskaplig värdering av litteraturen om barn födda efter IVF publicerad till och med 1998. Litteraturgranskningen följde SBU:s rutiner. Man konstaterade att litteraturen om IVF var omfattande, över 9 000 referenser återfanns i Medline, men mindre än 5 procent av artiklarna, drygt 350, berörde barnen. Endast 60 av artiklarna kunde vetenskapligt bedömas, på grund av att många saknade kontrollgrupp eller hade andra brister. Kvarvarande arbeten granskades enligt en i förväg uppgjord mall som bland annat bedömde urval, kontrollgruppens kvalitet, mätbarhet och felkällor. Flertalet granskade arbeten berörde förlösning utfallet, medan en liten andel behandlade senare effekter på barnen.

Samtliga studier påvisade en stor andel flerbörder, och i likhet med vår svenska undersökning var cirka 20 procent av förlösningarna flerbörder och cirka 40 procent av barnen tvillingar. Följaktligen var en större andel för tidigt födda, och en högre dödlighet förelåg bland IVF-barnen. Även vid enkelbörder fanns en ökad risk för för tidig födsel och mycket låg födelsevikt, även efter korrektion för moderns ålder. Vid jämförelse tvillingar emellan fanns ingen skillnad beträffande födelsevikt, graviditetens längd eller dödlighet. När det gäller missbildningsrisken hänvisas framför allt till den svenska undersökningen, som är en av de största och som visade en ökning av totalantalet missbildningar. När det gäller neurologiska handikapp, intelligensutveckling och beteendevikelser hos IVF-barnen fanns mycket få studier att tillgå. Dessutom grundades de som publicerats på få barn och korta uppföljningstider, varför säkra slutsatser om risker inte kan dras.

Slutsatserna av SBU-studien blev att mycket större vetenskapliga satsningar på uppföljning av barn födda efter IVF måste ske, med fokus på potentiella fysiska, psykiska och sociala handikapp. Särskilt effekterna av de nya teknikerna, som ICSI, måste studeras i tillräckligt stora material. Någon ekonomisk eller etisk granskning gjordes inte i denna SBU-rapport, men som underlag för en sådan diskussion konstaterades att i Sverige, med en IVF-frekvens motsvarande 2 000 födda barn per år, föds det årligen 110 fler barn än förväntat mycket för tidigt (före vecka 32) och 30 fler än förväntat med missbildning.

Kommentarer

IVF har ökat kraftigt i omfattning och är nu en etablerad behandlingsmetod vid vissa typer av såväl kvinnlig som manlig infertilitet. Undersökningen omfattar åren från IVF-behandlingens start i Sverige, 1982, fram till och med 1997, för den neurologiska uppföljningen till och med 1995. De resultat som presenterats grundar sig på ett från internationell synpunkt mycket omfattande material av IVF-barn. Materialet är populationsbaserat. Trots dess storlek kan ändå vissa av våra frågeställningar inte besvaras fullt, då antalet barn med till exempel en ovanlig missbildning är litet, varför säkra slutsatser inte kan dras. Uppföljningen av skolbarn i södra sjukvårdsregionen har av kostnadsskäl begränsats till ganska få barn.

Önskvärt hade varit att denna studie kunnat omfatta fler barn för att erhålla säkrare slutsatser.

Vissa överrisker finns således för barnen tillkomna efter IVF. Det gäller den ökade risken att födas för tidigt och med mycket låg födelsevikt, vilket till stor del beror på tvillingfödelse, den ökade risken för död i samband med förlösning och nyföddhetsperiod, en ökad missbildningsrisk och ett ökat behov av hjälp vid landets barnhabiliteringar och en ökad risk för neurologisk skada, framför allt i form av cerebral pares. Dessa neurologiska överrisker är små i absoluta tal, men naturligtvis av betydelse såväl för de enskilda paren som från samhällets synpunkt. En större andel av IVF-barnen kan behöva specialundervisning i skolan. Det finns inga hållpunkter för negativ påverkan på framtida familjerelationer, för ökad beteendeproblem eller sämre självbild hos IVF-barnen.

Överrisker beror inte bara på att det föds många fler barn i flerbörd utan finns även vid enkelbörd, troligen sammanhängande med den ökade sannolikheten för för tidigt födsel, den högre mödraåldern och infertilitetsproblem hos kvinnan eller mannen. Dessa överrisker tycks åtminstone för närvarande vara svåra att påverka, men detta kan behöva studeras närmare.

Det är angeläget att även fortsättningsvis följa utfallet av IVF, vilket också kommer att ske. Socialstyrelsen följer IVF-verksamheten genom den statistik som tas in på årsbasis. Små riskökningar av mycket ovanliga tillstånd kan kräva ännu större material än det nu presenterade för att bli upptäckta.

Om flerbörderna reducerades skulle antalet för tidigt födda och underviktiga barn avsevärt minska, och därmed också dödlighet, förekomst av missbildningar samt handikapp. Målsättningen bör därför vara att åstadkomma enkelgraviditeter.

Under de senaste åren, framför allt från 1996 och framåt, har antalet ICSI-behandlingar ökat avsevärt. Andelen ICSI-graviditeter i den första större delstudien, 1982–1995, var liten och tillåter därför inga slutsatser om eventuella skillnader mellan ICSI och konventionell IVF. Det är därför viktigt att framöver särskilt följa utvecklingen för barnen födda efter ICSI-behandling. Andra studier talar för en ökad risk för att barnen skall få kromosomavvikelse överförda från fadern [8].

Det offentliga åtagandet efter IVF varierar fortfarande kraftigt i landet, både vad gäller ersatta behandlingar och också de restriktioner som reglerar rätten att få komma i fråga för IVF-behandling (åldersgräns, avsaknad av egna barn). Detta uppfattas naturligtvis som orättvist av föräldrarna. Det skulle troligen vara lättare att få föräldrar att acceptera återförande av endast ett ägg om ersättningsreglerna vore generösare.

Andelen flerbörder varierar kraftigt över tiden totalt, men är markant större nu än för 10–15 år sedan i Sverige. Det gäller särskilt tvillingfödslar. Tre faktorer samverkar, troligen till lika delar, till denna ökning. Dessa är den ökande mödraåldern som således innebär ökad sannolikhet för flerbörd, den ökade IVF-verksamheten, men även hormonbehandling, utan samband med IVF, som ges i avsikt att stimulera ägglossning. Medan IVF-verksamheten är omgärdad av strikta förordningar och rapportskyldighet till Socialstyrelsen, gäller detta inte hormonstimulering utan samband med IVF-behandling. Det är således lika angeläget att minska antalet flerbörder efter hormonstimulering utan IVF.

*

I arbetsgruppen har förutom författarna följande personer deltagit.

Från Socialstyrelsen: Anders Ericsson, pol mag, tidigare

registerchef, Epidemiologiskt centrum; Ingrid Åkerman, byrådirektör.

Från Svenska barnläkarföreningen: Gisela Dahlquist, professor, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus; Bo Strömberg, med dr, överläkare, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala; Karin Stjernqvist, fil dr, docent, institutionen för psykologi, Lunds universitet och barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund.

Från svensk förening för obstetrik och gynekologi: Torbjörn Bergh, docent, överläkare, Carl von Linnékliniken, Uppsala; Torbjörn Hillensjö, docent, Fertilitetscentrum, Carllanderska Sjukhemmet, Göteborg; Ulla-Britt Wennerholm, med dr, överläkare, kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Östra, Göteborg.

Ansvariga för landets IVF-kliniker och habiliteringsavdelningar har varit behjälpliga med datainsamling.

Dr Kristina Thorngren har lämnat uppgifter om barn i synskaderegistret.

Referenser

1. Förlossningar och barn födda efter provrörsbefruktning 1982–95. Stockholm: Socialstyrelsen; 1998. SoS-rapport 1998:7.
2. Barn födda i Sverige efter provrörsbefruktning 1982–1997. Stockholm: Socialstyrelsen; 2000. EpC-rapport 2000:1.
3. Provrörsbefruktning i Sverige. En lägesbeskrivning. Stockholm: Socialstyrelsen; 1998. SoS-rapport 1998:8.
4. Neurologiska funktionshinder hos barn födda efter provrörsbefruktning 1982–95. Stockholm: Socialstyrelsen; 2000. SoS-rapport 2000:4.
5. Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF). En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: SBU, 2000. Rapport 147, 2000.
6. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982–95. A retrospective cohort study. *Lancet* 1999;354:1579–85.
7. Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population based study. *Hum Reprod* 2001;16:504–9.
8. Bui TH, Ploman F, Hägglund L, Hovatta O, Westgren M, Kristoffersson U. Assisterad befruktning vid manlig infertilitet ej riskfri. *Läkartidningen* 1998;95:5430–2.