

**Per Sundström**, docent (*per.sundstrom@curakliniken.se*)

**Pia Saldeen**, med dr; båda vid IVF-kliniken Cura, Malmö

## Goda resultat då endast ett preembryo återförs efter in vitro-fertilisering

### Första konsekvensrapporten sedan ny föreskrift införts

■ Tvillingfödsel efter befruktning in vivo utgör cirka 1 procent av alla förlossningar i Sverige. Efter in vitro-fertilisering (IVF) har tvillingfrekvensen under de senaste åren varit cirka 25 procent [1, 2]. Andelen tvillingbarn utgör således cirka 40 procent av IVF-barnen.

Anledningen till den höga tvillingfrekvensen är att två preembryon huvudsakligen har återförts efter IVF-behandling.

Tvillinggraviditet innebär ökade risker för moder [3] och barn [4-7] jämfört med enkelgraviditet, t ex ofta mer komplicerad förlossning, risk för havandeskapsförgiftning och avlossning av placenta [3].

Tvillingar tillkomna efter IVF har ökade risker för CP-skador och ökat habiliteringsbehov på grund av för tidig födsel samt ökade risker för missbildningar jämfört med enkelgraviditeter efter IVF [7-11] och även jämfört med spontant tillkomna tvillingar [12]. Tvillingar ökar också belastningen på vården på grund av ökat behov av neonatalvård. Utifrån detta är det således väsentligt att försöka minska andelen tvillinggraviditeter efter IVF. Dessutom är ett barn åt gången det mest önskvärda om paren själva får välja.

Valet att återföra två preembryon har i flertalet fall styrts av parets och doktors önskan om bästa chans till graviditet, och två preembryon har ansetts öka chansen. Återföringar med ett preembryo har därför förekommit i endast 15-25 procent av alla återföringar i Sverige under senare år, och merparten av dessa återföringar har skett på grund av att det bara funnits ett preembryo att tillgå.

Återföring av ett preembryo som valts bland två eller flera återförbara preembryon benämns »elective single embryo transfer« (eSET). Föregångare för eSET har varit finländska och belgiska IVF-kliniker från vilka publicerats ett antal retrospektiva studier som visat goda resultat beträffande graviditetsfrekvens i selekterade grupper av patienter [13-16]. Den senaste publikationen (2003) från Finland uppger en frekvens av eSET på 56 procent och en bibehållen total graviditetsfrekvens jämfört med tidigare policy [17].

#### Nya föreskrifter

En regional regel om återföring av preembryo efter in vitro-fertilisering infördes i södra sjukvårdsregionen under 2002. Regeln innebar att alla nya IVF-behandlingar av patienter i

#### Sammanfattat



Hälsoriskerna för barn som föds efter in vitro-fertilisering är framför allt kopplade till flerbörd. Socialstyrelsen föreskriver därför från årsskiftet 2003 återföring av endast ett preembryo åt gången, med undantaget att två preembryon får återföras om risken för tvillinggraviditet anses som låg.

Vid IVF-kliniken Cura har vi under ett års tid successivt minskat andelen återföringar av två preembryon från 75 procent till, under våren 2003, 29 procent.

Resultaten visar att ett återfört preembryo generellt sett inte minskade den totala graviditetsfrekvensen jämfört med om två preembryon återfördes, medan tvillingfrekvensen minskade från 23 till 6 procent. Kvaliteten hos återförda preembryon var av avgörande betydelse för utfallet av graviditeter och tvillingbörd.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

offentlig regi skulle ske med återförande av endast ett preembryo. IVF-kliniken Cura behandlar patienter i både privat (1/3 av patienterna) och offentlig regi (2/3).

Socialstyrelsen föreskriver dessutom från den 1 januari 2003 återföring av endast ett preembryo efter IVF för patienter i såväl offentlig som privat vård [18]. I undantagsfall, om risken för tvillinggraviditet kan anses som låg, får två preembryon återföras. Regeln ger utrymme för den enskilda IVF-kliniken att avgöra när risk för tvillinggraviditet kan anses vara låg och två preembryon kan återföras: t ex vid icke-optimal kvalitet hos preembryon, efter upprepade IVF-försök

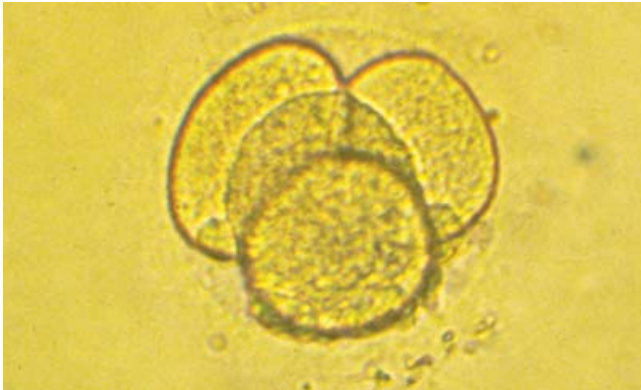


FOTO: PER SUNDBLÅND

Ljuskroskopisk bild av 4-cellspreembryo (0,1 mm i diameter) av fullgod kvalitet vid återföring 2 dagar efter äggtagning.

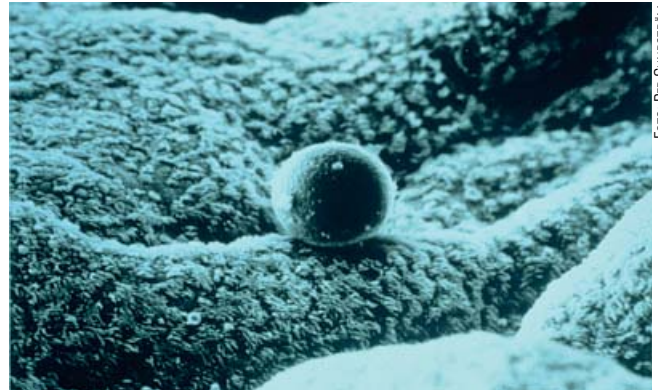


FOTO: PER SUNDBLÅND

Skanningelektronmikroskopisk bild av humant preembryo på livmoderslemhinnans yta.

som inte lett till graviditet eller då kvinnans ålder är 38–40 år eller högre.

## II Metod

I en analys har vi jämfört graviditets- och tvillingfrekvens efter IVF-behandling där metoden att återföra endast ett preembryo (»single embryo transfer«, SET) successivt införts i ökande andel bland inte primärt selekterade patienter under en ettårsperiod. Materialet är således inte randomiserat, eftersom SET införts efter två olika överordnade bestämmelser. Emellertid var patientunderlaget detsamma vad gäller t ex patientfördelningen mellan offentlig och privat vård, medelålder hos kvinnorna (33,3 år), infertilitetsduration (3,5 år), opara-frekvens (82–84 procent) och kroppsmasseindex (BMI) (24) under tre analysperioder med olika andelar av SET (period 1: hösten 2001–våren 2002, period 2: hösten 2002, period 3: våren 2003). Likaså var andelarna konventionell IVF och IVF med mikroinjektion (s k ICSI) väsentligen lika om vardera cirka 50 procent under de tre perioderna.

Under analysperioderna gjordes sammanlagt 1 298 återföringar med färsk (dvs inte frysta) preembryon, samtliga dessa ingår i resultatsammanställningen. Under 2003 har vi som regel tillämpat SET vid de tre första behandlingarna hos patienter under 40 år.

Presentationen av resultaten omfattar pågående graviditeter, varför morbiditetsutfall för moder och barn ännu inte kan anges.

IVF-behandlingen utfördes enligt följande: Efter tre veckors förbehandling med p-piller påbörjades behandling med GnRh(gonadotropinfrisättande hormon)-agonist. En minoritet av patienterna behandlades i stället med GnRh-antagonist. För follikeltillväxt gavs rekombinant follikelstimulerande hormon (FSH) i startdos 75–450 IE. Follikeltillväxt kontrollerades med upprepade vaginala ultraljudsundersökningar och i vissa fall även kontroll av serumöstradiol. Mognad av äggen inducerades med en injektion av humant koriongonadotropin (HCG) när ledande follikel var 18–20 mm. Uttagning av ägg gjordes 36 timmar efter HCG-injektionen. Valet av preembryo/preembryon för återföring gjordes av ansvarig läkare (morfologisk bedömning av preembryon i ljuskroskop vid 200 gångers förstoring). Återföring av preembryon gjordes 2 eller 3 dagar efter äggtagning. Efterbehandling med progesteronvagitorier (mikroniserat) 400 mg × 3 gavs i totalt 18 dagar med start på dagen för äggtagning.

**Tabell I.** Förändring av graviditets- och flerbördsfrekvens under stegvis införande av metoden att återföra endast ett preembryo (»single embryo transfer«, SET). Med graviditet avses i denna presentation genomgående viabel graviditet (hjärtaktivitet hos fostret) bedömd med vaginal ultraljudsundersökning i graviditetsvecka 7–8. (Procent anges inom parentes.)

	Period 1: höst 2001–vår 2002, N=609	Period 2: höst 2002, N=320	Period 3: vår 2003, N=369
Andel SET	153/609 (25)	176/320 (55)	262/369 (71)
Viabel graviditet	181/609 (30)	98/320 (31)	126/369 (34)
Viabel tvilling	41/181 (23)	16/98 (16)	8/126 (6)

dotropin (HCG) när ledande follikel var 18–20 mm. Uttagning av ägg gjordes 36 timmar efter HCG-injektionen. Valet av preembryo/preembryon för återföring gjordes av ansvarig läkare (morfologisk bedömning av preembryon i ljuskroskop vid 200 gångers förstoring). Återföring av preembryon gjordes 2 eller 3 dagar efter äggtagning. Efterbehandling med progesteronvagitorier (mikroniserat) 400 mg × 3 gavs i totalt 18 dagar med start på dagen för äggtagning.

## II Resultat

I Tabell I presenteras en jämförelse av graviditets- och tvillingfrekvenser under de tre analysperioderna. Andelen SET med färsk preembryon ökade under dessa perioder från 25 till 55 respektive 71 procent. SET i 71 procent av återföringarna under period 3 gav ingen minskning av den totala graviditetsfrekvensen jämfört med period 1 då 75 procent av återföringarna gjordes med två preembryon. Tvillingfrekvensen minskade från 23 till 6 procent mellan första och tredje perioden.

**Kvaliteten hos preembryot/preembryona har avgörande betydelse** för om graviditet etablerades eller inte (Tabell II). Ett återfört preembryo gav en total graviditetsfrekvens på 35 procent. När preembryot var av fullgod kvalitet vid SET (definerat av oss som 4 celler vid återföring 2 dagar [se bild överst till vänster] respektive 8 celler 3 dagar efter äggtagning) var graviditetsfrekvensen 39 procent. Ett preembryo av fullgod

**Tabell II.** Samband mellan preembryots/preembryonas kvalitet och graviditets- och tvillingfrekvens våren 2003 (period 3). (Procent anges inom parentes.)

Period 3: vår 2003	Antal återföringar av preembryo/ embryon	Viabel graviditet	Viabel tvilling av graviditeterna
Alla återföringar av preembryon	369	126 (34)	8/126 (6)
Alla fall av ett återfört preembryo	262/369 (71)	92/262 (35)	0
Alla fall av två återförda preembryon	107/369 (29)	34/107 (32)	8/34 (24)
Ett preembryo av fullgod kvalitet	214/369 (58)	83/214 (39)	0
Ett preembryo av ej fullgod kvalitet	48/369 (13)	9/48 (19)	0
Två preembryon av fullgod kvalitet	54/369 (15)	24/54 (44)	8/24 (33)
Två preembryon, varav ett av fullgod kvalitet	22/369 (6)	5/22 (23)	0
Två preembryon av ej fullgod kvalitet	31/369 (8)	5/31 (16)	0

kvalitet fanns att tillgå i 82 procent (214/262) av SET. Bäst chans till graviditet efter SET hade kvinnor med 4-cells-preembryo dag 2, där varje cell dessutom hade en synlig cellkärna. Graviditetsfrekvensen hos dessa kvinnor var 46 procent (58 viabla graviditeter av 127 återföringar av preembryo). När preembryot vid SET inte var av fullgod kvalitet (inte 4, inte 8 celler) var graviditetsfrekvensen 19 procent.

Två återförda preembryon av fullgod kvalitet gav en graviditetsfrekvens på 44 procent och en tvillingfrekvens på 33 procent hos de gravida. Återföring av två preembryon, där det ena eller båda inte var av fullgod kvalitet, gav en lägre graviditetsfrekvens och inga tvillingar. Grupperna var dock små till antal.

## II Diskussion

Den totala graviditetsfrekvensen bibehölls mellan analysperioderna (30, 31 respektive 34 procent) trots reduceringen av andelen återföringar med två preembryon från 75 procent i period 1 till 29 procent i period 3. Tvillingfrekvensen minskade med drygt 70 procent i period 3 jämfört med period 1. Vi konstaterar att farhågorna om sänkt total graviditetsfrekvens vid övergång från två återförda till ett återfört preembryo inte stämmer. Risk för tvillingar vid återföring av två preembryon sågs i vårt material endast om båda preembryon var av fullgod kvalitet (33 procent tvillingar hos de gravida). Graviditetsfrekvensen i gruppen var något högre (44 procent) än efter återföring av ett enda preembryo av fullgod kvalitet (39 procent). Den kumulativa graviditetsfrekvensen efter återföring av färska och frysta (tinade) preembryon från samma IVF-cykel är från patient- och kostnadssynpunkt av stort intresse att veta. Denna siffra kan emellertid ännu inte anges på grund av att den tillåtna tiden för förvaring av frysta preembryon numera är fem år.

Graviditetsfrekvensen har förmodats bli högre vid elektiv återföring av ett preembryo (eSET) än om det finns endast ett enda preembryo av fullgod kvalitet för återföring. Vi fann dock ingen skillnad i graviditetsfrekvens mellan eSET (39 procent, 53 graviditeter av 132 återföringar) och när preembryot var det enda av fullgod kvalitet (enligt definition ovan) som fanns att tillgå (36 procent, 30 graviditeter av 82 återföringar). Vi finner ingen anledning att återföra mer än ett preembryo om detta är av fullgod kvalitet och det inte finns andra särskilda skäl för återföring av två preembryon.

SET i 71 procent av återföringar med färska preembryon är den högsta frekvens av SET som hittills har presenterats i Sverige. Våra observationer har fått till följd att vi under hösten 2003 ytterligare har ökat andelen återföringar med ett preembryo, till 80 procent av alla återföringar av färska preembryon. Det skall understrykas att denna andel SET gäller vår population av IVF-patienter i offentlig och privat vård med en medelålder på 33 år. Kliniker med, exempelvis, övervägande privata behandlingar och en högre medelålder hos kvinnorna kan förväntas nå en annan fördelning mellan återföring av ett respektive två preembryon.

Socialstyrelsens föreskrift anger att två preembryon får återföras endast om risken för tvillingar kan anses som låg. Ytterligare studier krävs dock för att bedöma vilka kategorier av kvinnor som eventuellt har låg risk för tvillingar och om kvinnor i dessa kategorier får ökad chans till graviditet om två preembryon återförs.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

- Wikland M, Nygren KG. Världsrappport om in vitro-fertilisering. Var fjärde kvinna får tvillingar. Läkartidningen 1997;94:4087.

- Sundström P. Två ägg i stället för tre ger samma graviditetstal. Läkartidningen 1996;93:4169-71.
- Lindberg B, Kjellmar I, Wennergren M, Rydhström H, Flerbörd. Ett ökande obstetriskt och pediatrikt problem. Läkartidningen 1994;91:806-11.
- Tallo CP, Vohr B, Oh W, Rubin LP, Seifer DB, Haning RV Jr. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilisation. J Pediatr 1995;127:794-800.
- Bergh T, Ericsson 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;354:1579-95.
- Wennerholm UB, Bergh C. Obstetric outcome and follow-up of children born after in vitro fertilization (IVF). Hum Fertil (Camb) 2000;3:52-64.
- Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminik E, Sovio U, Järvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilisation. Hum Reprod 2002;17:1391-8.
- Bygdeman M. Flerbörd största kända risken med in vitro-fertilisation. Läkartidningen 2000;97:5463-4.
- Örn P. Största studien om provrörsbefruktning. Missbildningar vanligare hos barn födda efter IVF. Läkartidningen 1998;95:3748-9.
- Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Koster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. Lancet 2002;359:461-5.
- Ericson A, Källen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. Hum Reprod 2001;16:504-9.
- Moise J, Laor A, Gur I, Gale R. The outcome of twin pregnancies after IVF. Hum Reprod 1998;13:1702-5.
- Dhont M. Single-embryo transfer. Semin Reprod Med 2001;19:251-8.
- Gerris J, De Neuborg D, Mangelshots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Barudy-Vasquez J, et al. Elective single day 3 embryo transfer halves the twinning rate without decrease in the ongoing pregnancy rate of an IVF/ICSI programme. Hum Reprod 2002;17:2626-31.
- De Sutter P, Van der Elst J, Coetsier T, Dhont M. Single embryo transfer and multiple pregnancy rate reduction in IVF/ICSI: a 5-year appraisal. Reprod Biomed Online 2003;6:464-9.
- Söderström-Anttila V, Vilks S, Mäkinen S, Foudila T, Suikkari AM. Elective single embryo transfer yields good delivery rates in oocyte donation. Hum Reprod 2003;18:1858-63.
- Tiitinen A, Unkila-Kallio L, Haltunen M, Hyden-Granskog C. Impact of elective single embryo transfer on the twin pregnancy rate. Hum Reprod 2003;18:1449-53.
- Ett eller två ägg? Återförande av embryon vid IVF/ICSI. Socialstyrelsens föreskrift 2002;13: 9 kap.



= artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

A legislation was issued by the Swedish National Board of Health from January 1st 2003, stating mandatory single embryo transfer (SET) after in vitro fertilization. Two embryos may, however, be transferred if the risk for twin pregnancy can be considered to be low. Over a period of one year, the rate of SET in our clinic was increased from 25% to 71% of all fresh embryo transfers. In spite of this, we maintained the overall viable pregnancy rate (34%). The twin pregnancy rate, on the other hand, decreased from 23% to 6%. The quality of the transferred embryo(s) was an important factor for success. Transfer of two embryos of good quality did not increase the pregnancy rate compared to transfer of one embryo of good quality but increased the risk for twin pregnancy only.

Per Sundström, Pia Saldeen

Correspondence: Per Sundström, IVF-kliniken Cura, Box 20037, SE-200 74 Malmö, Sweden ([per.sundstrom@curakliniken.se](mailto:per.sundstrom@curakliniken.se))