



Orvar Finnström, adjungerad professor, överläkare, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping



K-G Nygren, docent, IVF- och fertilitetsmottagningen, Sophiahemmet, Stockholm karl-gosta.nygren@telia.com; författarna har delat på ordförandeskapet i den nationella utvärderingen av in-vitro fertiliseringsverksamheten i Sverige

In vitro-fertilisering i nytt skede

Teknisk utveckling och ett-embryoåterföring ger säkrare behandling

|| In vitro-fertilisering (IVF) som kliniskt användbar behandling för infertilitet har nu 27 år på nacken, 23 år i Sverige. IVF används idag i många länder och på alla kontinenter. Upp emot en halv miljon behandlingscykler genomförs årligen, varav cirka 60 procent i Europa. Över 2 miljoner barn har fötts efter IVF. I de nordiska länderna gör man flest behandlingar per miljon invånare i världen, undantaget Israel [1].

I Sverige har drygt 20 000 IVF-barn fötts, och idag är 3 procent av de svenska nyfödda barnen tillkomna efter IVF-behandling. Andelen kan komma att stiga ytterligare, eftersom efterfrågan fortfarande överstiger behandlingstillgången, med långa köer till de offentliga klinikerna.

Ungefär hälften av behandlingarna görs offentligt, hälften privat.

Då och nu

Även om grundprinciperna för behandling är desamma nu som för 27 år sedan har omfattande forskning och utveckling

Sammanfattat

In vitro-fertilisering (IVF) har alltsedan starten för cirka 25 år sedan genomgått en omfattande teknisk och klinisk utveckling. Över 2 miljoner IVF-barn har fötts i världen, cirka 20 000 i Sverige.

Uppföljning av de medicinska riskerna för barnen har kunnat genomföras tidigare och mer detaljerat i Sverige än i de flesta andra länder tack vare våra populationsbaserade hälsoregister. Riskbilden har givit starka argument för den pågående internationella ändring i klinisk praxis att minska/eliminera flerbörderna. Sverige och övriga nordiska länder är där tongivande.

Flerbörderna, som är den klart största riskfaktorn, har minskats från tidigare upp emot 30 procent till dagens 4 procent. De medicinska riskerna minskas därmed i betydande utsträckning. Samtidigt har effektiviteten kunnat bibehållas.

Se även artikeln på sidan 3444 i detta nummer.



FOTO: AJ PHOTO/SCIENCE PHOTO LIBRARY

Idag är 3 procent av alla nyfödda svenska barn tillkomna efter IVF-behandling. Med den snabba tekniska utvecklingen inom området och ny praxis om återföring av endast ett embryo minskar de medicinska riskerna för barnen.

skett, vilket lett till stora förändringar i den kliniska verksamheten.

Patienturvalet gjordes i början mestadels bland par där kvinnans ägglare var skadade efter infektion. För att behandlingen skulle fungera krävdes att mannens spermprov var normalt.

Idag kan nästan alla former av infertilitet hos kvinnan behandlas med IVF. Den största förändringen är dock att man numera kan behandla par där orsaken till infertiliteten finns hos mannen. IVF-behandlingen görs i så fall med ICSI-teknik (intracellulär spermieinjektion), då en enda spermie förs in i ägget. Ungefär hälften av all IVF-behandling, i världen såväl som i Sverige, görs idag på detta sätt.

Stimulering av äggstockarna (Carl Gemzell och medarbetare i Uppsala var här internationella pionjärer) före äggtagningen skedde till en början med oral antiöstrogenbehandling med tillägg av relativt rena urinderiverade gonadotropiner. Idag är arsenalen radikalt utvidgad och förändrad till att omfatta gonadotropinfrisättande (GnRh)-agonister och -antagonister, betydligt renare urinderiverade gonadotropiner och rekombinanta gonadotropiner. Sammantaget ger detta en säkrare och bättre styrbar stimulering.

Äggtagning skedde till en början med laparoskopisk punktion av äggblåsor, senare med transabdominell ultraljudsledd punktion, i båda fallen under fullnarkos. Nu använder man, världen över, en betydligt enklare och billigare vaginal ultraljudsledd ovarialpunktion i lokalbedövning (en teknik som utvecklats av Matts Wikland och medarbetare i Göteborg).

Monitorering av enskilda behandlingscykler är idag betyd-

ligt effektivare med en mera individuellt baserad bedömning av startdos vid stimuleringen och möjlighet till »coasting« (man upphör med stimulering och följer bara den vidare utvecklingen av folliklarna) vid hotande överstimulering.

IVF-laboratoriernas teknikutveckling har varit snabb och genomgripande, främst genom tillkomsten av ICSI, men även genom utvecklingen mot bättre odlingsmedier, bättre frystekniker (bl a för obefruktade ägg och långtidsförvaring av ovarialvävnad), bättre embryoselektion (dels morfologiskt, dels genom utveckling av PGD-metoder [preimplantatorisk genetik diagnostik]) och, på senare tid, utvecklingen av IVM (in vitro-mognad av ägg).

Svensk kartläggning – underlag för att minska riskerna

Monitorering på nationell nivå av den medicinska säkerheten för IVF-barn har kunnat genomföras framför allt i de nordiska länderna – och i synnerhet i Sverige, Socialstyrelsens populationsbaserade hälsoregister har gett oss unika möjligheter att definiera och kvantifiera medicinska risker för barnen. Dessa möjligheter har fått stor internationell uppmärksamhet, eftersom man i de flesta länder utanför Norden saknar eller har begränsade möjligheter till motsvarande nationell uppföljning.

Den växande insikten om medicinska risker förknippade med IVF-behandling, som till betydande del härrör från den svenska kartläggningen, har lett till en omprövning av klinisk praxis för att nedbringa eller helst eliminera flerbörderna efter IVF. I veckans nummer av Läkartidningen ger Christina Bergh, Ann Thurin Kjellberg och Per-Olof Karlström en översikt över den senaste fasen av denna utveckling. En nyligen i *New England Journal of Medicine* [2] av Ann Thurin Kjellberg och medarbetare publicerad nordisk, randomiserad studie av ett-embryoåterföring jämfört med två-embryoåterföring hos kvinnor under 37 års ålder har fått ett starkt internationellt genomslag. Den visar att ett-embryoåterföring till dessa kvinnor resulterar i en endast marginellt nedsatt graviditetsfrekvens och (naturligtvis) inga tvåäggstvillingar.

Den riskbild för IVF-barnen som tidigare framkommit i de svenska undersökningarna av de första 6 000 IVF-barnen födda fram till 1995 sammanfattades i Läkartidningen 2001 under rubriken »Små, men signifikanta, överrisker för provrörsbarnen« [3]. Resultaten visade en fördubblad perinatal dödlighet, en 50-procentig ökning av kongenitala missbildningar och en fyra gånger ökad risk för cerebral pares, vilket också redovisats i *Lancet* 1999 [4] och 2001 [5].

En efterföljande, ny och omfattande undersökning av samtliga 16 000 IVF-barn födda i Sverige fram till 2002 är just slutförd och är under internationell publicering. En sammanfattning av detta stora material planeras för publicering i Läkartidningen. Riskerna för barnen har minskats under senare år. De kvarstående riskerna synes härröra från dels den visserligen minskande men fortfarande fram till 2002 ökande förekomsten av flerbördsförlossningar, dels karakteristika hos de infertila paren, framför allt hos kvinnorna.

Ett-embryoåterföring visar positiv trend

Den av Bergh, Thurin Kjellberg och Karlström refererade, randomiserade, nordiska undersökningen av ett-embryo-återföring har givit starka argument för att den nyligen genomförda lagändringen med efterföljande föreskrifter om ett-embryoåterföring i de flesta fall var riktig. Farhågorna om försämrad effektivitet har inte besannats, och tvillingfrekvensen efter IVF har redan minskat kraftigt från tidigare upp emot 30 procent till idag cirka 4 procent (den spontana tvillingfrekvensen är cirka 1,5 procent), med en på nationell nivå bibehållen effektivitet.

Förhoppningen är nu att riskerna för barnen verkligen skall

minska. De data vi hittills har för barn födda i enkelbörd där graviditeten i regel tillkommit efter två-embryoåterföring tyder på en kraftig minskning av risken för prematuritet och dess följder, men en viss ökad risk för prematuritet kvarstår även vid enkelbördsgraviditet. Risken för missbildningar påverkas däremot knappast alls. Det verkliga utfallet kommer nu att utvärderas prospektivt.

Riskbilderna påverkas inte bara av flerbördsgraviditeterna utan också av karakteristika hos kvinnorna, vilka skiljer sig från andra gravida kvinnors genom dels kvarstående orsaker till infertiliteten, dels högre ålder, annan BMI-fördelning m m.

Tvillingar som är tillkomna efter IVF-behandling är nästan uteslutande tvåäggstvillingar, medan spontana tvillingar till ganska stor del är enäggstvillingar (cirka 30 procent för närvarande). Enäggstvillingar har en allvarigare medicinsk riskbild, vilket skulle tala för en något lägre medicinsk risk för IVF-tvillingar än för andra tvillingar.

Den på senare tid uppmärksammande förekomsten av »vanishing twins« efter återförande av fler än ett embryo även till de kvinnor som senare föder endast ett barn antas leda till störningar i placentationen, vilket skulle ställa IVF-singlar efter ett-embryoåterföring i ett bättre läge än IVF-singlar tillkomna efter fler-embryoåterföring.

Det är alltså angeläget att följa IVF-barnens hälsa även i fortsättningen när vi nu tycks ha kommit till rätta med flerbördsproblemet. Sannolikt kommer vi att i framtiden finna betydligt färre risker.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Nyboe-Andersen A, Gianaroli L, Nygren KG; European IVF-monitoring program; European Society of Human Reproduction and Embryology. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. *Hum Reprod* 2004;19:490-503.
2. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablanowska B, Pinborg A, Strandell A, et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in-vitro fertilisation. *N Engl J Med* 2004;351:2392-402.
3. Berg I, Finnström O, Nygren KG. Barn födda efter in vitro-fertilisering i Sverige 1982-1997. Små, men signifikanta, överrisker för provrörsbarnen. *Läkartidningen* 2001;98:4020-5.
4. Bergh T, Ericsson A, Hillensjö T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after IVF in Sweden 1982-1995 – a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;354:1579-85.
5. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Köster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population based study. *Lancet* 2002;359:461-5.