

Riskerna med IVF är små och minskar för både barn och mödrar

ORVAR FINNSTRÖM, tidigare adjungerad professor, överläkare, barn- och ungdomssjukhuset, Universitetssjukhuset, Linköping orvar.finnstrom@lio.se
K-G NYGREN, docent, tidigare IVF-kliniken, Sophiahemmet;

sakkunnig Socialstyrelsen, Stockholm
PETRA OTTERBLAD OLAUSSON, med dr, avdelningschef, statistik och utvärdering, Socialstyrelsen, Stockholm

Nobelpriset i fysiologi eller medicin för 2010 tilldelades professor emeritus Robert Edwards för hans banbrytande arbeten i samband med tillkomsten av sk provrörsbefruktnings, in vitro-fertilisering, IVF. Eftersom det första IVF-barnet föddes 1978 (det första svenska föddes 1982) har det gått lång tid innan belöningen kom. Dröjsmålet beror bl.a. på att Nobelkommittén velat vara säker på att det inte fanns betydande risker som kunde knytas till tekniken. De svenska epidemiologiska långtidsstudierna av IVF-barnens och -mödrarnas hälsa är mer omfattande och heltäckande än i andra länder och har därför troligen haft betydelse för att man nu kunnat ge Edwards priset. Vi vill därför beskriva bakgrunden till och resultatet av dessa svenska utvärderingar.

Bergh och Wennerholm har nyligen i Läkartidningen presenterat en omfattande internationell litteraturoversikt rörande IVF, huvudsakligen baserad på metaanalyser av dels teknikutvecklingen, dels effekterna på barnen [1]. Där ingår också deras egna studier och en del av de studier som redovisas nedan.

Vi presenterar här bakgrunden till och utfallet av det långvariga utvärderingsarbetet av IVF i Sverige, som utgått från Socialstyrelsen i samarbete med specialistföreningarna i obstetrik och gynekologi respektive pediatrik. En hel del nya resultat som inte tidigare redovisats i Läkartidningen eller i den ovan nämnda översikten redovisas också. Alla dessa resultat har publicerats i internationella tidskrifter, men vi vill nu presentera en svensk sammanfattning för en bredare läsekrets.

Ändrad praxis efter den första analysen

Från en blygsam start med ett fåtal barn har antalet IVF-födslar stadigt ökat och utgör nu 3–4 procent av alla födda barn. Då oro ganska tidigt uppstod för ökade risker för IVF-barn jämfört med barn födda efter spontan graviditet påbörjades 1996 en utvärdering genom ett trepartssamarbete mellan Socialstyrelsen, Svenska barnläkarföreningen och Svensk förening för obstetrik och gynekologi. De första analyserna av IVF-barn födda 1982–1995, 5 856 barn till 4 517 mödrar, presenterades i form av fem rapporter från Socialstyrelsen, två arbeten i Lancet och en sammanfattande artikel i Läkartidningen (med tillägg av vissa analyser av barn födda till och med 1997), där referenser till samtliga dessa publikationer

»I Sverige finns nu ett unikt stort material av IVF-förlossningar och barn som möjliggör omfattande analyser.»

finns [2]. Vi fann i denna första analys signifikanta överrisker för IVF-barnen i form av en kraftig ökning av antalet förtidsbörder, en fördubbling av den perinatale dödligheten, en något ökad missbildningsfrekvens och en knappt fyrfaldigt ökad frekvens av cerebral pares (CP) liksom av antalet barn inskrivna i landets habiliteringsavdelningar. Dessa skillnader i förhållande till den övriga populationen förklarades huvudsakligen av den höga andelen tvillingar och trillingar (28 respektive 6 procent) men även av maternella faktorer bakom infertiliteten. Analyserna gjordes främst som registerstudier, men för sena neurologiska komplikationer genomfördes en fall-kontrollstudie då ett nationellt register över barn inskrivna i habiliteringsavdelningar saknades.

Dessa resultat blev mycket uppmärksammade både nationellt och internationellt, inte minst betydelsen av flerbördrarna. Detta ledde till en ändring av praxis och till föreskrifter från Socialstyrelsen där det slogs fast att normen skulle vara återföring av endast ett embryo, vilket ledde till en mycket snabb praxisändring nationellt och även internationellt [3].

Fortsatt utvärdering ansågs angelägen och drevs från Socialstyrelsen i nära samarbete med externa experter.

Fortsatta överrisker, visade den andra analysen

Denna andra analysomgång omfattade födslar under perioden 1982–2001 och var en ren registerstudie som omfattade även mödrarna, främst avseende förlossningskomplikationer. Resultaten presenterades i fem internationella publikationer och en ny sammanfattande artikel i Läkartidningen [4]. Vi fann fortfarande en del överrisker för barnen perinatalt, inklusive missbildningar, men andelen tvillingar hade börjat minska och därmed antalet förtidsbörder. Även på längre sikt sågs viss ökad sjuklighet för barnen. En ökad men inte signifikant cancerrisk förelåg.

En del graviditets- och förlossningskomplikationer var vanligare hos IVF-mödrar än hos kontroller; det gällde pre-eklampsi, ovariell torsion, ablatio placentae och för tidig hinnbristning. Förlossningsinduktion och kejsarsnitt var vanligare. Det totala antalet barn var i dessa studier 16 280 (13 261 mödrar). Jämförelser gjordes också mellan olika IVF-tekniker: ICSI (en enstaka spermie injiceras i ägget) versus

■ sammanfattat

Utfallet av in vitro-fertilisering (IVF) i Sverige under knappt 30 år sammanfattas. Huvudunderlaget för arbetet har varit de nationella databaserna.

Flerbördrarna, som initialt var kraftigt ökade, har successivt minskat genom att färre embryon nu återförs.

Komplikationerna i samband med förlossning har därigenom minskat och närmar sig genomsnittet.

Komplikationerna i nyfödd-

hetsperioden har också minskat, men en lätt ökning av andelen förtidsbörder ses fortfarande i jämförelse med den övriga populationen.

Vissa andra måttliga överrisker för barn födda efter IVF finns, såsom missbildningar och barncancer, den senare dock från en mycket låg nivå.

Andra orsaker än IVF ligger sannolikt bakom dessa riskökningar, främst infertiliteten hos föräldrarna.

konventionell IVF och användning av frysta versus färskva embryon. Inga säkra skillnader iaktogs.

Analys på större material önskades

Trots det stora antalet IVF-barn som ingick i analyserna kvarstod en del frågetecken. Flera andra rapporter hade nämnt missbildningsrisken, men en ökad cancerrisk hos barnen hade också befarats. På grund av detta och emedan metodförändringar hela tiden tillkommer ansågs från myndighetens sida att fortsatta analyser på ett ännu större material och över en längre tid var önskvärda. Arbetet utgick åter från Socialstyrelsen i nära samarbete med externa experter.

Frageställningarna inför de fortsatta utvärderingarna var flera: tidstrender för graviditets- och förlossningsutfall, perinatale data och missbildningar, jämförelse mellan tvillingar födda efter IVF respektive spontan graviditet och effekter av olika IVF-tekniker inklusive längden på embryoodling. Vidare var man intresserad av eventuella effekter av IVF avseende barncancer, cerebral pares samt beteendevikelse i form av ADHD. Cancerutvecklingen hos kvinnor som fött barn efter IVF var ytterligare en frågeställning.

MATERIAL OCH METODER

Denna tredje analysomgång omfattar hela perioden 1982 till och med 2006, totalt 31 850 barn (27 386 mödrar) och grundar sig på registerstudier. Basen för dessa är som tidigare Medicinska födelseregistret kompletterat med detaljerade uppgifter om IVF, Registret för övervakning av fosterskador (tidigare benämnt Missbildningsregistret), Cancerregistret, Patientregistret, Dödsorsaksregistret och Läkemedelsregistret <<http://www.socialstyrelsen.se>>.

I delar av analyserna har två delpopulationer av likartad storlek jämförts, barn födda 1982 till och med mars 2001 (n=16 280) och barn födda april 2001 till och med 2006 (n=15 570). Jämförelser har också gjorts med hela populationen födda barn och förlösta kvinnor och justeringar har gjorts för mödrarnas ålder, barnets födelseår och i vissa analyser för paritet, BMI, rökning och längden i år av ofrivillig barnlöshet.

RESULTAT

Tidstrender

För detaljer rörande tidstrenderna för graviditetsutfall, förlossningsutfall och perinatale data, se Källén et al [5]. Andelen ICSI av det totala antalet IVF-förlossningar har ökat till upp mot 50 procent. Andelen tvillingar har sjunkit kraftigt från maximalt 30 procent år 1991 till ca 5 procent, och trillingar och fyrlingar har nästan helt försvunnit. Frekvensen förtidsbönder har likaså sjunkit starkt från drygt 37 procent år 1991 till 10 procent år 2006. Den neonatala dödligheten har halverats liksom allvarlig neonatal sjuklighet som intrakraniella blödningar och andningssjukdomar. Risken för förtidsbörd minskade även vid singelgraviditeter med ca 50 procent. Även antalet maternella komplikationer, som preeklampsi och för tidig hinnbristning, halverades.

Tvillingjämförelser

En jämförelse mellan olikkönade tvillingar (dizygota) efter IVF och olikkönade tvillingar födda efter spontan graviditet gjordes i en delstudie. Vissa författare, framför allt i USA, hävdar fortfarande att rutinen för att öka graviditetschanserna bör vara återföring av två embryon och att IVF-tvillingar skulle ha bättre prognos än andra tvillingar. Adekvat jämförelse mellan IVF-tvillingar och andra tvillingar kan endast göras genom att man jämför olikkönade tvillingar. Av tvillingar födda efter spontan graviditet är ca 30 procent monozygota

(enäggiga) och har sämre prognos än dizygota (tvåäggiga). Nästan alla IVF-tvillingar är dizygota, dvs resultatet är resultatet av implantation av två embryon. Vi fann i denna delstudie att risken för förtidsbörd och därav betingade neonatala problem som gulsot och andningsstörningar var ökad med 30–40 procent hos IVF-heterozygota tvillingar jämfört med hos andra heterozygota tvillingar, även efter justering för ovan nämnda störfaktorer [6].

Blastocystodling versus överföring via »cleavage stage«

I denna delstudie jämfördes resultatet efter blastocystodling (BC) av det befruktade ägget, dvs 5–6 dagars odling, med sk cleavage stage-odling (CS), 2–3 dagars odling. Bakgrunden är att man i flera studier visat högre effektivitet vid blastocystodling. Materialet i denna delstudie var ganska begränsat, 131 BC-barn vs 12 562 CS-barn. Såväl förtidsbörd som missbildningar var vanligare efter blastocystodling; överrisken var ca 30 procent [7].

Missbildningar

I delstudien om missbildningar hos barn födda efter IVF jämfördes barn födda 1982–2001 (n=16 280) med barn födda 2002–2006 (n=15 570). Vi fann ingen skillnad i missbildningsfrekvens mellan de olika tidsperioderna. Viss ökad risk för missbildningar jämfört med hela populationen, ca 25 procent, fanns fortfarande för IVF-barnen. Efter justering för födelseår, mödraålder, paritet, rökning och BMI minskade risken. Den försvann om man även justerade för antal år av känd barnlöshet (delstudie 1).

Det kan finnas en reell riskökning för vissa specifika missbildningar: slutningsdefekter i hjärnan, hjärtmissbildningar, njurmissbildningar, tarmmissbildningar, vissa skelettmissbildningar och en del ovanliga syndrom. Vid jämförelse av de två kohorterna fann man att det skett en minskning av antalet slutningsdefekter, hjärtmissbildningar och esofagusatresier. För några typer hade den tidigare noterade riskökningen försvunnit: spaltbildningar, tunntarmsatresi och hypospadi. Ett anmärkningsvärt fynd var sju fall av möjliga sk genomiska präglningsstörningar (imprinting disorders), alla mycket ovanliga [8].

Barn- och ungdomscancer

Bakgrunden till detta arbete är en oro för att IVF skulle kunna ge upphov till okontrollerad cellproliferation och cancer. Det finns ett flertal rapporter om enskilda tumörer och även viss ansamling av vissa tumörer hos barn efter IVF, och i våra tidigare studier fann vi en ca 40-procentig men inte signifikant ökning av barncancer. Denna skillnad kvarstod men blev nu signifikant. Materialet är fortfarande för litet för att kunna visa om riskökningen gäller specifika cancertyper, med ett undantag – Langerhans' cellhistiocytos, ett tillstånd av oklar genes men som klassificeras som cancer, som var klart ökat i den första kohorten men inte i den andra.

Bakgrundsfaktorer med betydelse för cancer har studerats i hela den svenska födande populationen (IVF-materialet är för litet för en sådan analys). Man fann inga samband mellan maternella faktorer och ökad cancerrisk, däremot med en del perinatale faktorer som förtidsbörd och asfyxi, som bägge förekommer oftare efter IVF än efter spontan graviditet [9].

Neuropsykiatriska följd tillstånd

Vi påvisade i den tidigare nämnda fall-kontrollstudien, som baserade sig på enkäter till samtliga habiliteringsavdelningar i landet, en knappt fyra gånger ökad risk för CP. Den nu aktuella studien baserade sig på patientregisterdata, och vi fann en

»Det finns också en trolig ökning av risken för barncancer, även om denna ökning sker från en mycket låg nivå.«

knappt fördubblad risk (4 mot 2 per 1000 födda) för CP. I den sista delen av den andra kohorten, barn födda 2004–2007, sågs dock ingen ökning; frekvensen tvillingar hade då sjunkit till under 10 procent [10].

Vi undersökte även förekomsten av läkemedelsbehandlad ADHD. Bakgrunden är att en ökning av olika beteendevikelser har rapporterats efter förtidsbörd och en del andra perinatale komplikationer men framför allt att man i en retrospektiv enkätstudie hävdade en klar ökning av ADHD hos barn födda efter IVF. Barnpsykiatriska diagnoser är svåra att studera i de nationella databaserna på grund av bristande diagnosregistrering, men Läkemedelsregistret [11] gör det möjligt att undersöka användningen av de enda två läkemedel som förskrivs för ungdomar med diagnosen ADHD. Vi fann en ca 20 procent högre risk för ADHD hos IVF-barnen [12].

Cancer hos kvinnor som fött barn efter IVF

Risken för cancer före IVF var något högre än i populationen, särskilt för ovarialcancer, som var knappt fyra gånger vanligare. Risken för cancer efter IVF – och således efter hormonbehandling – var lägre än i populationen. För ovarialcancer fanns det fortfarande en viss, men nu lägre riskökning [13].

DISKUSSION

Detta omfattande projekt har varit ett fruktbart samarbete mellan den medicinska professionen, representerat av specialföreningarna i obstetrik och gynekologi respektive pediatrik, samt Socialstyrelsen som tillsynsmyndighet och statistikansvarig. En förutsättning för arbetet har varit de omfattande svenska medicinska databaserna och kopplingsmöjligheterna mellan dessa med hjälp av våra individunika personnummer. I Sverige finns nu ett unikt stort material av IVF-förlossningar och barn som möjliggör omfattande analyser.

Policyförändringen gav färre flerbörder

Redan den första utvärderingen påvisade nackdelar med den då höga flerbördsfrekvensen, vilket snabbt ledde till ändrad praxis och skärpta rekommendationer från Socialstyrelsen, med återföring av endast ett embryo som förstahandsval.

Den viktigaste förändringen över tid som policyförändringen inneburit är en kraftigt sjunkande andel tvillingar och andra flerbörder, kraftigt minskad andel förtidsbörder och som följd av detta sjunkande neonatal dödlighet, neonatal sjuklighet och sannolikt också minskning av neurologiska sequelae i form av CP. En lång rad tidigare studier har visat att risken för CP ökar kraftigt med sjunkande graviditetslängd.

Thurin och medarbetare har visat att ett-embryopolicyn, under förutsättning att ett fryst embryo sparas för ett eventuellt nytt försök om det första misslyckas, ger oförändrad effektivitet, dvs antal födda barn [14]. Även för mödrarna minskade de obstetriska överriskerna i form av preeklampsi och för tidig hinnbristing över tid, sannolikt också sammanhängande med minskningen av flerbörder.

Måttliga överrisker kvarstår

Andra måttliga överrisker för barnen kvarstår. Således finns fortfarande en lätt ökning av andelen förtidsbörder efter IVF,

även vid enkelbörd, och för tvåäggiga IVF-tvillingar jämfört med andra tvåäggiga tvillingar. Vidare finns en ca 25-procentig ökning av antalet missbildningar. Dessa överrisker kan sannolikt knytas till infertilitet, vilket flera andra studier också visat. En effekt av just IVF kan dock inte uteslutas för vissa missbildningsgrupper.

Av betydelse i detta sammanhang kan vara fyndet att det föreligger en viss missbildningsökning vid 5–6 dagars odling av embryon utanför kroppen jämfört med vid 2–3 dagars odling. Den delen av analyserna baseras sig emellertid på ganska få barn och behöver upprepas i större studier. Däremot har vi inte kunnat se skillnader beroende på om ICSI eller konventionell IVF använts eller om färsk eller frysta embryon använts.

Cancerrisken för barn och mödrar

En uppmärksam fråga har varit cancerrisken hos både barn och kvinnor som skulle kunna tänkas bero på in vitro-behandling av ägget respektive hormonstimulering. När det gäller barn så fann vi således en 40-procentig överrisk, dock från en mycket låg grundnivå. Den troliga förklaringen är komplikationer i nyföddhetsperioden, som förtidsbörd och syrgasbehandling, bägge kända riskfaktorer för barncancer. Flera års ytterligare observation krävs för att se om risken minskat med färre förtidsbörder och färre komplikationer i nyföddhetsperioden.

För mödrar förelåg en lätt ökad cancerrisk före IVF-behandling – det finns en koppling mellan infertilitet och cancer – men däremot en minskning efter förlossning av IVF-barn. Den relativt höga risken före IVF-behandling, särskilt för ovarialcancer, skulle kunna ha samband med strålbehandling eller kemoterapi som lett till ovariell svikt. Den kan också bero på att kvinnorna inte använt perorala antikonceptionsmedel som har en skyddande effekt mot just ovarialcancer.

Eventuella okända risker

Finns det kvarstående och ännu okända risker med IVF? Våra och även andra epidemiologiska studier visar att säkerheten är god och överriskerna små för både mödrar och barn. Det finns dock en viss ökning av risken för missbildningar, och för en del av dem kan det för närvarande inte uteslutas att IVF-tekniken har betydelse. Det finns också en trolig ökning av risken för barncancer, även om denna ökning sker från en mycket låg nivå. Därför är en fortsatt resultatövervakning nödvändig. En ständig teknikutveckling och förändring motiverar också en fortsatt uppföljning av resultaten.

KONKLUSION

Riskerna i samband med IVF är små och minskar för både mödrar och barn. Särskilt betydelsefull har ett-embryopolicyn varit för att reducera andelen flerbörder, som varit förklaring till en betydande del av överriskerna.

Några säkra negativa effekter av IVF-tekniken i sig har inte setts. En ständigt pågående teknikutveckling och förändring gör att fortsatt kontinuerlig utvärdering ändå är viktig. Detta kommer att ske genom det år 2007 startade kvalitetsregistret för IVF, där resultatet av IVF-behandlingar kan studeras kontinuerligt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Ansvariga för landets IVF-kliniker har varit behjälpliga med datainsamlingen.*

REFERENSER

1. Bergh C, Wennerholm UB. Låg risk för ohälsa hos barn födda efter in vitro-fertilisering. *Läkartidningen*. 2010;107:2554-9.
2. Berg I, Finnström O, Nygren KG. Barn födda efter in vitro-fertilisering i Sverige 1982-1997. Små men signifikanta överrisker. *Läkartidningen*. 2001;98:4020-5.
3. De Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferretti AP, Korsak V, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2010;25:1851-62.
4. Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P. IVF i Sverige – fortsatt uppföljning av barn och mödrar. *Läkartidningen*. 2006; 103:2301-5.
5. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. *Hum Reprod*. 2010;25:1026-34.
6. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Selected neonatal outcomes in dizygotic twins after IVF versus non-IVF pregnancies. *BJOG*. 2010;117:676-82.
7. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Blastocyst versus cleavage stage transfer on in vitro fertilization: differences in neonatal outcome? *Fertil Steril*. 2010;94:1680-3.
8. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. *Birth Def Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88: 137-43.
9. Källén B, Finnström O, Lindam AP, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*. 2010;126:270-6.
10. Källén AJB, Finnström OO, Lindam AP, Nilsson EME, Nygren KG, Otterblad Olausson PM. Cerebral palsy in children born after in vitro fertilization. Is the risk decreasing? *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14:526-30.
11. Wettermark B, Hammar N, Fored CM, Leimanis A, Otterblad Olausson P, Bergman U, et al. The new Swedish Prescribed Drug Register – opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiol Drug Safe*. 2007;16:726-35.
12. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Is there an increased risk for drug treated ADHD in Swedish children born after in vitro fertilization? *Eur J Paediatr Neurol*. Under publicering 2011.
13. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson Otterblad P. Malignancies in women who gave birth after in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2011;26:253-8.
14. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell A, et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2004;351:2392-402.

Fortsätt diskutera!

Alla artiklar kan kommenteras på Lakartidningen.se

Utmanande saklig

Läkartidningen