

# Assistert befruktning – en risikofaktor i perinatalt helsearbeid



Kommentar  
og debatt

Resultatene etter assistert befruktning (in vitro-fertilisering) i Sverige viser økt risiko for perinatal død, for tidlig fødsel og lav fødselsvekt. Barna har også økt risiko for neurologisk funksjonshemming. Hovedårsaken til den økte risikoen er den økte andelen tvillinger og trillinger.

I Norge er det ikke publisert noen tilsvarende oversikt over resultatene etter assistert befruktning. Omtrent to tredeler av økningen av tvillingsvangerskap i Sverige i de senere år er relatert til infertilitetsbehandling, og er dermed en iatrogen effekt. I mangel av norske tall kan økningen i andelen flerlinger i Norge brukes som et mål på omfanget av assistert befruktning.

Dødsfall i forbindelse med tvilling-svangerskap utgjør nå omtrent 5 % av den totale perinatale dødeligheten i Norge, mot 2 % i perioden 1967–84. Den høye andelen flerlingsvangerskap kan ansees som en eksogen risikofaktor i perinatalt helsearbeid, og er blitt minst like viktig som røyking hos gravide. Metodene for behandling av infertilitet bør forbedres.

Det har lenge vært kjent at det er økt risiko for komplikasjoner ved svangerskap etter assistert befruktning (in vitro-fertilisering; IVF) (1–4). Dette har i liten grad vært et diskusjonstema i Norge, hvor debatten om infertilitetsbehandling i hovedsak har gått på prioritering, ventelister og kapasitet. I Sverige er det nylig publisert to studier (5, 6) om utfall av svangerskap etter in vitro-fertilisering, vurdert også av de svenske helsemyndigheter (7).

## Fødsler etter in vitro-fertilisering i Sverige

I perioden 1982–95 ble det født 5 856 barn i Sverige etter in vitro-fertilisering (5). Andelen tvillingsvangerskap var 24 %, og 3 % var trillinger eller høyere. Perinatal mortalitet i denne gruppen var 8,2 per 1000 fødsler, sammenliknet med 6,6 per 1000 fødsler totalt i perioden. Omtrent en tredel av fødslene skjedde før 37. svangerskapsuke (relativ risiko 4,8) og nesten en tredel av barna hadde fødselsvekt under 2 500 g (relativ risiko 5,2). Risikoen for å få et barn med lav fødselsvekt eller et for tidlig født barn var dermed ve-

---

**Bjørn Backe**

*bjorn.backe@medisin.ntnu.no*

Kvinneklinikken  
St. Olavs hospital  
7006 Trondheim

og

Institutt for kvinne- og barnesykdommer  
Norges teknisk-naturvitenskapelige  
universitet

---

sentlig økt etter assistert befruktning mens perinatal dødelighet var svakere assosiert med slik behandling, med en relativ risiko på 1,6 (5).

En oppfølging av barna som ble født etter in vitro-fertilisering (6) viste at de hadde økt risiko for cerebral parese, synsskader og forsinket utvikling. Totalt var det 70 % økt risiko for at et barn født etter slik behandling ville ha kontakt med habiliteringstjenesten. Cerebral parese var fire ganger hyppigere enn i normalbefolkningen.

I tillegg til en dokumentert økt sykkelighet og dødelighet på kort sikt kan man spekulere om det senere vil oppstå oversykkelighet i denne gruppen. Forsdahl-Barker-hypotesen om at forhold i det intrauterine livet og i neonatalperioden er viktige determinanter for helse som voksen, understøttes av et økende antall studier (8). For tidlig fødsel og lav fødselsvekt er viktige prognostiske faktorer, selv om nyfødtp perioden overlever tilsynelatende uten men.

En viktig konklusjon i den svenske studien er at årsaken til den økte risikoen ved svangerskap etter in vitro-fertilisering i det vesentligste skyldes den økte andelen tvillingfødsler (5) og ikke befruktningsmåten i seg selv. Sammenliknet med enkeltfødte har tvillinger økt risiko for blant annet for tidlig fødsel, lav fødselsvekt, cerebral parese, intrauterin fosterdød og utviklingsavvik. Risikoen øker med antall fostre.

## Økningen av antall tvillinger i Norge reflekterer infertilitetsbehandlingen

I mange land (9–12) har tvillingraten (andel av fødende kvinner som får tvillinger) økt betydelig i løpet av de siste 15–20 årene. I Norge lå tvillingraten stabilt på cirka ti per 1 000 fødsler fra 1967 til 1984 (13), men er nå gått opp til omtrent 16 per 1 000 fødsler. Andelen trillingfødsler og høyere er femdoblet fra 0,1 til 0,5 per 1 000 fødsler (14). I femårs-

perioden 1970–74 ble det i Norge født 28 trillingkull, tallet var økt til 135 trillingkull født i perioden 1990–94 (13).

Svenske tall tyder på at en tredel av økningen av flerlingsvangerskap skyldes assistert befruktning og en tredel ovulasjonsstimulering med gonadotrope hormoner (5). Omtrent to tredeler av økningen i Sverige er dermed en iatrogen effekt, mens den resterende tredelen skyldes at de fødendes alder er høyere enn tidligere. Det finnes ingen tilsvarende tall fra Norge, men det er sannsynlig at utviklingen her i landet med hensyn til sammenhengen mellom assistert befruktning og økningen av flerlinger er omtrent den samme.

### Økningen av flerlinger i Norge – et samfunnshelseproblem?

Innen perinatalt forebyggende helsearbeid er røyking det klassiske eksemplet på en risikofaktor som kan påvirkes, og det er antatt at intet annet enkelttiltak vil ha tilsvarende betydning for perinatal morbiditet og mortalitet som det å få gravide til å slutte å røyke. I Sverige representerer omfanget av svangerskap etter in vitro-fertilisering et større problem for dødeligheten i første leveuke enn røyking. Dødelighet i første leveuke i Sverige kunne ha vært redusert med 9% dersom man ikke hadde hatt slik behandling (5), røykingens betydning for dødeligheten i første leveuke for fødsler i Sverige i årene 1983–85 er estimert til 5% (15).

Ut fra de svenske tallene fra 1983–85 (15) kan tilskrivbar risiko for perinatal død relatert til røyking beregnes til 6% (her er mødre der opplysninger om røyking mangler regnet som ikke-røykere). Den gang var det rundt 30% av de gravide som røykte både i Sverige (15) og i Norge (16). Nå er andelen røykere lavere, rundt 13% av de gravide i Norge røyker ifølge de siste undersøkelsene (17), og maternell røyking bidrar nok mindre til den samlede perinatale risiko enn før.

I mangel av opplysninger om fødsler etter assistert befruktning i Norge kan vi bruke økningen i tvillinger som en indikator på omfanget av slik behandling. Tvillingenes bidrag til den samlede perinatale dødeligheten lå tidligere nokså stabilt på omtrent 2% (18). I femårsperioden 1992–96 ble det i Norge født 8 643 tvillingpar, 217 av disse barna døde perinatalt (Medisinsk fødselsregister, personlig meddelelse). Tvillingenes bidrag til perinatal mortalitet i denne perioden kan beregnes til 5%, som er av samme størrelsesorden som det røyking betydde for perinatal dødelighet den gang en tredel av de gravide røykte. Fra andre land er det rapportert liknende tall, for eksempel utgjør tvillinger 2% av de levendefødte barna i USA, men bidrar med 11% til dødeligheten i første leveuke og 8% til spedbarnsdødeligheten (11).

Det kan virke provoserende å sammenlikne infertilitetsbehandling med røyking, men flerlingsvangerskap og røyking er begge ri-

sikofaktorer for død og helseproblemer hos barn, og begge risikofaktorer er viktige eksegene faktorer som kan påvirkes.

### Ett egg og tidligere behandling

Den åpenbare konklusjonen som andre har trukket, er at de iatrogene årsakene til flerlingsvangerskapene må bringes under kontroll (5, 7, 19–22). På bakgrunn av erfaringene i Sverige vurderer nå Socialstyrelsen å innføre et påbud om rutinemessig bare å sette tilbake ett befruktet egg ved in vitro-fertilisering, og bare helt unntaksvis sette tilbake to (7). Svensk forening for obstetrik og gynekologi har i sin høringsuttalelse støttet dette forslaget (23).

Den økte forekomsten av flerlinger forklarer ikke hele økningen i risiko ved svangerskap etter infertilitetsbehandling (4, 5), og maternelle risikofaktorer som langvarig infertilitet og lavere paritet kan vanskelig elimineres. Relativ risiko for dødfødsel og dødsfall i første leveår for enkeltfødte etter assistert befruktning er økt selv etter justering for mors alder og paritet (4, 5). Høy maternell alder er en risikofaktor som kan reduseres ved endret behandlingsstrategi. Socialstyrelsen i Sverige har presisert at overgangen til å tilbakeføre ett egg også innebærer at behandlingen må startes tidligere (yngre alder) enn hva som hittil har vært vanlig, for å oppnå samme antall graviditeter (7).

Fagmiljøene som behandler kvinner som ønsker å få barn, bør ha som mål å øke andelen friske barn med normal fødselsvekt født til termin etter ukompliserte svangerskap. Det er ikke lenger tilstrekkelig å bruke antall levendefødte barn som suksessparameter (20). Det er foreslått at andelen tvillinger og trillinger etter infertilitetsbehandling bør rapporteres som komplikasjonsrater, og miljøene bør selv endre sin praksis hvis de ønsker å unngå offentlig regulering (20). De fagmiljøene som behandler infertilitet, bør ta denne utfordringen. Det er tankevekkende når perinatalkomiteen i Troms fylke i sin analyse av perinatale dødsfall har funnet at svangerskap etter in vitro-fertilisering var en av risikofaktorene for perinatal død (24).

### Litteratur

1. MRC Working Party on Children Conceived by In Vitro Fertilisation. Births in Great Britain resulting from assisted conception, 1978–87. *BMJ* 1990; 300: 1229–33.
2. Sunde A, von Düring V, Kahn JA, Molne K. IVF in the Nordic countries 1981–1987: a collaborative survey. *Hum Reprod* 1990; 8: 959–64.
3. von Düring V, Maltau JM, Forsdahl F, Åbyholm T, Kolvik R, Ertzeid G et al. Svangerskap, fødsler og nyfødte etter in vitro-fertilisering i Norge, 1988–91. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 30: 2054–60.
4. Tanbo T, Dale PO, Lunde O, Moe N, Åbyholm T. Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 188–92.
5. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren K-G, Wennerholm U-B. Deliveries and children born

after in-vitro fertilisation in Sweden 1982–95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 354: 1579–85.

6. Neurologiska funktionshinder hos barn födda efter provrörsbefruktning. SoS-rapport 2000: 4. Stockholm: Socialstyrelsen, 2000.

7. Socialstyrelsens yttrande över behandling av ofrivillig barnlöshet (Ds 2000: 51). Stockholm: Socialstyrelsen, 2001. <http://www.sos.se/FULLTEXT/108/2001-108-1/2001-108-1.htm>.

8. Barker DJP, red. Fetal and infant origins of adult disease. London: British Medical Journal, 1992.

9. Westergaard T, Wohlfart J, Aaby P, Melbye M. Population based study of rates of multiple pregnancies in Denmark, 1980–94. *BMJ* 1997; 314: 775–9.

10. Dunn A, Macfarlane A. Recent trends in the incidence of multiple births and associated mortality in England and Wales. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 75: F10–9.

11. Powers WF, Kiely JL. The risks confronting twins: a national perspective. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 456–61.

12. Tough SC, Greene CA, Svenson LW, Belik J. Effects of in vitro fertilization on low birth weight, preterm delivery, and multiple birth. *J Pediatr* 2000; 136: 618–22.

13. Fødsler i Norge gjennom 30 år. Bergen: Medisinsk fødselsregister, Universitetet i Bergen, 1997.

14. Årsmelding 1997. Bergen: Medisinsk fødselsregister, Universitetet i Bergen, 1998.

15. Cnattingius S, Haglund B, Meirik O. Cigarette smoking as risk factor for late fetal and early neonatal death. *BMJ* 1988; 297: 258–61.

16. Backe B. Maternal smoking and age. Effect on birthweight and risk for small-for-gestational age births. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 172–6.

17. Valbø A. Depression and smoking during pregnancy. *Gynekologen* 2001, nr. 3: 39.

18. Magnus P, Haldorsen T, Bakketeig LS. Perinatal dødelighet for enkeltfødte og tvillinger 1967–84. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1988; 108: 2006–8.

19. Dahlquist G, Lundberg VA, Bergh T, Bygdemann M, Brorsson B, Dahlgren H et al. Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF). SBU-rapport 147. Stockholm: SBU, 2000.

20. The ESHRE Capri workshop group. Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod* 2000; 15: 1856–64.

21. Gerris J, Van Royen E. Avoiding multiple pregnancies in ART: a plea for single embryo transfer. *Hum Reprod* 2000; 15: 1884–8.

22. Wolner-Hanssen P, Rydhstroem H. Cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization: estimated costs per successful pregnancy after transfer of one or two embryos. *Hum Reprod* 1998; 13: 88–94.

23. Remissvar: Behandling av ofrivillig barnlöshet (DS 2000: 51). SFOG Medlemsblad. Svensk forening for obstetrik och gynekologi 2001, nr. 1, 8–9.

24. Dahl LB, Berge LN, Dramsdahl H, Vermeer A, Huurnink A, Kaaresen PI et al. Antenatal, neonatal and post neonatal deaths evaluated by medical audit. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 1075–82.

○