

Tilbakeføring av ett embryo ved assistert befruktning

Sammendrag

Bakgrunn. For å øke sannsynligheten for graviditet etter assistert befruktning har det vært vanlig å tilbakeføre flere embryoer i samme syklus. Dette har medført en høy forekomst av flerlingsvangerskap og dermed økt risiko for mor og barn.

Materiale og metode. Studien omfatter 2 765 behandlinger med assistert befruktning utført ved Fertilitetsseksjonen ved St. Olavs Hospital i årene 2002–05. I denne perioden har vi endret våre fryse- og tineprosedyrer, og hos stadig flere kvinner blir det satt tilbake bare ett embryo.

Resultater og fortolkning. Forekomsten av tvillingsvangerskap etter assistert befruktning ble redusert fra 36 % til 8 %. I hormonstimulerte behandlingsforsøk med tilbakeføring av ferske embryoer fikk 75 % av kvinnene tilbakeført ett embryo i 2005. Samme år fikk 69 % av parene ett eller flere embryoer nedfrost per egguthenting, mot 27 % i 2002.

Til tross for at andelen gravide etter tilbakeføring av ferske embryoer er noe redusert i perioden, har den totale graviditetsraten per egguthenting holdt seg stabil. Forbedringen av våre fryse- og tineprosedyrer har vært avgjørende for et bedre behandlingstilbud, samtidig som det er blitt en lavere andel flerlinger. Dette innebærer mindre belastning for parene og lavere kostnader for samfunnet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 3082

Liv Bente Romundstad

libero@ntnu.no

Arne Sunde

Sigrun Kjotrød

Hildegunn Stoum

Knut Hoff Kierulf

Berit Lippe

Astri Wold

Vidar von Düring

Fertilitetsseksjonen

Gynekologisk avdeling

St. Olavs Hospital

7006 Trondheim

Tilbakeføring av mer enn ett embryo per behandlingsforsøk har ført til en høy forekomst av flerlingsvangerskap, noe som innebærer økt risiko for komplikasjoner, for tidlig fødsel og perinatal dødelighet og sykdom (1). Samfunnsøkonomisk gir flerlingsfødsler store merkostnader (2, 3). Tidlig i 1990-årene var man ved fertilitetsklinikene i Norge først og fremst opptatt av den høye forekomsten av trillinger (4). Halvparten av trillingfødsleene i 1992 var resultat av assistert befruktning. Ved de fleste norske fertilitetsklinikker begrenset man derfor antall innsatte embryoer til maksimalt to. Dette ga redusert forekomst av trillinger etter assistert befruktning, mens tvillingforekomsten etter behandling økte i 1990-årene. Den høye andelen flerlinger anses, også internasjonalt, som et stort problem. Derfor anbefaler European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) en reduksjon av antall embryoer som tilbakeføres etter assistert befruktning (5).

Lavere andel tvillingfødsler etter assistert befruktning kan oppnås ved at man setter tilbake bare ett embryo (6). Dette vil føre til at graviditetsraten per behandlingsforsøk går noe ned. Forskjellige strategier har vært forsøkt for å selektere kvinner som har høy risiko for å få tvillinger. Modellene har vært basert på en kombinasjon av prognostiske faktorer hos kvinnen og bedømmelse av embryokvaliteten (7). Det har vist seg vanskelig å finne gode modeller som kan brukes universelt. Imidlertid har finske studier vist at man kan opprettholde en akseptabel akkumulert graviditetsrate per egguthenting ved hjelp av gode fryse- og tineprosedyrer for embryoer (8).

I Norge ble det første barnet etter in vitro-fertilisering født i Trondheim i 1984 (9), og det første barnet i Norden etter tilbakeføring av tinte embryoer kom til verden samme sted

i 1987 (10). Etter dette har fryse- og tineteknologien endret seg lite her i landet. I slutten av 1990-årene ble det ved finske fertilitetsklinikker satset mye å forbedre teknologien. Fra 2002 har vi sammen med universitetssykehuset i Helsingfors arbeidet med å forbedre vårt fryseprogram. Formålet med denne artikkelen er å illustrere endringer i våre prosedyrer og hvilke konsekvenser det har hatt.

Materiale og metode

Vi har studert alle behandlinger med assistert befruktning utført ved Fertilitetsseksjonen ved St. Olavs Hospital i perioden 1.1. 2002–31.12. 2005.

Data er hentet fra vår lokale database, som inneholder kliniske og laboratoriemessige opplysninger knyttet til forsøk med assistert befruktning etter in vitro-fertilisering eller intracytoplasmatiske spermieinjeksjon.

I perioden 2002–05 ble det startet 2 765 behandlingsforsøk med hormonstimulering. Dette resulterte i 2 458 fullførte forsøk med tilbakeføring av ferske embryoer. I samme periode ble det startet 1 317 fryseforsøk, som resulterte i 943 tilbakeføringer av tinte embryoer. Av de 1 317 startede fryseforsøkene var 664 i substituert syklus og 653 i naturlig.

Endringer i fryse- og tineprogram

I løpet av perioden har vi foretatt flere endringer i våre fryse- og tineprosedyrer, både klinisk og laboratoriemessig – basert på erfaringer fra Finland (8).

Vi startet i 2002 med endret frysebeskytter, i samsvar med protokoll fra universitetssykehuset i Helsingfors (8). I 2003 gjorde vi en prospektiv randomisert studie av to forskjellige dyrkningsmedier for embryoer. Vi sammenliknet de resultatene vi oppnådde ved å anvende alle medier og ingredienser enten fra MediCult (vårt standardssystem)

! Hovedbudskap

- I perioden 2002–05 har betydelig flere kvinner fått satt tilbake kun ett embryo per behandling ved assistert befruktning ved St. Olavs Hospital
- Andelen tvillinger er redusert, samtidig som like mange kvinner får barn
- Endringene skyldes en forbedring av vårt program for frysing og optiming av embryoer

med tilsvarende fra Cook (brukt i Helsingfors). Mediesystemene ble anvendt slik som produsentene anbefalte i sine respektive produktbeskrivelser. Studien viste at medier fra Cook førte til en signifikant forbedring av vårt fryseprogram (11). Fra 2004 skiftet vi derfor til dette som standardmedium. Opptining av embryoene ble endret til en raskere prosedyre. Tidligere ble de tint i isbad i 15 minutter før de ble overført til tinemedier som holdt romtemperatur. Dette ble endret til tining i vannbad (37 °C) i to minutter før overføring til tinemedier som holder romtemperatur.

Synkronisering av tilbakeføring

Tidspunktet for tilbakesetting er svært viktig for optimaliseringen av fryseprogrammet. Kvinner med regelmessig menstruasjon, 28–32 dagers syklus, får tilbakeføring i naturlig syklus tredje dag etter omslag på egg-løsningstest. Kvinner med oligomenoré/amenoré får tilbakeføring i substituert syklus for å oppnå en tilfredsstillende tykkelse på livmorslimhinnen. Vi behandler med østrogen i form av Progynova 2 mg × 3. Etter tilbakeføring av tinte embryoer gis gestagenbehandling i form av Progestan 200 mg × 3. I naturlig syklus gir vi gestagenbehandling i to uker, i substituert syklus starter vi gestagenbehandling to dager før tilbakeføring og gir gestagen frem til 10. svangerskapsuke i kombinasjon med østrogen tilskudd. Vi har lagt vekt på nøyaktig monitoring av tidspunkt for tilbakeføring. Synkronisering mellom endometriets fase og embryoets stadium er avgjørende for en vellykket implantasjon.

Kvaliteten på fryseprogrammet har vi vurdert gjennom andelen embryoer som fryses og overlever tining. Den andre kvalitetsindikatoren er andelen graviditeter etter tilbakeføring av tinte embryoer.

Tilbakeføring av ett embryo

Frem til 2004 var det bare hos de kvinnene som ikke hadde flere egnede embryoer for tilbakeføring at det kun ble satt inn ett. Ved utgangen av 2003 var kvaliteten på vårt fryseprogram blitt så god at kriteriene for elektiv tilbakesetting av ett embryo (elective single embryo transfer, eSET) kunne endres. Vår målsetting var å redusere andelen tvillinger til under 10% og samtidig opprettholde en graviditetsrate på 30%. Fra januar 2004 ble det hos kvinner under 36 år med minst to «gode» embryoer i første og annet behandlingsforsøk tilbakesatt bare ett, i henhold til anbefalinger fra European Society of Human Reproduction and Embryology (12). Etter det første halvåret med disse kriteriene ble det klart at vi ikke fikk en tilstrekkelig reduksjon i andelen tvillinger. Fra august 2004 ble derfor seleksjonskriteriene for elektiv tilbakesetting av ett embryo endret igjen. Alle kvinner, uansett prognostiske faktorer, fikk kun ett embryo tilbakesatt dersom de hadde minst to embryoer av god kvalitet, slik at minst ett av disse kunne fryses.

Resultater

I perioden 2002–05 har andelen kvinner som har fått elektiv tilbakeføring av bare ett embryo ved vår avdeling steget fra 10% til 75% (tab 1). Forekomsten av tvillingsvangerskap etter assistert befruktning er i samme periode blitt redusert fra 36% til 8% (fig 1). Andelen eggthentinger med nedfrysing av overtallige embryoer har økt fra 27% til 69% (tab 1). Overlevelsen etter tining av embryoer har økt fra 34% til 59% (tab 1).

Andelen som er blitt gravide etter tilbakeføring av ferske embryoer har sunket fra 37% til 30% (fig 1). Den totale andelen som har fått barn har likevel holdt seg stabil – på grunn av flere tilbakeføringer per eggthenting. Den akkumulerte fødselsraten var 31%, 33% og 34% for henholdsvis 2002, 2003 og 2004. Fødselsraten for dem som fikk behandling i 2005 er ikke klar.

Antall eggthentinger er redusert – fra 671 i 2002 til 642 i 2005. Det totale antall startede behandlinger med både ferske og tinte embryoer i denne perioden har steget fra 811 i 2002 til 1 226 i 2005 (fig 2). Antall tilbakeføringer av tinte embryoer har steget fra 75 til 405 per år, samtidig som det er blitt færre tilbakeføringer av ferske embryoer – fra 626 til 579. Det totale antall tilbakeføringer har økt fra 701 til 984.

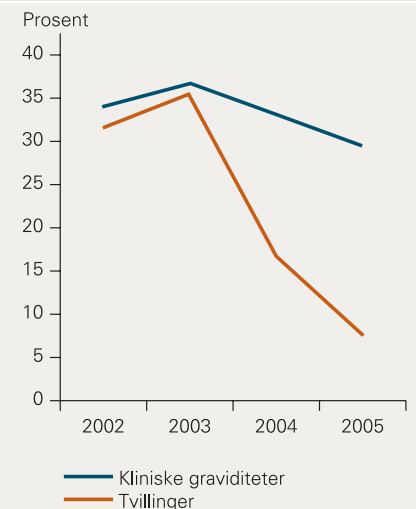
Diskusjon

Ved å sette tilbake kun ett embryo i hvert behandlingsforsøk og samtidig forbedre våre fryse- og tineprosedyrer har vi oppnådd en betydelig reduksjon i andelen flerlinger – uten at sannsynligheten for å få med seg ett barn hjem per eggthenting er blitt redusert. Dette er i tråd med resultatene fra Finland (13) og fra en nordisk multisenterstudie (14).

Fra 2002 til 2005 er andelen flerlinger blitt redusert fra 36% til 8%, samtidig som andelen som er blitt foreldre, har holdt seg stabil. Det er grunn til å tro at den kumulative andelen par som får barn vil stige ytterligere, siden mange fremdeles har nedfrosne embryoer igjen. Spesielt gjelder dette året 2005.

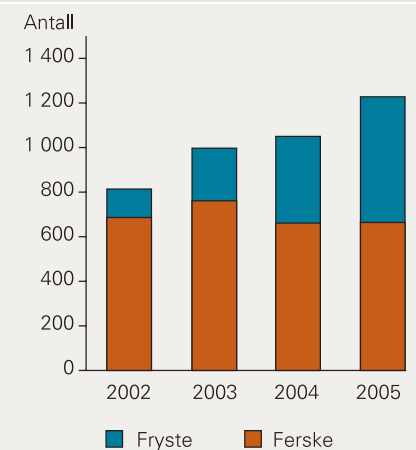
I løpet av perioden har vi foretatt en rekke endringer. Vi har evaluert dyrkningsmedier i en randomisert, kontrollert studie (11). De andre tiltakene er ikke evaluert enkeltvis og må derfor vurderes samlet. Kvaliteten på fryseprogrammet har vi vurdert gjennom andelen embryoer som overlever tining og implantasjonsraten etter tilbakeføring av tinte embryoer. I perioden er andelen eggthentinger med nedfrysing av embryoer i samme behandlingsforsøk blitt tredoblet (tab 1). Andelen av alle embryoer som blir fryst har økt, i tillegg til at en større andel av dem overlever opptining (tab 1). Dette innebærer at vi nå er i stand til å bruke en vesentlig større andel embryoer fra hver eggthenting for tilbakeføring i flere behandlingsforsøk etter opptining.

Figur 1



Andel kliniske graviditeter og andel tvillinger etter tilbakeføring av ferske embryoer (%)

Figur 2



Antall startede prøverørsforsøk, både in vitro-fertilisering og intracytoplasmatiske spermieinjeksjoner, fordelt på ferske og frysede embryoer

For pasientene betyr dette bedre behandling enn tidligere. Antall behandlinger med full hormonstimulering og eggthenting per par reduseres. En ordinær hormonstimulering ved assistert befruktning varer minst tre uker. I løpet av stimuleringsperioden må kvinnen følges opp med ultralydkontroller. Eggthenting gjøres poliklinisk i lokalbedøvelse med tillegg av opiater gitt intravenøst. Selve uthenting utføres ultralydveiledet gjennom skjeden. Enkelte opplever dette inngrepet som svært ubehagelig. Stimulering og eggthenting innebærer sykmelding i 3–7 dager. Økningen i andelen frysede embryoer medfører at færre pasientene behøver å komme tilbake til ny eggthenting. Vi får derfor en ønsket reduksjon i andel eggthentinger per kvinne. Belastning

Tabell 1 Oversikt over andel tilbakeføringer i fersk syklus med bare ett embryo, andel eggthentinger med nedfrysing av embryoer i samme behandlingsforsøk og andel embryoer som har overlevd frysing og opptining ved St. Olavs Hospital i perioden 2002–05 (%)

	2002	2003	2004	2005
Andel tilbakeføringer i fersk syklus med bare ett embryo	10	11	54	75
Andel eggthentinger der det har vært fryst embryoer	27	39	63	69
Andel embryoer som har overlevd frysing og opptining	34	49	57	59

gen for pasienten ved tilbakeføring av opp-tinte embryoer er vesentlig lavere. I tillegg kan oppfølgingen av substituerte fryseforsøk gjøres av gynekolog på hjemstedet, i tett samarbeid med vår avdeling. Dette innebærer at kvinnen kan reise frem og tilbake for tilbakeføring av tinte embryoer i løpet av en dag.

En reduksjon av andelen flerligner betyr en betydelig reduksjon i samfunnets utgifter til svangerskapsomsorg og fødsel. Tvilling-svangerskap er risikograviditeter. Det er høyere frekvens av svangerskapskomplika-sjoner og økt forekomst av fødsel før termin. Halvparten av tvillingsvangerskapene etter assistert befruktning i Norge innebærer for tidlig fødsel (4). Det er flere svangerskaps-kontroller, flere innleggelse i fødeavdeling, hyppigere sykmelding og økt frekvens av operative forløsninger. Tvillinger som er for tidlig født vil som regel trenge overføring til nyfødtintensivitet. Det er også høyere dødelighet og sykkelighet hos tvillinger enn hos enkeltfødte (4, 15).

Elektiv tilbakeføring av ett embryo kombi-nert med gode fryse- og tineprosedyrer har, medisinsk sett, vært en fornuftig og hensikts-messig utvikling til beste for pasientene.

Etter innføringen av en ny refusjonsordning 1.1. 2002 tilbys pasientene en pakkeløsning på tre behandlingsforsøk (eggthenting og tilbakeføring) med en egenandel på 18 000 kroner. Det er ingen egen refusjon for nedfrysing og tilbakeføring av tinte embryoer, noe som har endret rammebetingelsene for virksomheten. Dette forsterkes av at vi i perioden har hatt en økning i antall tilbakeføringer av tinte embryoer.

Konklusjon

Tilbakeføring av bare ett embryo kombinert med nedfrysing av overskuddsembryoer er effektivt og gir mindre belastning for pasientene. Den totale sannsynlighet for å få barn er like stor, og risikoen for tvillingsvangerskap er vesentlig redusert. Vår strategi har positive konsekvenser for pasientene.

Litteratur

- Bergh T, Ericson A, Hillensjø T et al. Deliveries and children after in-vitro fertilisation in Sweden 1982–95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 354: 1579–85.
- Gerris J, De Sutter P, De Neubourg D et al. A real-life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two-embryo transfer in first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2004; 14: 917–23.

- Gissler M, Malin Silverio M, Hemminki E. In vitro fertilization pregnancies and perinatal health in Finland 1991–1993. *Hum Reprod* 1995; 10: 101–6.
- von Düring V, Maltau JM, Forsdahl F et al. Svangerskap, fødsel og barn etter in vitro-fertilisering i Norge, 1988–91. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 2054–60.
- Land JA, Evers JL. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? *Hum Reprod* 2004; 19: 1046–8.
- Vilksa S, Tiitinen A, Hyden-Granskog C et al. Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple births. *Hum Reprod* 1999; 14: 2392–5.
- Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D et al. Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. *Hum Reprod* 1999; 14: 2345–9.
- Tiitinen A, Haltunen M, Härkki P et al. Elective single embryo transfer: the value of cryopreservation. *Hum Reprod* 2001; 16: 1140–3.
- Kahn JA, von Düring V, Sunde A et al. Barn født etter in vitro-fertilisering. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1988; 108: 3112–3.
- Sunde A, von Düring V, Kahn JA et al. Nedfrysing, tining og tilbakesetting av humane embryoer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 26–9.
- von Düring V, Kjoetroed S, Romundstad LB et al. The impact of cryopreserved embryos. A prospective randomised study comparing culture media from Cook® ivf to Medicult® in IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2005; 20: i53.
- Land JA, Evers JL. Risks and complications in assisted reproduction techniques: report of an ESHRE consensus meeting. *Hum Reprod* 2003; 18: 445–57.
- Tiitinen A, Hyden-Granskog C, Gissler M. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The value of cryopreservation on cumulative pregnancy rate per single embryo transfer should not be forgotten. *Hum Reprod* 2004; 19: 2439–41.
- Thurin A, Hausken J, Hillensjø T et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2004; 351: 2392–402.
- Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 575–93.

Manuskriptet ble mottatt 8.2. 2006 og godkjent 22.9. 2006. Medisinsk redaktør Erlend Hem.