

Äggåterföring efter in vitro-fertilisering

# TVÅ ÄGG I STÄLLET FÖR TRE GER SAMMA GRAVIDITETSTAL

Genom att återföra högst två, mot tidigare upp till tre preembryon (ägg), efter in vitro-fertilisering, IVF, har risken för tre-äggstrillingar eliminerats. Trots reduktionen av antalet återförda ägg bibehölls graviditetsfrekvensen oförändrad. Förklaringen till detta är att en större andel av de återförda äggen implanteras än tidigare.

Med ytterligare stigande implanteringsfrekvens per återfört ägg kommer återföring av ett enda ägg säkerligen att bli vanligare för att undvika även tvillinggraviditeter.

Graviditetsfrekvensen efter återföring av in vitro-fertiliserade ägg har ökat avsevärt under de senaste åren. 1990 var den genomsnittliga, kliniska graviditetsfrekvensen (ultraljudsverifierade graviditeter) för Sveriges 13 IVF-kliniker 20 procent per äggåterföring. 1993 var siffran 31 procent, och därmed uppvisade Sverige de bästa siffrorna i världen [1].

På Curakliniken var graviditetsfrekvensen per äggåterföring 35 procent 1993, 37 procent året därpå och 1995 38 procent. Detta trots att antalet ägg som återfördes per patient hade reducerats successivt under perioden från högst tre ägg till högst två. 1993 återfördes tre ägg i 46 procent av behandlingarna (medeltalet i Sverige var 48 procent). Motsvarande siffra var 10 procent 1994 och 7 procent under våren 1995; under hösten återfördes högst två ägg per behandling.

## Implantationsfrekvens viktigast vid jämförelser

Implantationsfrekvensen är en viktigare jämförelsesiffra än graviditetsfre-

## Författare

PER SUNDSTRÖM

docent, IVF-enheten, Curakliniken, Malmö.

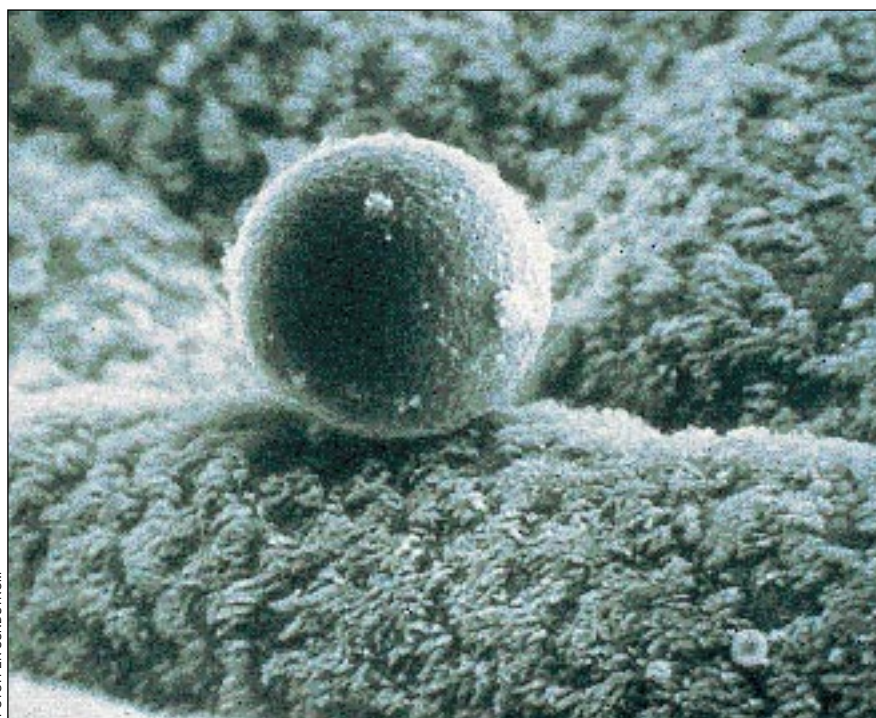


FOTO: PER SUNDSTRÖM

Humant ägg i äggledaren på väg mot livmoderhålan. Återföring av ett enda ägg efter IVF kommer att bli vanligare för att undvika flerbörder. (Jämför äggets storlek med den röda blodkroppen i bildens nedre högra hörn).

kvensen vid IVF. Med implanteringsfrekvens avses antalet hinnssäcken, med eller utan levande foster, vid första ultraljudsundersökningen i graviditetsvecka 7-8 dividerat med det totala antalet återförda ägg, uttryckt i procent.

Implantationsfrekvensen anger hur stor andel av de återförda äggen som implanteras. Graviditetsfrekvensen säger att minst ett av de återförda äggen implanteras, men säger inget om antalet ägg som behövde återföras för att uppnå en viss graviditetsfrekvens.

Graviditetsfrekvensen kan befinna sig på samma nivå vid olika kliniker. Fler ägg behöver dock återföras vid en klinik med i genomsnitt lägre implanteringsfrekvens än vid en klinik med högre implanteringsfrekvens, för att uppnå denna nivå. Implanteringsfrekvensen är således en viktig siffra att beakta vid resultatjämförelser mellan olika IVF-material.

Förklaringen till den ökade, och där- efter bibehållna, graviditetsfrekvensen hos oss, trots en reduktion av medeltalet återförda ägg, var att implanteringsfrekvensen per återfört ägg ökade från 19 procent 1993 till 25 procent

1995, dvs från att vart femte till att vart fjärde återfört ägg implanterades.

## Fler återförda ägg kompenserar låg implanteringsfrekvens

Främst beror implanteringsfrekvensen på äggets viabilitet. Ett äggs förmåga att överleva är i sin tur beroende av bland annat äggets ålder (kvinnans ålder), stimuleringsmodellen och laboratoriemässiga variabler, såsom t ex odlingsmediets beskaffenhet och om det är lätt eller svårt att föra in ägget/-en i livmoderhålan.

Dessutom föreligger det variationer i implanteringsfrekvensen från klinik till klinik, utan att man kan peka på någon uppenbar anledning.

För att kompensera för en låg implanteringsfrekvens efter IVF återförs därför mestadels fler än ett ägg. Risken för flerbördsgraviditeter behöver dock inte nödvändigtvis öka, eftersom risken

**Tabell I.** Sammanställning över IVF-resultat vid Curakliniken 1994–1995. Siffror inom parentes anger procent.

|                                | Antal          |
|--------------------------------|----------------|
| Par som startade behandling    | 608            |
| Startade cykler                | 898            |
| Äggaspirationer                | 842            |
| Återföranden av ägg            | 766            |
| Par med minst en äggåterföring | 544            |
| Kliniska graviditeter          | 285            |
| Aborter <vecka 16              | 37             |
| Aborter >vecka 16              | 7              |
| Ektopiska graviditeter         | 3              |
| Förlossningar                  | 238            |
| varav med tvillingar           | 63             |
| med trillingar                 | 1              |
| Implanterade ägg/återförda ägg | 367/1 491 (25) |
| Barn/återförda ägg             | 303/1 491 (20) |

är direkt korrelerad till implantationsfrekvensen. Således är risken för flerbördsgraviditeter, både tvillingar och trillingar, relativt låg om implantationsfrekvensen är låg. Med återföring av tre ägg kan man dock inte bortse från risken för trillingar, vilket torde vara ett orosmoment för de kvinnor som får tre ägg återförda.

Om implantationsfrekvensen däremot är hög ökar flerbördsfrekvensen, även om bara två ägg återförs.

Vid en hög genomsnittlig implantationsfrekvens efter IVF kan givetvis graviditetsfrekvensen ökas ytterligare om man väljer att återföra tre ägg. Detta sker dock till priset av en ökad andel av både trillingar och tvillingar, vilket inte är en försvarlig regim.

### Trillinggraviditeter – ett bekymmer

Det totala antalet trillingförlossningar i landet efter IVF var 1993 23 av drygt 1 000 IVF-förlossningar (Socialstyrelsens resultatsammanställningar). Samma år var andelen trillingförlossningar på Curakliniken tre av totalt 100 förlossningar. Under perioden 1994–1995 fick vi en trillinggraviditet. Denna uppkom dock efter återföring av två ägg, varav det ena ägget således gav upphov till en monozygot tvilling.

En trillinggraviditet/förlossning är ett såväl socialt, obstetriskt som neonatalt bekymmer [2]. Inte minst har det senare påpekats av barnläkarna som har att ta hand om för tidigt födda flerbördsbarn, varav trillingar eller fler är särskilt utsatta.

### RESULTAT OCH KOMMENTARER

Graviditetsfrekvensen räknad per äggåterföring, vilket är det vanligaste sättet att räkna på, var 37 procent (Ta-

bell I). Räknat per par med vardera minst en äggåterföring (544 par med i medeltal 1,4 äggåterföringar per par) under de två åren, blev hälften gravida. Förlossningsfrekvensen per äggåterföring var 31 procent (238/766).

### Kvinnans ålder har störst betydelse för resultatet

Graviditetsfrekvensen per äggåterföring relaterad till infertilitetsdiagnoserna tubarskada, annan kvinnlig faktor, manlig faktor eller oförklarad infertilitet visade ingen större variation (35–41 procent).

Graviditetsfrekvensen varierade framför allt med kvinnans ålder och var dubbelt så hög hos kvinnor under 30 år (44 procent) som hos kvinnor över 40 år (21 procent) (Tabell II).

Implantationsfrekvensen per återfört ägg hos kvinnor som var yngre än 30 år var nära den tredubbla (30 procent) jämfört med dem som var 40 år och äldre (11 procent).

### Lika stor graviditetschans vid fjärde försöket som vid första

Antalet IVF-försök tycktes inte nämnvärt påverka chansen att bli gravid, utan denna var ungefär lika stor vid första försöket som efter fyra försök eller fler (Tabell III).

Kvinnor som var yngre än 37 år och som fick två ägg återförda, och där äggåterföringen var lätt att utföra, hade en graviditetschans som var högre än medelfrekvensen. Graviditetsfrekvensen för dessa var 45 procent per äggåterföring (144 graviditeter/320 äggåterföringar).

### Högre implantationsfrekvens om två ägg återfördes

Graviditetsfrekvensen var densamma vare sig två eller tre ägg återfördes (39 respektive 40 procent). Om endast ett ägg kunde återföras var graviditetsfrekvensen, vilken då är lika med implantationsfrekvensen, 24 procent (Tabell IV).

Implantationsfrekvensen per återfört ägg var 26 procent när två ägg återfördes. Om tre ägg återfördes var den endast 15 procent per återfört ägg. Vid återföring av två ägg, selekteras ofta dessa två bland flera ägg av god kvalitet (morfologiskt bedömt i mikroskop). Vid återföring av tre ägg var anledningen ofta att endast något av äggen bedömdes vara av god kvalitet och det/de andra togs med för att eventuellt öka chansen till en graviditet, eftersom även ägg med till synes ej optimal morfologi kan ge barn.

Tre ägg återfördes efter 53 IVF-be-

**Tabell II.** IVF-resultat relaterat till kvinnans ålder.

| Ålder | Antal           |                 |              |  |  |
|-------|-----------------|-----------------|--------------|--|--|
|       | startade cykler | äggåterföringar | graviditeter | graviditeter/äggåterföringar i procent | implanterade ägg/återförda ägg i procent |
| 23–29 | 143             | 123             | 54           | 44                                     | 30                                       |
| 30–34 | 362             | 315             | 122          | 39                                     | 25                                       |
| 35–39 | 312             | 262             | 95           | 36                                     | 25                                       |
| 40–45 | 81              | 66              | 14           | 21                                     | 11                                       |

**Tabell III.** IVF-resultat relaterat till IVF-behandlingens ordningsnummer.

| Behandlingens ordningsnummer | Antal  |                 |              |  |
|------------------------------|--------|-----------------|--------------|--|
|                              | cykler | äggåterföringar | graviditeter | graviditeter/äggåterföringar i procent |
| 1:a                          | 432    | 362             | 143          | 39                                     |
| 2:a                          | 242    | 207             | 71           | 34                                     |
| 3:e                          | 129    | 114             | 36           | 32                                     |
| 4:e eller högre              | 95     | 83              | 35           | 42                                     |

**Tabell IV.** IVF-resultat relaterat till antalet återförda ägg.

| Antal återförda ägg | Antal           |              |  |  |
|---------------------|-----------------|--------------|--|--|
|                     | äggåterföringar | graviditeter | graviditeter/äggåterföringar i procent | implanterade ägg/återförda ägg i procent |
| 1                   | 94              | 23           | 24                                     | 24                                       |
| 2                   | 619             | 241          | 39                                     | 26                                       |
| 3                   | 53              | 21           | 40                                     | 15                                       |

handlingar under de två åren och resulterade i 21 graviditeter. Bland dessa fanns ingen trilling och endast två tvillingar. Detta talar för att ett eller två ägg av sämre kvalitet oftast medtogs vid äggåterföringarna med tre ägg.

Under hösten 1995 slopade vi helt återföringar med tre ägg för att eliminera risken för treäggstrillingar, dock utan att denna åtgärd negativt påverkade graviditetsfrekvensen (40 procent per äggåterföring) eller implantationsfrekvensen (27 procent per återfört ägg).

### Ingen duplexgraviditet gick under i tidig graviditet

Av de 285 graviditeterna slutade 36 (13 procent) som kompletta, tidiga missfall; en inducerad abort på grund av akrani tillkom. Inget tidigt missfall inträffade dock bland de graviditeter som startade som duplexgraviditeter, även om 15 av de ursprungliga 80 tvillinggraviditeterna spontanreducerades till simplexgraviditeter. Antalet sena missfall var sex (2 procent), samt en inducerad abort på grund av akrani.

Totalt förlorades 64 av de ursprungliga 367 implanterade äggen (17 procent) tidigt eller sent under graviditeten. Vart femte återfört ägg resulterade i ett fött barn (303 födda barn av 1 491 återförda ägg). Denna siffra är densamma som den uppskattade fekunditeten in vivo. Att förlossningsfrekvensen per äggåterföring blev drygt 50 procent högre efter IVF än motsvarande siffra per cykel in vivo beror givetvis på att endera, ibland båda, av de två (i medeltal) återförda äggen kan ge barn.

### Liten komplikationsrisk

Tre graviditeter var extrauterina (1 procent). 1993 var medelfrekvensen för extrauterina graviditeter i Sverige efter IVF 5 procent. Eventuellt kan vår förhållandevis låga frekvens förklaras av en daglig tillförsel av mikroniserat progesteron i lutealfasen, vilket relaxerar tubarmuskulaturen [3]. Därmed minskas måhända risken för att ett ägg »vandrar» ut i tuban och blir kvar där.

Övriga komplikationer som kan inträffa vid IVF är framför allt överstimuleringar. Internationella rapporter talar om 3–4 procent [4]. Till oss rapporterades totalt 13 överstimuleringar (2 procent per äggåterföring) under 1994–1995, varav sex kvinnor under kort tid sjukhusvårdades och tappades på ascites.

Under våren 1996 gjordes ett undantag från tvåäggsregeln: och efter 230 konsekutiva äggåterföringar med maximalt två ägg återfördes tre ägg till en 38-årig kvinna som genomgick sin sjätte IVF-behandling (kinnan hade ett missfall efter andra IVF-försöket). Trots att sannolikheten bedömdes som

mycket liten för en trillinggraviditet blev en sådan resultatet av behandlingen. Även om denna trillinggraviditet kan tillskrivas slumpen så går det givetvis inte, trots sannolikhetskalkyler, att gardera sig mot att en trillinggraviditet kan uppkomma om tre ägg återförs. En trillinggraviditet betraktar vi närmast som ett misslyckande.

### Ett enda ägg för att undvika tvillinggraviditet

Med tanke på den förhållandevis höga graviditetsfrekvensen som erhöles efter återföring av ett enda ägg (24 procent) är det inte uteslutet att vi i framtiden återför bara ett ägg för att undvika även tvillinggraviditeter. Detta inte så mycket av obstetriska eller neonatala skäl som av familjesociala skäl. Det mest naturliga är ju ett barn per förlossning, och risken för tvillingar går att välja bort om paret så önskar. Graviditetsfrekvensen/implantationsfrekvensen skulle dessutom sannolikt kunna ökas om man selekterade ägget bland flera ägg av god kvalitet mot, som nu, återföra det enda tillgängliga ägget vid en äggsåterföringarna.

På vår klinik har endast två kvinnor valt att få endast ett ägg, trots att flera ägg för återföring fanns att tillgå. Båda dessa kvinnor har pågående graviditeter.

Vad vi känner till har ingen studie av återföring av ett selekterat ägg ännu genomförts i världen.

Till följd av en ökad implantationsfrekvens per återfört ägg är graviditetsfrekvensen i vårt material nu lika hög efter återföring av två ägg, som efter återföring av tre. Det finns därför ingen anledning längre att återföra tre ägg och därmed riskera trillinggraviditeter. Möjligtvis kan kvinnor som är äldre än 40 år komma att bli undantagna från denna regel i framtiden, eftersom implantationsfrekvensen ändå visade sig vara förhållandevis låg hos denna grupp av kvinnor. Risken för trillinggraviditeter är därmed också liten.

Tills vidare kommer dock regeln om högst två ägg att kvarstå för samtliga patienter för att möjliggöra en utvärdering av ett ännu större patientmaterial i en jämförelse med andra nationella och internationella material.

### Referenser

1. Nygren KG, Wikland M. Världsrappport om IVF: Bästa resultaten i Sverige. Läkartidningen 1995; 92: 4541.
2. Lindberg B, Kjellmer I, Wennergren M, Rydström H, Flerbörd. Ett ökande obstetriskt och pediatrikt problem. Läkartidningen 1994; 91: 806-11.
3. James WH. Women's hormone concentrations and the increasing rates of ectopic pregnancy. Human Reprod 1996; 11: 233-44.
4. Schenker E. Complications of assisted reproduction. Fertil Steril 1994; 61: 411-4.

## TILLVÄXT



## FAKTORER

### Särtryck av en serie i Läkartidningen 1995

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen, ämnen som styr deras fundamentala livsprocesser.

Dessa ämnen kallas kollektivt tillväxtfaktorer. En serie i Läkartidningen 1995 om dem speglar tendenser i dagens medicinska forskning och pekar på några tillämpningsområden.

Området är i början av en snabb utveckling och många produkter är under utprovning för klinisk användning.

Häftet omfattar 12 artiklar på sammanlagt 56 sidor + färgomslag. Priset är 90 kronor. Vid köp av 11–50 ex 82 kronor, vid högre upplagor 77 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Tillväxtfaktorer

.....  
Namn

.....  
Adress

.....  
Postnummer/Postadress

.....  
Insändes till Läkartidningen,  
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet  
»Tillväxtfaktorer»

Telefax: 08-20 76 19