

## Hvorfor er forekomsten av superflerlinger fortsatt høy?

### Innledning

Fra 1967 og fram til midten av 80-tallet lå insidensen av tvillinger i Norge på ca. 1% av alle fødsler, mens den tilsvarende for superflerlinger (trillinger eller flere) var på 0,01-0,02% (Medisinsk Fødselsregister, <http://www.fhi.no/helseregistre/medisinsk-fodselsregister/statistikk>). I perioden 1985-2000 ble insidensen av tvillinger fordoblet, mens den for superflerlinger ble tredoblet, Figur 1 og 2. Den raske økningen i flerlingesvangerskap over en relativt kort periode ble tilskrevet introduksjonen av in vitro fertilisering (IVF) og liknende behandlingsmetoder for ufrivillig barnløshet på midten av 80-tallet. Ved disse metodene ble det satt inn flere befruktete egg i livmoren for å øke sannsynligheten for graviditet. Den store økningen i superflerling-insidensen skapte stor bekymring fordi disse svangerskapene alltid resulterer i for tidlig fødsel, med om lag ti ganger økt perinatal mortalitet og betydelig neonatal og langtidssykkelighet (Blickstein 2004; Tandberg 2010). Landets neonatalavdelinger var heller ikke forberedt på den raske økningen i for tidlig fødte barn.

I håp om å kunne redusere forekomsten av superflerlinger forårsaket av assistert befruktning, ble det gjennom første halvdel av nittitallet innført en konsensus blant IVF-avdelingene i Norge om at det som hovedregel ikke skulle settes mer enn to embryo tilbake i uterus. Denne praksisen viste seg imidlertid ikke å ha noen innvirkning på insidensen av tvillinger, men resulterte i en viss reduksjon av superflerling-insidensen. På slutten av nittitallet startet finske fagmiljøer et prosjekt med bare å sette inn ett embryo i uterus ved IVF (Vilska 1999). Bakgrunnen for å kunne gjøre dette var at resultatene ved nedfrysing av overtallige embryo var blitt gode. Man kunne derfor i en senere nordisk multisenterstudie vise at den kumulative sannsynligheten for å få et barn på ett ordinært IVF-forsøk var den samme dersom man satte inn ett embryo og deretter et fryst/tint embryo sammenliknet med å sette tilbake to embryo samtidig. Man oppnådde derved en dramatisk reduksjon i forekomsten av flerlingesvangerskap (Thurin 2004).

I Norge ble innsetting av bare ett embryo gradvis innført fra begynnelsen av 2000-tallet. Det medførte at den jevnt stigende insidensen av tvillinger gjennom siste halvdel av åtti- og hele nittitallet stoppet opp og har vist et moderat fall fra 2002 (Romundstad et al. 2006, Sunde 2007). I følge data fra Medisinsk Fødselsregister (MFR) har imidlertid forekomsten av superflerlinger ikke vist noe sikkert fall i den samme perioden.

Superflerlingesvangerskap medfører betydelige helseøkonomiske utfordringer og økt sykkelighet og dødelighet blant barna (Collins 2007a; Collins 2007b; Ledger 2006). I Storbritannia utgjorde kostnadene knyttet til flerlingesvangerskap etter assistert befruktning 56% av alle kostnader knyttet til IVF-svangerskap, og på verdensbasis utgjorde antall flerlingefødsler ca 3% av alle fødsler, men 14% av nyfødtdødelighet.

Fødeavdelingene ved Rikshospitalet og Ullevål universitetssykehus, senere slått sammen til Oslo universitetssykehus, har i perioden 2000-2014 hatt 15-20 % av landets fødsler. Fordi de har vært regionssykehusavdelinger for Helse Sørøst med en befolkning svarende til ca. halvparten av landets totalpopulasjon må det forventes at relativt sett flere superflerlingesvangerskap har blitt forløst her.

Formålet med vår studie var å studere mulige årsaker til den fortsatt høye forekomsten av superflerlingesvangerskap ved å se på hvordan superflerlingesvangerskapene ved de to fødeavdelingene ved Oslo universitetssykehus i perioden 2000-2014 hadde oppstått. Dersom det kunne finnes forklaringer på dette, ville det kanskje være mulig å lage strategier for å få insidensen ned.

## Materiale og metode

Ved hjelp av ansatte på fødeavdelingen OUS fant jeg fram alle superflerlingesvangerskap som hadde vært innlagt og født ved Rikshospitalet og Ullevål universitetssykehus (senere omtalt som Oslo universitetssykehus, OUS) i perioden 1. januar 2000-1. juli 2015. Dette ble gjort ved søk i elektronisk pasientjournal og ved manuelt søk i fødselsprotokollene for den aktuelle perioden. Data om sannsynlig årsak til superflerlingesvangerskap, svangerskapets varighet ved fødsel, fødselsvekter, peri- og neonatale komplikasjoner ble registrert og lagret kryptert. Data i denne studien er kun basert på journalopplysninger, ved ufullstendige opplysninger ble det ikke tatt direkte kontakt med pasientene, selv om slik godkjenning forelå, se under. Dette vil senere bli gjort i en planlagt studie for publisering i et medisinsk tidsskrift.

## Godkjenning

Studien og informasjonsskriv til pasientene i fall relevante data manglet, var godkjent av sykehusets personvernombud (PVO), 2013/18066.

## Statistikk

Kontinuerlige data presenteres som gjennomsnitt med standardavvik og analysert med Student t-test. Frekvenser oppgis i prosent og ble analysert med kjikvadrattest.

## Resultater

I perioden 1. januar 2000-1. juli 2015 var det ved OUS til sammen 89 trilling- (n=84) og firlingesvangerskap (n=5). Årsakene til disse svangerskapene fremgår av tabell 1. For 12 svangerskap i perioden 2000-2001 fant jeg ikke data utover det som sto i fødselsprotokollene, slik at jeg ikke hadde årsak til svangerskapene i disse.

Totalt fant jeg ingen årsak i 22,5% (20/89), spontant oppståtte trillinger i 24,7% (22/89 - ingen spontant oppståtte firlinger) og 25,8% (23/89) var forårsaket av ovariestimulerende behandling med enten klomifen eller gonadotropiner. Ett firlingesvangerskap oppstod etter selvadministrering med klomifen. In vitro fertilisering med eller uten intracytoplasmatiske spermieinjeksjon resulterte i 27,0% (24/89) superflerlinger. Årsaksforholdene fordeler seg derved nokså likt på de fire gruppene ukjent, spontane, hormonstimulering og IVF/ICSI.

Svangerskapene resulterte i 253 fødte trillinger (n=241) og firlinger (n=12). Svangerskapsvarighet og fødselsvekt ved forløsning for trillinger og firlinger fremgår av tabell 2. Svangerskapsvarigheten for begge grupper var adskillig lavere enn i totalpopulasjonen for øvrig, det samme gjaldt fødselsvekt. Man ser forskjeller mellom gruppene trillinger og firlinger, i den forstand at det var betydelig lavere svangerskapsvarighet og fødselsvekt hos firlingene enn trillingene, se tabell 2.

Perinatal mortalitet fremgår av tabell 3. Som det fremgår av tabellen var perinatal mortalitet adskillig høyere i både trilling- og firlingesvangerskapene enn i totalpopulasjonen, 4,7% versus 0,6%. Jeg fant også en betydelig forskjell i perinatal dødelighet mellom trillinger og firlinger, henholdsvis 3,7% for trillinger og 25% for firlinger,  $P < 0,05$ .

## Diskusjon

I perioden 1. januar 2000-1. juli 2015 var det ved OUS til sammen 89 trilling- (n=84) og firlingesvangerskap (n=5). Totalt fant jeg ingen årsak i 22,5% (20/89), spontant oppståtte trillinger i 24,7% (22/89 - ingen spontant oppståtte firlinger) og 25,8% (23/89) var forårsaket av ovariestimulerende behandling med enten klomifen eller gonadotropiner. In vitro fertilisering med eller uten intracytoplasmatiske spermieinjeksjon resulterte i 27,0% (24/89). En tilsvarende studie (Basit 2012) ble gjort i Dublin hvor de så på årsaker til superflerlingesvangerskap i perioden 1999-2008 ved tre sykehus. Ved disse sykehusene var

det i perioden 101 superflerlingesvangerskap, 93 trilling-, 7 firling- og 1 femlingesvangerskap, og det ble funnet data for konsepsjon for 78 (81%) av svangerskapene. Basit et al. fant i denne studien at 27,7% var spontant oppståtte, 33,7% var resultat av in vitro fertilisering med eller uten intracytoplasmatiske spermieinjeksjon og 21,8% var forårsaket av ovariestimulerende behandling med enten klomifen (15,8%) eller gonadotropiner (6%). I likhet med mine funn fordeler årsaksforholdene i denne studien seg nokså likt mellom gruppene spontane, hormonstimulering og IVF/ICSI.

Som det fremgår av tabell 1 ble det satt inn 2 embryo med IVF i hele 13 av 15 tilfeller som førte til trilling- og firlingesvangerskap i Norge i perioden 1. januar 2000-1. juli 2015 ved OUS. Dette tyder på at innsetting av ett embryo har vært en gradvis prosess og at det i alle disse svangerskapene må ha vært en eller flere monocygote flerlinger. I MFR er det ikke registrert antall embryo satt tilbake og det kan derfor ikke trekkes noen slutninger om praksis for dette på landsbasis. Det fremgår også av tabell 1 at 9 IVF/ICSI forsøk i utlandet resulterte i trillingesvangerskap og jeg vet ikke hvilken praksis som ble fulgt i disse tilfellene med hensyn til antall embryo satt inn. Det er registrert 0 IVF/ICSI forsøk i utland som resulterte i superflerlingefødsler i MFR, noe som kan tyde på en klar underreportering. Til sammen viser min studie at IVF/ICSI forårsaket 24 superflerlingesvangerskap av 89 trilling- (n=84) og firlingesvangerskap (n=5), 27,0%. Dette er en stor andel, men færre enn det er registrert i MFR hvor hele 81,4% av superflerlinger er registrert som IVF/ICSI, se tabell 4. Wilcox et al. fant at assistert befruktning resulterte i 22% av alle superflerlinger født i USA 1990 til 1991 (Wilcox 1996), hvilket er noe lavere enn i studien av Basit et al. (2012). Disse data viser at behandling med IVF/ICSI resulterer i omtrent like mange superflerlingesvangerskap som ovariestimulerende behandling. Ved IVF/ICSI vil forekomsten av superflerlinger kunne reduseres ytterligere ved økende innsetting av bare ett embryo. Det er ikke mulig ved ovariestimulerende behandling, derfor bør denne behandlingsformen vies økende oppmerksomhet.

I min studie over superflerlingesvangerskap fant jeg at 23 kvinner var hormonelt stimulert med klomifen (n=13) og gonadotropin stimulering (n=10), som utgjør 25,8% av de 89 trilling- (n=84) og firlingesvangerskapene (n=5). Det er ikke tilsvarende data i MFR, men dette er en stor andel av svangerskapene og kan være en årsak til at forekomsten av superflerlinger fortsatt er høy.

Mine funn samsvarer godt med en stor studie fra Quebec (Chaabane 2015), hvor de så på sammenhengen mellom ovariestimulering med eller uten intrauterin inseminasjon og assistert befruktning. Totalt 1407 flerlingefødsler og 3580 kontroller ble analysert. Her fant de

at mer enn halvparten (53,6%) av alle flerlingefødsler etterfulgt av medisinsk assistert befruktning forekom hos kvinner som hadde benyttet ovariestimulering med eller uten intrauterin inseminasjon. I denne studien konkluderte de med at selv om risikoen for flerlingefødsler assosiert med IVF/ICSI kan reduseres ved kun å sette tilbake ett embryo, bør det rettes spesiell oppmerksomhet mot den betydelige økte risikoen for flerligesvangerskap som følge av ovariestimulering, alene eller sammen med intrauterin inseminasjon. Selv om denne studien har tatt for seg flerlingefødsler som én gruppe og ikke sett på kun superflerlinger slik jeg har gjort, er resultatene i samsvar med hverandre. Basit et al. (2012) fant i sin studie at 21,8% av superflerlingesvangerskapene undersøkt var forårsaket av ovariestimulerende behandling med enten klomifen (15,8%) eller gonadotropiner (6%). I en mindre studie fant de at hele 73% av superflerlingesvangerskapene undersøkt var forårsaket av ovariestimulering (Rein 1990). Det kan tenkes at ovariestimulering uten samtidig IVF som årsak til også superflerlinger er av stor betydning, og at det er viktig med større restriksjoner og bedre monitorering av denne behandlingen med optimal dosering. Manglende data i MFR for ovariestimulering er også negativt for monitorering av denne behandlingen, og det kunne vært nyttig med registrering av disse svangerskapene på lik linje med annen assistert befruktning.

I min studie fant jeg at svangerskapsvarighet og fødselsvekt ved forløsning for trillinger og firlinger var adskillig lavere enn i totalpopulasjon. I samme periode lå gjennomsnittet i totalpopulasjonen for svangerskapsvarighet på 275,1 dager og for fødselsvekt på 3495 gram. Tilsvarende så jeg også at perinatal mortalitet var adskillig høyere for trillinger og firlinger enn i totalpopulasjonen, 4,7% versus 0,6%. Selv om jeg i min studie kun har sett på svangerskapsvarighet, fødselsvekt og perinatal mortalitet, viser mine funn at trilling- og firlingessvangerskap er kompliserte svangerskap med økt risiko for tidlig fødsel, lav fødselsvekt, og høy perinatal mortalitet sammenliknet med totalpopulasjonen. Sassoon et al. (1990) sammenliknet i sin studie sykелighet og dødelighet mellom tvillinger og trillinger, hvor de fant at det for trillingsvangerskap var signifikant større risiko for for tidlig fødsel, lav fødselsvekt og intrauterin vekstretardasjon. I tillegg fant de at trillingene lå signifikant lenger på sykehus etter fødsel, og at det var fem ganger økt risiko for at trillinger ville trenge intensiv neonatal pleie sammenliknet med tvillinger (Sassoon 1990). I en annen studie hvor de så på sykелighet og dødelighet hos mor og barn for trilling-, firling- og femlingessvangerskap etter assistert befruktning, fant de at for tidlig fødsel og prematuritet var de vanligste komplikasjonene for alle gruppene. Neonatal morbiditet og mortalitet var signifikant forhøyet for firlinger og femlinger (Chibber 2013).

## Konklusjon

Årsaksforholdene for trilling+-svangerskapene fordeler seg nokså likt på de fire gruppene ukjent (22,5%), spontane (24,7%), hormonstimulering (25,8%) og IVF/ICSI (27,0%). Trillinger og firlinger har fortsatt høy sykkelighet og dødelighet sammenliknet med totalpopulasjonen. Det er sannsynligvis fortsatt en høy andel av superflerlingsvangerskapene hvor det er satt tilbake to eller flere embryo med IVF/ICSI, og det er derfor viktig å jobbe videre for en praksis der det kun settes tilbake ett embryo for å få ned insidensen av superflerlinger. Det er sannsynligvis også en stor andel av IVF/ICSI utført i utlandet som resulterte i superflerlingsvangerskap, hvor antall embryo satt inn er usikkert. Ovariestimulering uten IVF utgjør ¼ av alle superflerlingsvangerskapene. Bedre monitorering av behandlingen for denne gruppen og systematisk registrering kan derfor bidra til å få insidensen av superflerlinger ned.

Tabell 1 superflerlingsvangerskap og metode for konsepsjon OUS 01.01.00-01.06.15

	ukjent	spontane	klomifen	Gonadotropin stimulering	IVF/ICSI Norge	IVF/ICSI utlandet
Trillinger	17	22	12	10	14**	9
Firlinger	3	0	1***	0	1*	0

\* 2 embryo satt inn \*\* 12 av 14 med 2 embryo satt inn \*\*\* selvadministrering med 150 mg klomifen

Tabell 2 svangerskapsvarighet og fødselsvekt ved forløsning superflerlinger OUS 01.01.00-01.06.15

	Svangerskapsvarighet (dager)	Fødselsvekt (gram)
Totalt (n=253)	222,5 (±26,7)	1578 (±582)
Trilling (n=241)	224,2 (±26,3)*	1605 (±581)**
Firling (n=12)	187,3 (±4)	1031 (±259)
Nasjonalt (MFR)	275,1	3495

\* P < 0,001 for svangerskapsvarighet trilling vs. firling

\*\* P < 0,001 for fødselsvekt trilling vs. firling

Tabell 3 perinatal mortalitet

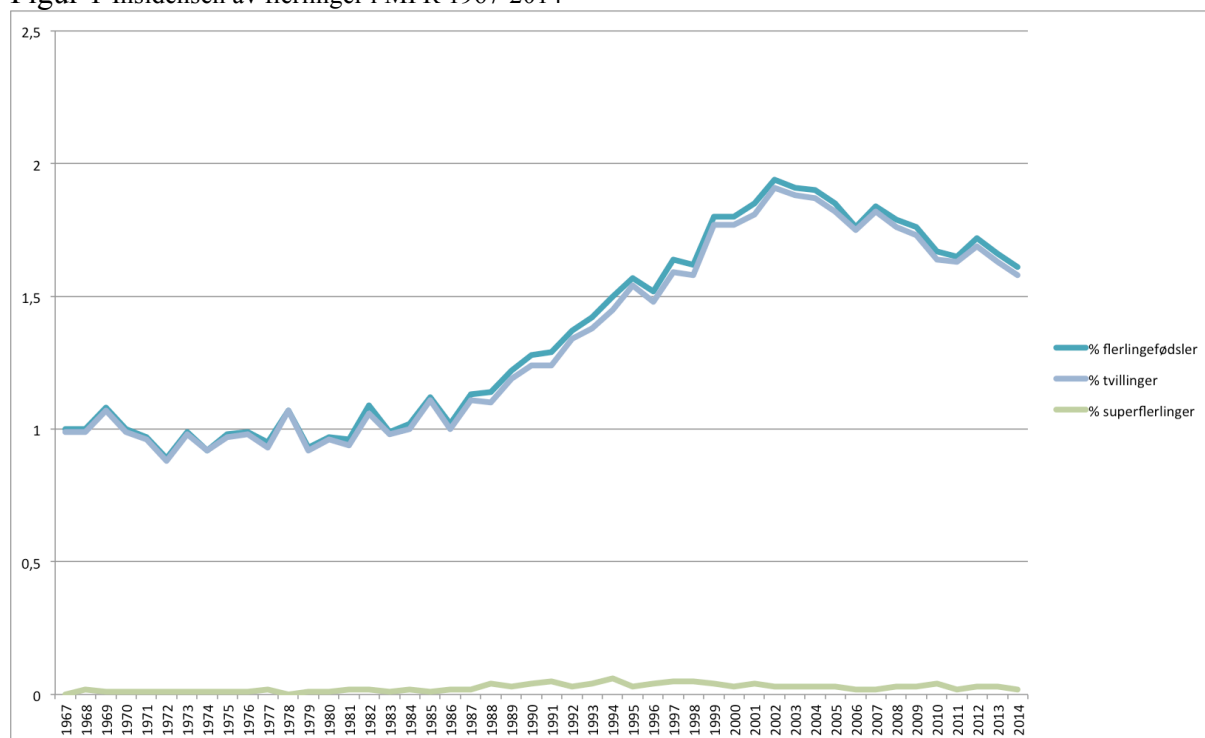
Perinatalt mortalitet 2000-2014			
OUS			Nasjonalt (MFR)
Trillinger	Firlinger	Totalt superflerlinger	Totalpopulasjonen
3,7 % (9/241)*	25% (3/12)	4,7% (12/253)	0,6% (5278/893978)

\* P < 0,05 for perinatal mortalitet trilling vs. firling

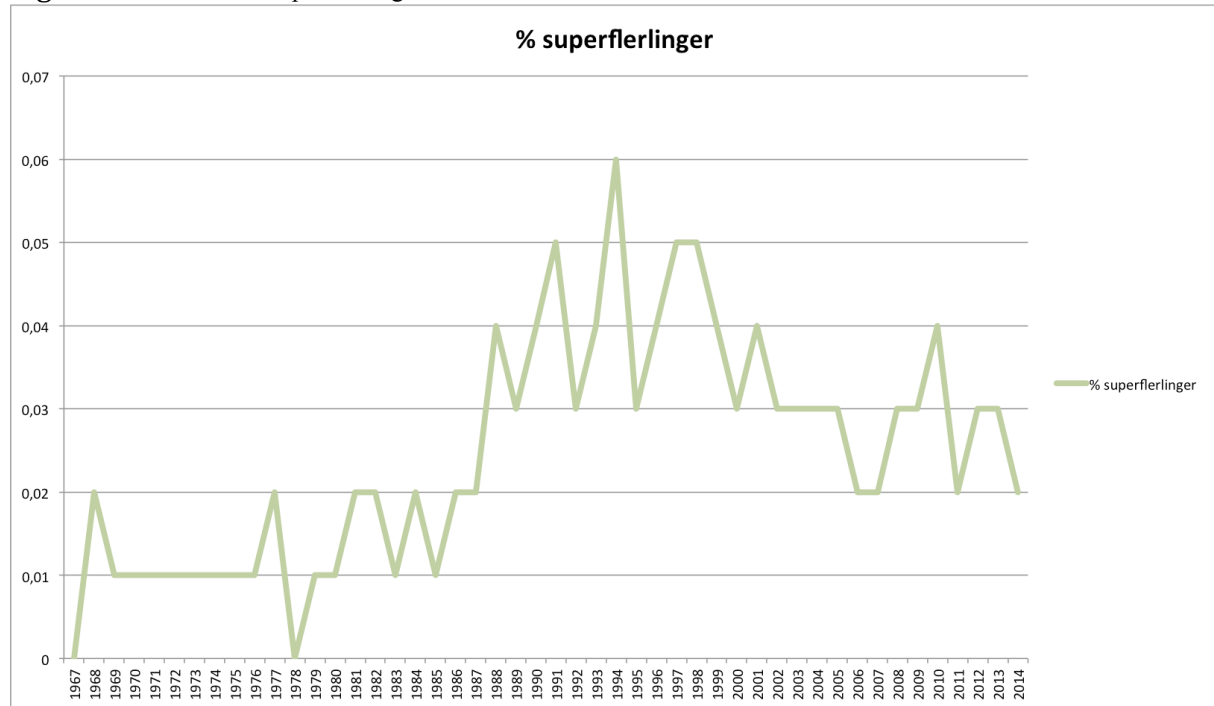
Tabell 4 superflerlingesvangenskap og metode for konsepsjon i MFR 2000-2014

Metode	Alle metoder	IVF/ICSI	Kombinasjoner/ annet	Ikke spesifisert
2000-2014	188	153	4	31
Andel		81,4%	2,1%	16,5%

Figur 1 Insidensen av flerlinger i MFR 1967-2014



Figur 2 Insidensen av superflerlinger i MFR 1967-2014



Gjennomsnitt insidens av superflerlinger: 1967-1985: 0,012%, 1986-1999: 0,039%, 2000-2014: 0,029%

#### Referanser:

Blickstein I, Rhea DJ, Keith LG. The likelihood of adverse outcomes in triplet pregnancies estimated by pregravid maternal characteristics. *Fertil Steril*. 2004 Apr;81(4):1079-82.

Collins J. Global epidemiology of multiple birth. *Reprod Biomed Online*. 2007a;15 Suppl 3:45-52.

Collins J. Cost efficiency of reducing multiple births. *Reprod Biomed Online*. 2007b;15 Suppl 3:35-9.

Ledger WL, Anumba D, Marlow N, Thomas CM, Wilson EC; Cost of Multiple Births Study Group (COMBS Group). The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK. *BJOG*. 2006 Jan;113(1):21-5.

Romundstad LB, Sunde A, Kjotrød S, Stoum H, Kierulf KH, Lippe B, Wold A, von Düring V. [Elective single embryo transfer in assisted reproduction]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2006 Nov 30;126(23):3098-100.

Sunde A. Significant reduction of twins with single embryo transfer in IVF. *Reprod Biomed Online*. 2007;15 Suppl 3:28-34. .

Tanbo T, Abyholm T, Magnus O, Henriksen T, Moe N. [Pregnancies following after assisted reproduction. Complicated pregnancies with a demand for good perinatal care]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1988 Nov 30;108(33):3075-9.

Tandberg A, Bjørge T, Børdahl PE, Skjaerven R. Increasing twinning rates in Norway, 1967-2004: the influence of maternal age and assisted reproductive technology (ART). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(7):833-9.



Tandberg A, Bjørge T, Nygård O, Børdahl PE, Skjaerven R. Trends in incidence and mortality for triplets in Norway 1967-2006: the influence of assisted reproductive technologies. *BJOG*. 2010 May;117(6):667-75.

Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell A, Bergh C. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2004 Dec 2;351(23):2392-402.

Vilka S, Tiitinen A, Hydén-Granskog C, Hovatta O. Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. *Hum Reprod*. 1999 Sep;14(9):2392-5

Basit I, Johnson SN, Mocanu E, Geary M, Daly S, Wingfield M. Mode of conception of triplets and high order multiple pregnancies. *Ir Med J*. 2012 Mar;105(3):80-3.

Chaanbane S, Sheehy O, Monnier P, et al. Association between ovarian stimulators with or without intrauterin insemination, and assisted reproductive technologies on multiple births. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:x.ex-x.ex

Chibber R, Fouda M, Shishtawy W, Al-Dossary M, Al-Hijji J, Amen A, Mohammed AT. Maternal and neonatal outcome in triplet, quadruplet and quintuplet gestations following ART: a 11-year study. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Oct;288(4):759-67. doi: 10.1007/s00404-013-2796-x. Epub 2013 Mar 30.

Rein MS, Barbieri RL, Greene MF. The causes of high-order multiple gestation. *Int J Fertil*. 1990 May-Jun;35(3):154-6.

Sassoon DA, Castro LC, Davis JL, Hobel CJ. Perinatal outcome in triplet versus twin gestations. *Obstet Gynecol*. 1990 May;75(5):817-20.

Wilcox LS, Kiely JL, Melvin CL, Martin MC. Assisted reproductive technologies: estimates of their contribution to multiple births and newborn hospital days in the United States. *Fertil Steril*. 1996 Feb;65(2):361-6.