

Sosial- og helsedirektoratet
Pb. 8054 Dep
0031 OSLO

Deres ref.: 04/2085

Vår ref.: 621.2-04/019-003

Dato: 23.06.2004

Ny metode for assistert befruktning: *in vitro*-modning av ubefruktede egg (IVM)

Bioteknologinemnda viser til brev av 30.04.04 fra Sosial- og helsedirektoratet vedrørende søknader fra Seksjon for barnløshet ved St. Olavs hospital og Fertilitetssenteret Omnia om tillatelse til å ta i bruk en ny metode for assistert befruktning: *in vitro*-modning av ubefruktede egg (IVM). Nemnda viser også til svar av 29.05.04 fra søkerne på spørsmål stilt i brev av 10.05.04 fra Bioteknologinemnda.

Bioteknologinemnda har behandlet saken på nemndsmøtene 4. mai og 17. juni.

Beskrivelse av metoden

Tradisjonell prøverørsbefruktning innebærer en hormonstimulering av kvinnen for å få et tilstrekkelig antall modne egg for uthenting fra eggstokkene før eggene befruktes i laboratoriet. Den omsøkte metoden kalles *in vitro*-modning av ubefruktede egg (IVM) og innebærer at nesten modne egg tas ut fra eggstokkene like før den vanlige, månedlige eggløsningen. Eggene ferdigmodnes deretter ett døgn i laboratoriet før de befruktes¹ og settes tilbake i kvinnen. Til forskjell fra standardbehandlingen vil kvinnene med denne metoden ikke stimuleres med hormoner før egguthenting.

I henhold til søkerne er den aktuelle metoden tatt i bruk flere steder i verden, og over 250 barn er kjent født etter slik behandling. Nordiske klinikker ligger langt fremme, og det opplyses om at det er født 42 barn i Danmark, 38 i Finland og 12 i Sverige. Søkerne vil lære metoden av klinikkene i Finland og Danmark.

Den aktuelle metoden for assistert befruktning er ikke tidligere søkt godkjent i Norge, og en eventuell godkjenning kreves etter bioteknologilovens § 2-19 Godkjenning av behandlingsformer m.m. som lyder:

Behandlingsformer som faller inn under § 2-1, lagring og import av sæd jf. § 2-11, teknikker for behandling av sæd jf. § 2-13, samt lagring av befruktede egg og ubefruktede egg og eggstokkvev jf. §§ 2-16 og 2-17, skal godkjennes av departementet, og kan bare tas i bruk eller foretas ved virksomheter godkjent i henhold til § 7-1. Før departementet avgjør om godkjenning skal gis, skal søknaden forelegges Bioteknologinemnda.

¹ Både tradisjonell in vitro fertilisering (IVF) og intra cytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI) kan benyttes.

Pasientgruppen egnet for IVM

Pasienter som i henhold til søkerne vil bli vurdert for IVM, er i første omgang kvinner som har et relativt stort antall follikler.² Spesielt vil dette gjelde kvinner med polycystiske ovarier (PCO). Noen av disse kvinnene har hormonforstyrrelser som fører til PCO-syndrom (PCOS). IVM vil også bli vurdert for pasienter som tidligere har hatt overstimuleringssyndrom (OHSS; se nedenfor) eller sterke bivirkninger av hormonbehandlingen, og pasienter som har/har hatt sykdom som gjør at det ikke er anbefalt å gi hormoner for eggmodning. Fertilitetssenteret Omnia skriver at de også vil vurdere pasienter som på eget initiativ ønsker IVM.

Kvinner med PCOS behandles i dag først med legemidler³ for å se om kvinnen kan bli gravid på naturlig måte. Tidligere har også elektrokauterisering⁴ vært brukt. Hos en undergruppe er videre kontrollert stimulering og inseminasjon (AIH) brukt, men med lav suksessrate og høy risiko for flerlinger. Et annet behandlingsalternativ for denne gruppen er å ta ut det ene modne egget som blir dannet i hver naturlige syklus. Erfaringen med denne siste metoden tilsier 10-15 % sannsynlighet for graviditet per embryotilbakeføring.

De kvinner som i første omgang vil bli vurdert for IVM (sett bort fra dem som på eget initiativ ønsker IVM), utgjør 15-20 % av de som søker medisinsk hjelp for å få barn.

Hvilken plass IVM-metoden får i fremtidig behandling av infertile er usikkert. Begge søkerne antar at metoden vil kunne bli førstevalget hos pasienter med PCO/PCOS etter at annen medikamentell behandling er forsøkt. I hvilken grad IVM-metoden også blir tatt i bruk hos andre infertile par, vil trolig avhenge av metodens suksessrate og kostnad/refusjonsordning. Metoden har imidlertid potensial til helt å erstatte den tradisjonelle hormonbehandlingen ved IVF/ICSI.¹

Bivirkninger av hormonstimuleringen ved etablert behandling

Det er rapportert en rekke mindre alvorlige bivirkninger forbundet med hormonstimuleringen. Vanligst er hete- og svettetokter, hodepine, tretthet, konsentrasjonsvansker og humørforandringer. I praksis er det imidlertid nesten ingen som avbryter behandlingen på grunn av disse bivirkningene.

Alvorlig overstimuleringssyndrom (OHSS) kan være livstruende og krever innleggelse på sykehus. OHSS forekommer hos ca. 1 % av dem som blir behandlet. Pasientgruppen som i første omgang vil bli vurdert for IVM, har en høyere risiko for overstimuleringssyndrom, men det er vanskelig å forutsi hvilke pasienter dette vil gjelde. Fra St. Olavs hospital er det nylig publisert en studie på kvinner med PCOS som viste at 16 % (10 av 63) av disse kvinnene fikk alvorlig overstimuleringssyndrom.⁵ 5 % (3 av 63) måtte avbryte behandlingen uten at det ble tilbakeført befruktete egg.

Det er også rapportert bekymring for potensielle seneffekter av hormonstimuleringen, men uten at dette foreløpig er dokumentert, til tross for at flere hundre tusen kvinner er behandlet.

IVM-metoden vil eliminere, eller sterkt redusere, hormonstimuleringen av kvinnen før egguthenting.

² Follikler er væskefylte blærer som dannes i eggstokkene med ett egg per blære.

³ I dag brukes Clomifen citrat og Metformin.

⁴ Elektrokauterisering er en metode som er vist å kunne normalisere ovulasjonen i noen måneder hos en god del kvinner. Metoden går ut på at det brennes flere små hull i ovariekapslene.

⁵ Kjotrød SB, von Düring V, Carlsen S (2004) Human Reprod, 19 (6): 1315-1322.

Metodens sikkerhet

Det er av avgjørende betydning at en metode for assistert befruktning ikke medfører en øket risiko for å bringe frem barn med utviklingsavvik.

Det er født 92 barn i Norden etter IVM. Av disse er det rapportert ett barn med hareskår,⁶ én dødfødsel ved termin og én provosert abort av et foster med en kromosomfeil som mest sannsynlig ville ha ført til mental retardasjon og/eller misdannelser. Resten av barna var normale. Det er konkludert at dødfødselen ikke skyldtes IVM-metoden. Enkelte av barna født både i Danmark og Finland er fulgt opp av barnelege. Barna følger en normal utvikling av både motorikk og språk.

Erfaringen fra 92 fødte barn i Norden og 250 totalt i verden med IVM viser at metoden ikke medfører hyppige avvik. Det er imidlertid for få barn født til å kunne konkludere om metoden har en øket risiko for mer sjeldne avvik, og barna er fulgt i en for kort periode til å konkludere med hensyn på mulige seneffekter.

Imprinting/metylering er en mekanisme for å regulere aktiviteten til gener under utviklingen. Det er publisert rapporter som antyder at de sjeldne syndromene Angelman⁷ og Beckwith-Wiedemann⁸ forekommer med en høyere frekvens blant barn unnfanget ved hjelp av IVF/ICSI enn ved normal unnfangelse.⁹ Disse syndromene forekommer hos omkring 1 per 15-30 000 i normalbefolkningen. Årsaken til disse syndromene kan være feil i imprinting/metylering. Det er grunn til å være ekstra oppmerksom på forekomsten av disse syndromene etter bruk av IVM-metoden fordi metylering av gener i egget foregår under den siste delen av eggmodningen. Det er imidlertid i dag ikke holdepunkter for at IVM-metoden skulle medføre noen høyere risiko for feil i imprinting/metylering enn dagens standardbehandling med hormonstimulering av kvinnen. Det kan til og med hevdes at IVM-metoden vil være mer lik en normal syklus i og med at kvinnen ikke stimuleres med hormoner og at dette vil redusere risikoen for feil i imprinting/metylering. Blant de 250 barn som er født i verden etter IVM, er det ikke rapportert noen tilfeller av disse syndromene eller andre tilstander som kan tilskrives feil i imprinting/metylering.

Hos dyr som sau, geit, storfe og gnagere har det lenge vært kjent at metoder for prøverørsbefruktning ofte fører til såkalt "large offspring syndrome", stort avkom-syndrom. Syndromet innebærer at avkommet blant annet har en forhøyet fødselsvekt. En antar i dag at dette skyldes feil i imprinting/metylering av gener som er viktig under fosterutviklingen. Tilsvarende funn er ikke rapportert for mennesker.

⁶ Hareskår forekommer i normalbefolkningen med en frekvens på omkring 1 per 1 000 fødte. (<http://www.emedicine.com/ent/topic136.htm> 10.05.04)

⁷ Angelman syndrom fører til alvorlig mentalt tilbakestående barn.

⁸ Beckwith-Wiedemann syndrom kjennetegnes ved at barnet ved fødsel blant annet har forstørrede organer og stor kroppsstørrelse.

⁹ For en oversikt se Gosden et al. (2003) Lancet, 361: 1975.

Suksessrate

I dokumentasjonen vedlagt søknadene opplyses det om suksessraten fra The Finnish Family Federation's klinikk i de ulike trinnene. Det kan oppsummeres slik per behandlingsforsøk:

- Inkludert for IVM	100 %
- Hentet ut egg	80 % ¹⁰
- Tilbakeføring av befruktede egg	61 %
- Klinisk graviditet	16 % ¹¹
- Fødsel	12 % ¹²

En graviditetsrate på 26 % per embryotilbakeføring er lavere enn 30-34 % som er graviditetsraten ved etablert behandling med hormonstimulering av kvinnen ved den finske klinikken. Tallene er imidlertid et gjennomsnitt for alle behandlingsforsøk fra 1999 og det er grunn til å anta at suksessraten vil komme nærmere den for etablert behandling ettersom klinikkene får mer erfaring.

Evaluering av metoden

Søkerne skriver at de planlegger å melde graviditeter til Sosial- og helsedirektoratet og Medisinsk fødselsregister (MFR) etter bruk av IVM-metoden på samme måte som for andre gravide etter assistert befruktning. Ved etablering av en metode for assistert befruktning som så langt ikke er utprøvd i Norge, bør det stilles ekstra krav til kvalitetssikkerhet.

Bioteknologinemndas uttalelse og tilråding

Bioteknologinemnda ser det som positivt at det utvikles metoder for assistert befruktning som reduserer den fysiske belastningen på kvinnen. Hormonstimuleringen kan medføre alvorlige bivirkninger på kvinnen i tillegg til at den utgjør en betydelig andel av kostnadene til behandlingen. Etisk er det også problematisk at friske kvinner må gjennomgå en potensielt risikofylt medisinsk behandling for å få ut egg egnet for befruktning.

Det bør etter nemndas mening vises spesielt varsomhet når man skal benytte ny teknologi for å sette barn til verden. Videre er det generelt et problem at en ikke har tilstrekkelige data for å kunne si om en metode medfører en øket risiko for å bringe frem barn med utviklingsavvik før metoden tas i bruk. IVM-metoden er ikke noe unntak, og selv om resultatene hittil ikke gir grunn til uro, er antall barn født så langt for lite, og barna er fulgt over en for kort periode, til å kunne trekke noen klare konklusjoner om metodens sikkerhet. Det er også en utfordring at dyremodeller ofte ikke er egnet for å klarlegge risiko forbundet med metoder for assistert befruktning for mennesker.

Infertilitet kan skyldes arvelige faktorer, og Bioteknologinemnda mener derfor det er viktig at par som vurderer assistert befruktning får grundig informasjon om mulig arvelige forhold, inkludert muligheten for å videreføre infertiliteten til avkom. Nemnda vil videre påpeke at den informasjon som gis til parene, må være realistisk med hensyn på mulig risiko for det ufødte barnet og sannsynlighet for å oppnå graviditet. Videre bør det klart gå frem for parene som vurderer IVM at de vil delta i utviklingen av en ny metode for assistert befruktning, og at de

¹⁰ Egg hentes ikke ut på fredag, lørdag og søndag ved den finske klinikken. I henhold til svaret fra Fertilitetssenteret Omnia hadde andelen vært vesentlig høyere om egg hadde blitt hentet ut også på disse dagene.

¹¹ Dette er gjennomsnitt for perioden 1999-2004. Andelen har steget gjennom hele perioden.

¹² Andelen spontanaborter (25 %) er noe høyere enn i en uselektert IVF-populasjon. Dette skyldes imidlertid trolig den høye andelen kvinner med PCOS i dette tallmaterialet, som er kjent å ha en klart høyere abortrisiko enn andre kvinner.

bør være positivt innstilt til å delta i fremtidige evaluering-/forskningsprosjekter for å avklare IVM-metodens sikkerhet.

Bioteknologinemnda anser det som positivt at det utvikles metoder som gjør det mulig for kvinner som ikke tåler hormonstimuleringen, å få egne, biologiske barn. Nemnda ser det også som positivt at det med bruk av IVM-metoden trolig vil bli befruktet færre egg i laboratoriet fordi det hentes ut færre egg fra kvinnen. Dette kan også medføre at behovet for lagring av befruktede egg blir redusert dels på grunn av færre overtallige befruktede egg og dels på grunn av at det er enkelt å ta ut nye egg ved behov.

En samlet Bioteknologinemnd anbefaler at den aktuelle metoden for modning av eggceller i laboratoriet godkjennes midlertidig for en periode på tre år. Nemnda vil påpeke at det ved bruk av den aktuelle metoden hviler et stort ansvar både på fertilitetsklinikkene og myndighetene i å følge den internasjonale teknologiutviklingen på dette området, samt å sammenstille og evaluere så vel de norske som de internasjonale erfaringene med disse metodene.

Medlemmene Aina Bartmann, Hilde Kruse, Torben Hviid Nielsen og Torleiv Ole Rognum vil imidlertid på grunn av den uavklarte situasjonen med hensyn på metodens sikkerhet, bare anbefale at metoden inntil videre gjøres tilgjengelig for de kvinner som er uegnet for tradisjonell behandling med hormoner.

Med hilsen

Werner Christie
Leder

Sissel Rogne
Direktør

Saksbehandler: Ole Johan Borge