



Sosial- og helsedirektoratet
Avd. bioteknologi og generelle helselover
Pb. 7000 St. Olavs plass
0130 Oslo

Vår ref: 621.2-04/019-012

Deres ref: 07/3616-

Dato: 14.11.2007

***In vitro*-modning av ubefruktede egg ved assistert befruktning**

Bioteknologinemnda viser til brev av 15.08.2007 fra Sosial- og helsedirektoratet (SHdir) vedrørende *in vitro*-modning (IVM) av ubefruktede egg ved assistert befruktning. Bioteknologinemnda behandlet saken på nemndsmøtene 27.09 og 31.10.

IVM er en metode som har vært midlertidig godkjent for bruk i Norge siden 08.11.2004. Den midlertidige godkjenningen utløper 01.01.2008. Det er i Norge totalt tre klinikker som har søkt og fått tillatelse til å bruke IVM. Fertilitetscenteret ved Aleris sykehus er den eneste av de tre som har startet opp. Bruk av IVM ved Aleris sykehus har ført til fødsel av tre friske barn, to spontanaborter og tre pågående graviditeter.¹ UNN (Universitetssykehuset Nord-Norge) har meldt til direktoratet at de mener å ha et tilstrekkelig pasientgrunnlag for å benytte metoden, men at de på grunn av personellsituasjonen ikke har startet. St. Olavs hospital har meldt til direktoratet at de ikke har startet behandling og at de heller ikke vil søke om å få ta metoden i bruk etter at den midlertidige tillatelsen går ut. St. Olavs hospital begrunner dette med økte økonomiske kostnader for paret og samfunnet, og økt medisinsk risiko og subjektive besvær for parene.

SHdir ber nå om Bioteknologinemndas uttalelse i forbindelse med at den midlertidige godkjenningen utløper og at det skal vurderes om godkjenningen skal forlenges.

Om IVM (*in vitro*-modning)

IVM-metoden bygger på forskning helt tilbake til 1930-tallet,² og det første IVM-barnet ble født i 1991 i Korea.³ Det er estimert at det i dag er født omkring 1000 barn etter bruk av IVM.⁴

Tradisjonell prøverørsbefruktning innebærer tre–fire uker lang hormonstimulering av kvinnen for å kunne hente ut flere modne egg fra eggstokkene. De uthentede eggene befruktes i

¹ Oppsummering per 28.09.2007 fra Aleris sykehus sendt Sosial- og helsedirektoratet.

² Pincus G, Enzmann EV. The comparative behavior of mammalian eggs in vivo and in vitro, I. The activation of ovarian eggs. J Exp Med 1935;62:655-675

³ Cha KY, Koo JJ, Ko JJ, Choi DH, Han SY, Yoon TK. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. Fertil Steril 1991;55:109-113

⁴ Personlig meddelelse av Ingolf Nielsen, MediCult; 22.10.2007.

laboratoriet og settes etter 2–5 dager tilbake i kvinnen for å oppnå graviditet, eller de fryses ned for senere bruk.

Ved bruk av IVM-metoden stimuleres *ikke* kvinnen med hormoner, i motsetning til ved tradisjonell prøverørsbefruktning.⁵ Ved hver menstruasjonssyklus starter et høyt antall egg en modningsprosess som normalt fører til at ett egg modnes og de andre går til grunne. For å kunne hente ut flere egg, uten bruk av hormoner, tas eggene ut før de er ferdig modnet. Før eggene kan befruktes må de derfor ferdigmodnes i laboratoriet i én til to dager. Eggene kan befruktes ved å blande egg og sæd (IVF; *in vitro* fertilisering), men spermieinjeksjon (ICSI) er mest brukt. De befruktede eggene (embryoene) settes inn i kvinnen, eller fryses ned, som ved tradisjonell prøverørsbefruktning med bruk av hormoner.

IVM er et tilbud som primært gis til kvinner som tåler dårlig den hormonstimuleringen som gis ved tradisjonell prøverørsbefruktning.⁶ Ved noen klinikker tilbys imidlertid IVM også til pasienter som tåler hormonstimuleringen.

Etiske vurderinger

Den største fordelen med IVM er at man unngår den belastningen hormonbehandlingen påfører kvinnen. I tillegg til at kvinnen unngår belastningen under selve hormonkuren, elimineres også risikoen for både direkte bivirkninger og mulige uønskede senvirkninger av kuren.⁷ For kvinner som trenger prøverørsbefruktning og som tåler hormonstimuleringen dårlig, er IVM et alternativ for å oppnå graviditet.⁸ IVM gjør det også mulig å starte neste behandlingsforsøk allerede i kommende menstruasjonssyklus dersom det foregående forsøket ikke førte frem. En hormonkur vil kreve lengre tid mellom hvert forsøk.

Hos private klinikker koster en tradisjonell prøverørsbehandling med bruk av hormoner omkring 25-40 000kr. En tilsvarende behandling med bruk av IVM koster omkring 10 000 kr mindre.⁹ IVM fremstår derfor som en mindre kostbar behandling enn tradisjonell behandling. Det er imidlertid viktig å ta med i beregningen at sannsynligheten for å oppnå graviditet er lavere og at utgiftene forbundet med assistert befruktning per barn kan bli lik eller til og med høyere enn ved tradisjonell behandling.

Det er i dag generelt antatt at sannsynligheten for å oppnå graviditet ved bruk av IVM er lavere enn ved tradisjonell behandling. Graviditetsfrekvensen varierer fra senter til senter, og det er vanskelig å finne direkte sammenlignbare tall. Dette skyldes blant annet at de fleste som blir behandlet med IVM i dag, er pasienter som er vanskelig å behandle med hormoner, og at det ofte settes tilbake et høyere antall embryoer ved IVM enn ved tradisjonell behandling. Flere embryoer øker sannsynligheten for å bli gravid, og tallene kan derfor ikke sammenliknes direkte.

⁵ Ved enkelte klinikker gis kvinnen en lett hormonbehandling de siste dagene før eggthenting

⁶ Gjelder i hovedsak pasienter med PCO (polycyctiske ovarier) eller PCOS (polycyctiske ovariesyndrom). Faren er for disse pasientene OHSS (ovarialt hyperstimuleringssyndrom) som i ytterste konsekvens kan være livstruende. IVM kan også være et alternativ til de kvinner som ikke responderer på hormonkuren. PCO og PCOS forekommer hos henholdsvis ca. 20 % og 5-6 % av alle kvinner i fertil alder.

⁷ Det er rapportert bekymring for potensielle seneffekter av hormonstimuleringen, men uten at dette foreløpig er dokumentert, til tross for at flere hundre tusen kvinner er behandlet.

⁸ I noen tilfeller vil det kunne være mulig å hente ut det ene egget som modnes hver menstruasjonssyklus.

⁹ Priser for henholdsvis tradisjonell og med bruk av IVM er ved Aleris Sykehus (Norge) 31500 / 16500 (IVF); McGill reproductive center (Canada) 32 000/27 000 (IVF) og 43 000/27 000 (ICSI); IVF Turkey (Tyrkia) 25 000/16 500 (ICSI).

Par som behandles med IVM, må regne med flere behandlingsforsøk for å oppnå graviditet enn par som behandles med hormoner. For enkelte vil derfor den reduserte belastningen knyttet til selve hormonkuren ikke oppveie den økte belastningen med flere reiser til klinikken, flere undersøkelser, flere invasive eggthenting og økt sannsynlighet for avbrutte forsøk fordi ingen embryoer egner seg for innsetting.

Andelen spontanaborter er generelt antatt å være høyere ved bruk av IVM enn tradisjonell behandling.⁴ Årsaken til dette er ikke kjent, men man antar at det i hovedsak skyldes den selekterte pasientgruppen (nesten utelukkende kvinner som tåler behandling med hormoner dårlig). Det kan imidlertid også skyldes forhold knyttet til at man ved IVM har færre embryoer å velge blant og at det derfor settes tilbake embryoer av lavere kvalitet.

Andre forhold som også kan bidra til en lavere suksessrate, er forhold knyttet til hvor forberedt kvinnens livmor er til å ta imot et embryo, og forhold knyttet til eggets modning. Ved optimal eggutvikling er modningen av eggets kjerne og eggets cytoplasma synkronisert. Det er vist i dyremodeller at modningen ikke nødvendigvis er synkronisert selv om egget ser modent ut i mikroskop.¹⁰

Med tanke på barnas helse fremgår det av rapport nr. 18-2007 ”*In vitro modning av ubefruktede egg ved assistert befruktning*” fra Kunnskapscenteret at det er få studier som er gjennomført og at det ikke er mulig å trekke sikre konklusjoner på verken andelen medfødte misdannelser eller hvordan barna utvikler seg etter fødselen.

Overtallige embryoer er ansett som et etisk problem og dersom man ikke ønsker å lagre eller destruere overtallige befruktede egg av god kvalitet fremstår IVM-metoden som et godt alternativ til tradisjonell behandling med hormoner. Ved bruk av IVM vil det generelt være færre embryoer egnet til tilbakeføring etter hver eggthenting enn ved tradisjonell IVF og dermed færre overtallige embryoer. Derimot er det ved IVM ofte nødvendig med flere befruktningforsøk for å oppnå graviditet enn ved tradisjonell behandling. Hvorvidt IVM er mindre etisk problematisk vil derfor i stor grad avhenge av om man anser overtallige befruktede egg av høy kvalitet som et større etisk problem enn et høyt antall befruktningforsøk for å oppnå graviditet.

IVM er en ny metode, og metodens sikkerhet med hensyn på kommende barns helse er ikke like godt dokumentert som for tradisjonell IVF. Med henvisning til barnets beste kan det derfor hevdes at det er mer etisk problematisk å benytte IVM enn tradisjonell IVF.

IVM blir i enkelte sammenhenger nevnt i forbindelse med uthenting av egg fra kvinner som

- skal gjennomgå en medisinsk behandling som kan ødelegge/skade eggstokkene,
- ønsker å lagre ubefruktede egg til senere bruk for å forlenge sin reproduktive periode og
- ønsker å donere egg til andre kvinner eller til forskning.

Denne bruken av IVM vil medføre egne etiske vurderinger, og nemnda har ikke gått inn i disse her.

Bioteknologinemndas anbefaling

Bioteknologinemnda anser at kunnskapsgrunnet vedrørende IVM ikke er vesentlig endret siden nemnda behandlet metoden i 2004, og det fortsatt er usikkerhet knyttet til metodens

¹⁰ Det er lett å vurdere modningen av kjernen, mens modning av cytoplasma er vanskeligere. Foredrag av Johan Smits, UZ Brussel, Vrije Universiteit Brussel i Lyon 01.07.2007.

sikkerhet. Dette gjelder blant annet forhold knyttet til eggets modning, en mulig økning i andelen spontanaborter og helsen til de kommende barna.

Bioteknologinemnda registrer også at mye av den optimisme som var forbundet med IVM i 2004, ikke er til stede i dag. Det har tatt lengre tid enn antatt å videreutvikle metoden, og graviditetsfrekvensen er fortsatt lavere enn for tradisjonell behandling. Siden 2004 har dessuten den tradisjonelle behandlingen med hormoner blitt ytterligere forbedret, og klinikkene har i dag færre utfordringer med hormonstimuleringen og en høyere graviditetsfrekvens per befruktet egg enn i 2004.

Bioteknologinemnda mener at når det skal brukes IVM, bør parene gis informasjon om at metoden er ny, under utvikling, og at dens sikkerhet ikke er dokumentert på samme måte som for andre etablerte metoder. Metoden bør også følges tett, og de fagmiljøene som tar metoden i bruk, bør følge den internasjonale utviklingen på feltet tett for raskt å kunne fange opp ny kunnskap knyttet til metoden.

Medlemmene Liv Arum, Knut A. Hjelt, Erling Johannes Husabø, Ulla Schmidt, Berge Solberg, Odd Vangen og Lars Ødegård mener at den midlertidige godkjenningen bør videreføres i fem år. Dette er imidlertid under forutsetning av at IVM-metoden ikke tilbys alle par, men bare de som forventes å ha størst nytte av metoden i forhold til tradisjonell behandling med hormoner. Disse medlemmene begrunner dette med at metodens sikkerhet ikke er tilstrekkelig dokumentert.

Medlemmene Thor Amlie, Torunn Fiskerstrand, Siri Mathiesen og Randi Reinertsen mener at den midlertidige godkjenningen bør videreføres i fem år. Disse medlemmene mener at det bør være opp til paret selv og behandlende lege å avgjøre om de skal benytte IVM-metoden eller tradisjonell behandling med hormoner.

Medlemmene Wenche Frølich og Karl Georg Høyner mener at den midlertidige godkjenningen ikke bør forlenges. Dette begrunnes med at det er knyttet usikkerhet til metodens sikkerhet med tanke på de fremtidige barnas helse og at det er usikkert i hvor stor grad IVM-metoden medfører en redusert belastning på kvinnene i forhold til tradisjonell behandling med hormoner.

Vennlig hilsen

Lars Ødegård
Leder

Sissel Rogne
Direktør

Saksbehandler: seniorrådgiver Ole Johan Borge