



Helsedirektoratet
Pb 7000 St. Olavs plass
0130 Oslo

Vår ref.:

Deres ref.: 12/8866-2

Dato: 21.12.2012

Videre midlertidig godkjenning av *in vitro* modning av ubefruktede egg ved assistert befruktning

Oppsummering – Bioteknologinemndas tilrådning

Bioteknologinemnda viser til brev av 6.11.2012 fra Helsedirektoratet vedrørende *in vitro*-modning (IVM; [1]) av ubefruktede egg ved assistert befruktning. Bioteknologinemnda behandlet saken på nemndsmøtene 5.12.2012 og anbefaler at metoden får videre midlertidig godkjenning.

Bakgrunn

IVM er en metode som har vært midlertidig godkjent for bruk i Norge siden 08.11.2004. Den midlertidige godkjenningen ble fornyet i desember 2007 og utløper i desember 2012. Det følger av bioteknologilovens § 2-19 at Bioteknologinemnda skal ha mulighet til å uttale seg om saken før Helsedirektoratet treffer sin avgjørelse. Bioteknologinemnda viser til sin uttalelse av 14.11.2009 og Helsedirektoratets brev av 6.11.2012 for generelle bemerkninger om IVM. Bioteknologinemnda vil her fokusere på nye momenter i sin vurdering, og begrunnelsen for Bioteknologinemndas tilrådning.

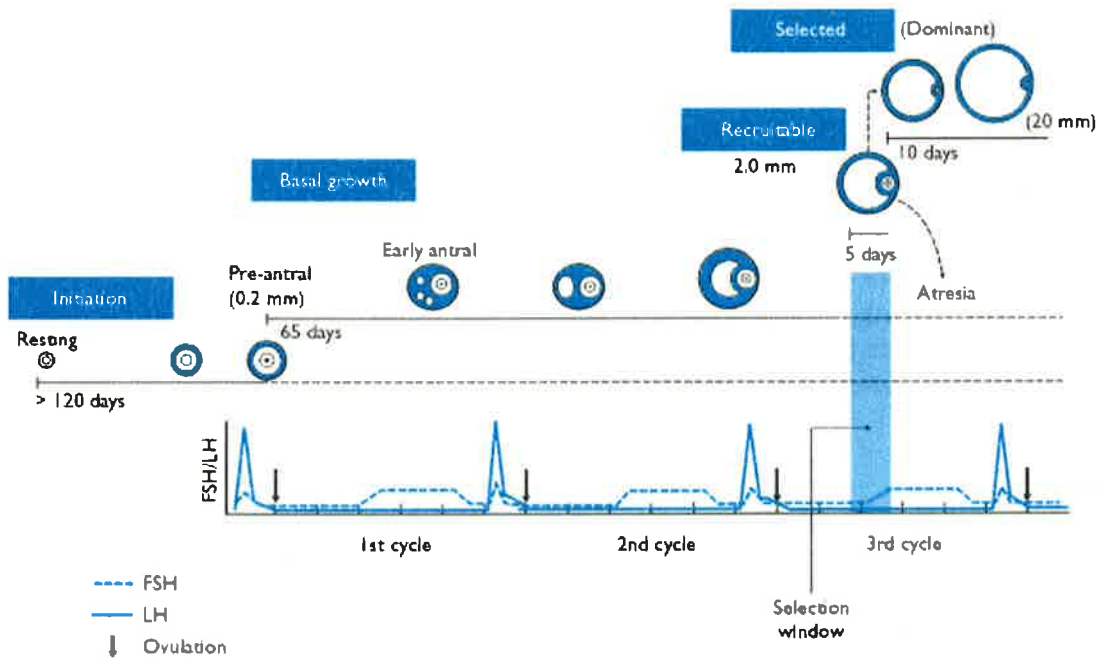
Medisinske indikasjoner for IVM

Blant par som er befruktningsudyktige, og som søker assistert befruktning, er det noen pasienter som ikke tåler den vanlige formen for hormonbehandling som gis i forbindelse med slik behandling. Kvinner med polycystisk ovariesyndrom (PCOS, en tilstand med hormonforstyrrelser) og kvinner med polycystiske ovarier (PCO) har redusert fertilitet og trenger ofte assistert befruktning for å få egne barn. Disse pasientene reagerer ofte kraftig på den hormonstimuleringen som gis ved standard assistert befruktning utenfor kroppen (IVF). Også kvinner som tidligere har hatt ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) i forbindelse med tidligere sykluser med IVF reagerer ofte kraftig på denne hormonstimuleringen. Det er for disse kvinnene, og noen andre grupper, at IVM er mest aktuelt.

Modning av eggceller

Modning av eggceller tar ca. 375 dager, eller 13 menstruasjons sykluser, i mennesker. Avhengig av en kvinnes alder, finnes det i hver av de to ovariene mellom 180 000 og 1000 primordiale follikler som inneholder umodne eggceller. Over en kvinnes liv rekrutteres folliklene kontinuerlig inn i en modningsprosess, slik at det til enhver tid er follikler i hvert stadium av modning i ovariene. Folliklene går gjennom flere utviklingsstadier som reflekteres i folliklenes størrelse, fra <1 mm for primære follikler til ca. 10 mm for tertiære follikler og ca. 20 mm for ferdig modnede follikler.

Antallet follikler i de forskjellige modningsstadiene reflekterer størrelsen på kvinnens eggreserve, slik at unge kvinner med stor eggreserve har flere follikler i hver av modningsfasene enn en eldre kvinne med liten eggreserve. Under modningen konkurrerer folliklene om follikkelstimulerende hormon (FSH) for å vokse. De folliklene som ikke får nok FSH dør, og ved utgangen av den 12. menstruasjonssyklusen er det bare 5-7 av folliklene som begynte modningsprosessen samtidig som er i live. I løpet av den siste menstruasjonssyklusen før ovulering, trer det fram en dominant follikkel som produserer en helt moden eggcelle (ovum). Både standard assistert befruktning utenfor kroppen (IVF) og IVM griper på hver sin måte inn i siste fasen av denne modningsprosessen.



Figur 1. Modning av eggceller tar ca. 375 dager, eller 13 menstruasjonssykluser, i mennesker. Over en kvinnes liv rekrutteres folliklene kontinuerlig inn i en modningsprosess, slik at det til enhver tid er follikler i hvert stadium av modning i ovariene. Under modningen konkurrerer folliklene om follikkelstimulerende hormon for å vokse. I løpet av den siste menstruasjonssyklusen før ovulering, trer det fram en dominant follikkel som produserer en helt moden eggcelle (ovum). NCBI.

IVF vs. IVM

Ved standard IVF brukes hormoner til å modne flere eggceller i en menstruasjonssyklus. Det finnes flere hormonprotokoller for å oppnå dette. På 1990-tallet ble den såkalte "lange protokollen" utviklet og etablert som standardbehandling:

Menstruasjonsyklusene styres gjennom et samspill mellom hypothalamus i hjernen, hypofysen og eggstokkene [2]. Hypothalamus regulerer hypofysen gjennom utslipp av gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH), og hypofysen slipper ut follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH). Disse gonadotropiner er bare 2 av 9 hormoner som hypofysen skiller ut. Ved IVF ønsker man kontroll med behandlingssyklusen, og man kan oppnå dette ved å midlertidig nedregulere kvinnens naturlige produksjon av gonadotropiner. Man benytter en gonadotropinfrigjørende hormonagonist (GnRH-agonist)¹ til å skape en kortvarig

¹ En agonist er et kjemisk stoff som binder seg til en reseptor på en celle, og som utløser en respons i den cellen.

overproduksjon av gonadotropinene FSH og LH, og etter denne overfrigjøringen nedreguleres aktiviteten til hypofysen. Eggstokkene er nedregulerte etter 2 – 3 ukers behandling [3]. Behandlende lege har dermed kontroll på når gonadotropinene skal gis.

Etter nedreguleringen av hypofysen stimuleres ovariene med FSH alene, eller i kombinasjon med LH, i omtrent 2 uker [3]. Under modningen konkurrerer follikkelene der eggcellene modnes om FSH for å vokse, stimulering med FSH lar derfor flere eggceller sluttmodnes. Under behandlingen med FSH og LH fortsetter behandlingen med GnRH-agonist. For at eggene skal sluttmodnes gis det en injeksjon med humant choriongonadotropin (HCG) [3]. Eggcellene hentes ut fra kvinnens eggstokker via en ultralyd-guidet transvaginal aspirasjonsnål ca. 36 timer etter injeksjonen med HCG.

De siste 20 årene har det derimot blitt utviklet alternative hormonstimuleringsprotokoller som er mer skånsomme, kortere og benytter andre medikamenter. Disse diskuteres under.

Ved *in vitro* modning (IVM) får kvinnene ikke normal hormonbehandling og det hentes umodne eggceller ut fra eggstokkene. Follikler som har nådd det tertiære stadiet av modning (antrale follikler) kan benyttes til IVM. Kvinnene kan likevel få en lavdose hormonstimulering med follikkelstimulerende hormon (FSH) eller humant choriongonadotropin (hCG) før eggene hentes ut, en prosedyre som kalles ”priming”. IVM innebærer også at ubefruktede eggceller hentes ut fra kvinnens eggstokker via en ultralyd-guidet transvaginal aspirasjonsnål. Eggcellene modnes i laboratoriet i ca. 30 timer (til de når metafase II) før de befruktes, og settes inn i livmoren til kvinnen. Overtallige befruktede egg kan fryses ned og lagres for bruk i senere forsøk.

Det er bare Aleris sykehus som har tatt i bruk IVM etter midlertidig godkjenning ble gitt, og bare 7 barn er født i Norge etter denne metoden (innen oktober 2012).

Bioteknologinemndas vurderinger

Bioteknologinemnda har lagt vekt på følgende momenter i sin vurdering:

- Nye sikrere hormonstimuleringsprotokoller kan benyttes på kvinner med PCO, PCOS og OHSS
- IVM er lite effektivt, og det kompenseres ofte med å sette inn flere embryo.
- IVF er effektivt
- Fortsatt usikkerhet om kliniske sikkerhet.
- Fortsatt usikkerhet om epigenetiske effekter av IVM på eggcellene og barnet.

Bioteknologinemnda anbefaler at metoden får videre midlertidig godkjenning. Nemnda mener at det foreligger for få gode oppfølgingsstudier til å gi permanent godkjenning.

Det fødes om lag ett barn i året i Norge etter IVM-behandling, og man kan derfor spørre om det er hensiktsmessig å opprettholde et tilbud om IVM. Det tilbudet som eksisterer er imidlertid privat, og nemnda har ingen innsigelser mot at private klinikker tilbyr IVM og at pasientene betaler for denne private tjenesten. Nemnda er kritisk til et offentlig tilbud om IVM av prioriteringshensyn, selv noen kreftpasienter med hormonfølsomme svulster vil kunne ha nytte av IVM.

Nye sikrere hormonstimuleringsprotokoller

Tidligere var det vanlig å behandle IVF-pasientene med en GnRH-agonist i 2 – 3 uker i begynnelsen av behandlingssyklusen for å hindre for tidlig eggsløsning, men denne protokollen gir lang behandlingstid før egguttak og en del kvinner har bivirkninger fordi behandlingen fører til et lavt østrogennivå [3]. Av de som avslutter behandlingen

skyldes omtrent en tredel av tilfellene den psykiske og fysiske belastningen behandlingen innebærer [3]. For kvinner med PCO og PCOS gir den standard hormonstimuleringsprotokollen, og den overproduksjonen av LH som den medfører, dårlig kvalitet på eggcellene, redusert fertilitet og økt sjanse for spontanabort [4–6]. I tillegg har kvinner med PCO eller PCOS økt risiko for hyperstimulering av eggstokkene (OHSS), en potensielt dødelig tilstand.

Behandling med en GnRH-antagonist² er et alternativ til GnRH-agonister for å hindre for tidlig eggløsning. Denne strategien gir ikke et lavt østrogennivå og gir kort behandlingstid før eggthenting, noe som ser ut til å redusere den psykiske og fysiske belastningen ved IVF-behandlingen [3]. I denne hormonstimuleringsprotokollen startes behandlingen av eggstokkene med FSH i begynnelsen av menstruasjonssyklusen, der man utnytter og forsterker kroppens egne naturlige FSH-stigning som inntreffer ved overgangen til en ny menstruasjonssyklus [3]. Oftest begynner man med FSH-injeksjonene på syklusdag 2 eller 3.

Disse nye hormonstimuleringsprotokollene som benytter GnRH-antagonister har gjort det langt mindre aktuelt å benytte IVM av eggceller. Det er likevel tilfeller, for eksempel kreftpasienter som har hormonsensitive svulster og som skal lagre eggceller, der IVM er den foretrukne behandlingen.

IVM er lite effektivt

Sannsynligheten for å oppnå graviditet ved bruk av IVM er noe lavere enn ved tradisjonell IVF-behandling [7]. Graviditetsfrekvensen varierer fra senter til senter, og det er vanskelig å finne direkte sammenlignbare tall (Basatemur, 2011). Dette skyldes blant annet at det ofte settes tilbake et høyere antall embryoer ved IVM enn ved standard IVF [7]. Flere embryoer øker sannsynligheten for å bli gravid, og tallene kan derfor ikke sammenliknes direkte. Implantasjonsraten er derfor lavere for IVM enn for IVF [7]. Det er i Norge et faglig mål å bare sette tilbake ett befruktet egg om gangen.

Når man kompenserer for lav effektivitet med å sette inn flere befruktede egg øker sjansen for at man får flerlingsvangerskap. Fosterreduksjon er abort av ett eller flere foster, og er en praksis som Bioteknologinemnda mener er etisk problematisk. Nemnda mener at man generelt ikke bør legge til rette for metoder som kan øke hyppigheten av flerlingsvangerskap.

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 eggthentinger og økt sannsynlighet for avbrutte forsøk fordi ingen embryoer egner seg for innsetting.

Andelen spontanaborter også høyere ved bruk av IVM enn standard IVF [7]. Årsaken til dette er ikke kjent, men man antar at det i hovedsak skyldes biologiske egenskaper ved pasientgruppen eller endometriets tilstand ved embryooverføringen. Det kan imidlertid også skyldes at man ved IVM har færre embryo å velge blant og at det derfor settes tilbake embryo av lavere kvalitet [7].

Usikkerhet om kliniske sikkerhet

IVM er teknikk under utvikling, og det er få oppfølgingsstudier av de ca. 1300 barna som er født etter denne metoden [7]. Det er derfor fortsatt stor usikkerhet knyttet til den kliniske sikkerheten ved metoden. Det er et klart behov for flere, større og bedre

² En antagonist blokkerer effekten av en agonist, gjerne gjennom en kompetitiv binding til samme reseptor på cellen.

designede studier av IVM og mulige konsekvenser for barna som blir født. Det er likevel ingen grunn til å tro *a priori* at det større risiko forbundet med IVM i forhold til IVF.

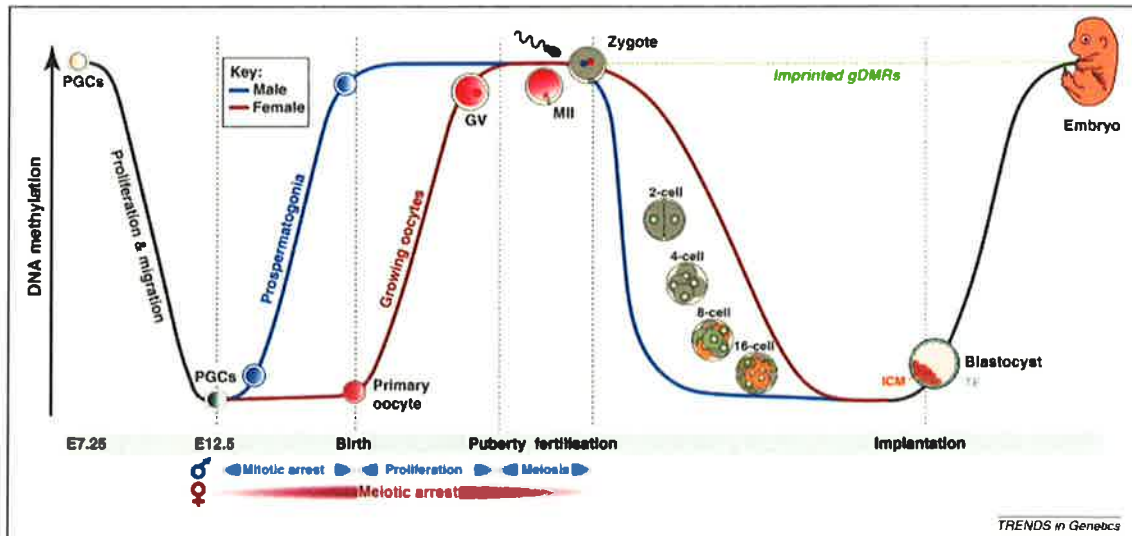
På den andre siden er det flere grunner til å tro at IVF og IVM kan være forbundet med høyere risiko for mødre og barn enn naturlig unnfangelse [8]:

- Økt risiko for flerlingsvangerskap, tidlig fødsel og lav fødselsvekt
- Gjennomsnittlig høyere alder på foreldre
- Biologiske årsaker til infertilitet
- Eksponering til forskjellige faktorer ved behandlingen, som hormoner, dyrkingsmedier etc.

De resultatene som foreligger fra barn født etter IVM er likevel betryggende. Sammenlignet med IVF og intracytoplasmisk spermieinjeksjon (ICSI) er det ikke statistisk signifikant flere flerlingsvangerskap og medfødte misdannelser ved IVM. Men fødselsvekten for enkeltfødte barn etter IVM er i noen studier statistisk signifikant høyere enn for barn født etter IVF, ICSI og spontan unnfangelse [8–10]. Denne forskjellen i fødselsvekt kan tolkes på forskjellige måter. Et alternativ er endringer i genregulering.

Usikkerhet om epigenetiske effekter

Imprinting, som begrenser uttrykk av noen gener til ett av kromosomene i hvert kromosompar, blir fjernet fra diploide primordiale kimeceller og tillater kjønnsspesifikk imprinting å bli dannet under utviklingen av haploide kjønnsceller. Den lange modningen av eggcellene involverer omfattende epigenetiske endringer som regulerer aktiviteten til genene i eggcellene. Disse epigenetiske endringene vet man fortsatt lite om, men man vet generelt at epigenetiske endringer kan ha effekter over hele individets livsløp og også påvirke senere generasjoner.



Figur 2. DNA metylering er en av flere epigenetiske mekanismer for å regulere genuttrykk i cellene. Metylering og demetylering reguleres i flere faser over utviklingsløpet fra primordiale kimecelle, via kjønnscelle og befruktet eggcelle, til preimplantasjonsembryo. Smallwood og Kelsey, Trends in genetics, januar 2012.

Dyrkning av preimplanteringsembryo *in vitro* har vært knyttet til avvik i imprinting i dyremodeller, mens data fra humane embryo er inkonsistente [11]. En rekke studier har antydnet en kobling mellom assistert befruktning og sjeldne imprintingsyndromer som Prader-Willi, Beckwith-Wiedemann og Angelman syndromene [11]. Avvik i imprinting har også blitt koblet til kreft. Likevel virker det som om imprinting av eggceller i

dyremodeller er en robust prosess og data fra slike studier gir et betryggende inntrykk [11]. Men det trengs flere studier av dyrkede eggceller fra både mennesker og dyremodeller.

Både ubefruktede og befruktede egg blir også dyrket utenfor kroppen (*in vitro*) i forbindelse med standard IVF-behandling. Med unntak av forskjeller i hormonstimuleringsprotokollene og tidspunktet for egguthenting, er det få forskjeller i dyrkingsbetingelsene for eggceller hentet ut i forbindelse med IVM og IVF. Man må derfor være litt varsom med å fokusere for mye på usikkerhetene knyttet til epigenetiske endringer i forbindelse med IVM i forhold til IVF.

Bioteknologinemndas konklusjon

Bioteknologinemnda anbefaler at metoden *in vitro* modning av eggceller får videre midlertidig godkjenning. Nemnda mener at ytterligere dokumentasjon av klinisk nytte og sikkerhet er nødvendig for en permanent godkjenning. Spesielt mener nemnda at det trengs flere, bedre, større og lengre oppfølgingsstudier av hvordan det går med barn født etter IVM. I tillegg trengs det flere studier av epigenetiske effekter av *in vitro* dyrking av umodne ubefruktede eggceller fra mennesker. Men epigenetikken er i sin spede barndom, og tilsvarende studier trengs også for andre former for assistert befruktning. Det er *a priori* ingen grunn til å tro at dyrking av eggceller etter IVM har større negative konsekvenser enn etter IVF. Nemnda mener derfor at det må legges til rette for at data fra norske pasienter blir inkludert i internasjonale studier av IVM, IVF og andre metoder innen assistert befruktning. Norge, og de andre nordiske landene, har nasjonale registre som gir gode muligheter til å forske på langtidskonsekvensene av assistert befruktning.

Hilsen



Lars Ødegård
Leder



Sissel Rogne
Direktør

Saksbehandler: Olve Moldestad, seniorrådgiver

Kilder:

1. Cha KY, Koo JJ, Ko JJ, Choi DH, Han SY, et al. (1991) 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. *Fertility and sterility* 55: 109–113. Available:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1986950>. Accessed 19 December 2012.
2. Berga S, Naftolin F (2012) Neuroendocrine control of ovulation. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 28 Suppl 1: 9–13. Available:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22283375>. Accessed 4 November 2012.
3. Ekerhovd E (2011) Bruk av GnRH-antagonist ved in vitro-fertilisering. *Tidsskrift for den Norske lægeforening* 131: 1649–1652. Available:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901037>. Accessed 18 December 2012.
4. Pundir J, Sunkara SK, El-toukhy T, Khalaf Y (2012) Meta-analysis of GnRH antagonist protocols : do they reduce the risk of OHSS in PCOS ? *Reproductive BioMedicine Online* 24: 6–22. Available:<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.09.017>.
5. Homburg R, Berkowitz D, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J, et al. (1993) In vitro fertilization and embryo transfer for the treatment of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 60: 858–863. Available:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8224271>. Accessed 18 December 2012.
6. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, et al. (2006) A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update* 12: 13–21. Available:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123051>. Accessed 12 November 2012.
7. Suikkari A (2008) In-vitro maturation : its role in fertility treatment.
8. Basatemur E, Sutcliffe A (2011) Health of IVM children. *Journal of assisted reproduction and genetics* 28: 489–493. Available:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3158255&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 17 December 2012.
9. Fadini R, Mignini Renzini M, Guarnieri T, Dal Canto M, De Ponti E, et al. (2012) Comparison of the obstetric and perinatal outcomes of children conceived from in vitro or in vivo matured oocytes in in vitro maturation treatments with births from conventional ICSI cycles. *Human reproduction (Oxford, England)* 27: 3601–3608. Available:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23042796>. Accessed 17 December 2012.
10. Buckett WM, Chian R-C, Holzer H, Dean N, Usher R, et al. (2007) Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. *Obstetrics and gynecology* 110: 885–891. Available:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906024>. Accessed 19 December 2012.
11. Anckaert E, De Rycke M, Smits J (2012) Culture of oocytes and risk of imprinting defects. *Human reproduction update* 0: 1–15. Available:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054129>. Accessed 6 November 2012.

