



Helsedirektoratet
Postboks 7000 St. Olavs plass
0130 Oslo

Vår ref.:2013/148

Deres ref.: 13/8292-7

Dato 18.03.2014

Bruk av vitrifiede ubefruktede egg i assistert befruktning

Oppsummering- Bioteknologinemndas tilrådning

Vi viser til brev datert 09.10.2013 der Helsedirektoratet ber om Bioteknologinemndas innspill i forbindelse med søknad fra IVF-klinikker Oslo AS om midlertidig godkjenning med varighet på 3 år for bruk av vitrifiede ubefruktede egg i assistert befruktning.

Bioteknologinemnda behandlet saken på nemndsmøte 11.03.2014 og anbefaler at midlertidig godkjenning innenfor de områder det er søkt for, innvilges.

Bakgrunn

Helsedirektoratet har tidligere godkjent lagring av vitrifiede ubefruktede egg og eggstokkvev etter de krav som stilles i forskrift 7. mars 2008 om krav til kvalitet og sikkerhet ved håndtering av humane celler og vev (celleforskriften). IVF-klinikken Oslo AS ønsker nå godkjenning for videre bruk av ubefruktede egg og eggstokkvev som er lagret ved hjelp av vitrifiering. Det følger av bioteknologiloven § 2-19 Of.§ 2-17 at Bioteknologinemnda skal ha mulighet til å utale seg om saken før avgjørelse om godkjenning skal gis.

Om metoden

Nedfrost eggstokkvev og oocytter har blitt brukt i assistert befruktning siden midten av 1980-tallet. Et problem ved nedfrysning er at det kan dannes intracellulære iskrystaller som fører til skader cellene. Tradisjonelt har såkalte «Slow-freeze» metoder blitt brukt for å fryse slikt materiale. «Slow-freeze» er en sakte nedfrysning som tillater en viss dehydrering av celler og vev hvilket forhindrer dannelse av intracellulære iskrystaller. I Norge har «slow-freeze» særlig blitt brukt ved nedfrysning av eggstokkvev. Ved nedfrysning av eggstokkvev med den tradisjonelle «slow-freeze» metoden, blir dette vevet etter opptining tilbake-transplantert i kvinnen. Man kan da prøve å bli gravid på naturlig måte, eller ved IVF. Man tar altså ikke ut egg fra eggstokkvev og modner disse direkte «*in-vitro*». Helsedirektoratet har så langt ikke blitt forelagt noen søknad vedrørende direkte-modning av egg fra nedfrosset eggstokkvev, trolig fordi fagmiljøene ikke anser dette som relevant/praktisk/mulig.

Ved vitrifiering blir cellene eller vevet først inkubert i høye konsentrasjoner av cryoprotektanter. Deretter blir det foretatt en svært hurtig nedfrysning i flytende nitrogen. Den ultrahurtige nedfrysningshastigheten gir ikke tid til krystalldannelse og man får i stedet dannet amorf is. En rekke studier viser at vitrifiering øker oocyttoverlevelse og graviditetsraten blir økt i forhold til hva som oppnås med «slow-freeze» metoden¹²³.

¹ Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. Fertil Steril 2006; 86:70–80.

Data vedrørende total effektivitet ved bruk av vitrifiserte ubefruktede oocytter versus ferske egg ved IVF er usikre, men den er trolig ikke vesentlig lavere hos relativt unge par ⁴.

Bruk av metoden i Norge

Vitrifikasjon av oocytter brukes i dag rutinemessig ved assistert befruktning i en rekke europeiske land inkludert Sverige, Nederland og Tyskland. Både kvinneklinikken ved Rikshospitalet og ved St. Olavs hospital fryser i dag ubefruktede egg, men da ved hjelp av ”slow-freeze”.

IVF-klinikken Oslo AS har påbegynt utvikling av oocyttevitrifisering bygget på deres erfaring med embryovitrifisering med praktisk veiledning av Julius Hreinsson, laboratoriedirektør Reproduksjonssenter Uppsala Universitets Hospital.

Risiko

Det er begrenset erfaring med barn født etter IVF med bruk av nedfrosne ubefruktede oocytter. En gjennomgang av 900 fødsler tyder ikke på økt risiko for kongenitale anomalier sammenlignet med den generelle amerikanske befolkning⁵. En studie med 200 barn født fra vitrifiserte ubefruktede egg viste heller ikke forskjeller i fødselsvekt eller medfødte avvik/misdannelser sammenliknet med barn født etter IVF med ferske oocytter⁶. Imidlertid bør det påpekes at langtids-sikkerhetsdata mangler.

Risiko i forbindelse med ovariestimulering og uthenting av oocytter er som ved standard IVF med ferske oocytter og er avhengig av valg av hormonstimuleringsprotokoll ⁷.

En potensiell bekymring ved vitrifisering er at det gjerne brukes åpne systemer der oocytten blir eksponert for flytende nitrogen. Det er derfor en teoretisk risiko for at oocytten kan bli eksponert for infeksiose agens dersom nitrogenet er kontaminert. Metoder for å sterilisere det flytende nitrogenet ved hjelp av mikrofiltrering og UV bestråling er derfor utviklet. Også lukkede systemer er utviklet, men effektiviteten ved bruk av disse er ukjent.

Bioteknologinemndas kommentarer

Bioteknologinemnda er positiv til at IVF-klinikker Oslo AS innvilges midlertidig godkjenning med varighet på 3 år for bruk av vitrifiserte ubefruktede oocytter i assistert befruktning. De data som foreligger gir ikke grunn til særskilt uro vedrørende sikkerhet og effekt ved metoden.

² Smith GD, Serafini PC, Fioravanti J, Yadid I, Coslovsky M, Hassun P, et al. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. *Fertil Steril* 2010;94:2088–9

³ Gook DA, Edgar DH. Human oocyte cryopreservation. *Human Reprod Update* 2007;13:591–605.

⁴ Cobo A, Meseguer M, Remohi J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 2010;25:2239–46.

⁵ Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009;18:769–76.

⁶ Chian RC, Huang JY, Tan SL, Lucena E, Saa A, Rojas A, et al. Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes. *Reprod Biomed Online* 2008;16:608–10.

⁷ Gera PS, Tatpati LL, Allemand MC, Wentworth MA, Coddington CC. Ovarian hyperstimulation syndrome: steps to maximize success and minimize effect for assisted reproductive outcome. *Fertil Steril* 2010;94: 173–8.

Søker ønsker metoden brukt for

- a) Å bevare fertilitet hos kvinner som behandles for kreft med onkologiske midler som har negativ effekt på eggstokkene,
- b) IVF/ICSI eller TESA hvor det ikke blir funnet brukbare sædceller ved tidspunkt for egguthenting (f.eks. på grunn av infisert sæd),
- c) situasjoner hvor mannen ved tidspunkt for egguthenting ikke kan levere en sædprøve på grunn av ejakulasjonssvikt, hindringer i arbeidssituasjon, reiseforsinkelser, ulykker, o.l.

Bioteknologinemda mener at de formål der metoden er tenkt benyttet, er innenfor de rammer som settes av bioteknologiloven § 2-17: Lagring av ubefruktede egg og eggstokkvev.

Vedrørende punkt a; Rikshospitalet har i dag godkjenning for prosedyrer som tar sikte på bevaring av fertilitet hos kvinner som behandles for kreft med onkologiske midler som har negativ effekt på eggstokkene. Behovet for et privat tilbud til en pasientgruppe som vil få dekket kostnadene i det offentlige helsevesen er derfor uklart.

I tillegg til de foreslåtte bruksområdene fra søker, kan bruk av vitrifiede ubefruktede oocytter være et alternativ for par som av overbevisningsgrunner ikke ønsker å fryse ned befruktede egg.

Bioteknologinemda registrerer at utstrakt bruk av nedfryste ubefruktede oocytter til IVF aktualiserer problemstillinger rundt eggdonasjon og såkalt "social freezing" der kvinner som ønsker å utsette graviditet kan hente ut egg i ung alder for så å få barn på et langt senere tidspunkt i livet. Bioteknologinemda vil komme tilbake til disse spørsmålene i forbindelse med sin gjennomgang av bioteknologiloven.

I dag er mulighet for lagring av embryoer begrenset til 5 år, mens det ikke finnes noen spesifikk grense for oocytter/ovarievev. På samme måte som ved bruk av nedfryste embryoer kan det tenkes å oppstå situasjoner der kvinnen på et senere tidspunkt ikke lenger er i stand til å bære fram et barn, men heller ikke ønsker oocyttene destruert. Bioteknologinemda mener derfor at spørsmål om eierskap til oocyttene så vel som lagringstid bør drøftes nærmere.

Med vennlig hilsen

Kristin Halvorsen
Leder

Sissel Rogne
Direktør

Saksbehandler: Rune Kjekken, seniorrådgiver