

# Egen äggbank för att skydda fertiliteten mot åldrande

Möjligheten att frysa äggceller av sociala skäl finns i Sverige sedan några år. Etiskt anses detta inte längre kontroversiellt. Arbete med riktlinjer för verksamheten pågår, bl a beträffande åldersgränser.

**ANNA LENA WENNBERG**, med dr, speciallistläkare, verksamhetschef, Nordic IVF Center, Göteborg  
anna-lena.wennberg@obgyn.gu.se

**EVA LUNDBORG**, speciallistläkare, Nordic IVF Center, Göteborg

**ULF ZACHRISSON**, med dr, speciallistläkare, verksamhetschef, Göteborgs kvinnoklinik

**SVEN NIELSEN**, med dr, special-

listläkare, Göteborgs kvinnoklinik

**PIA SALDEEN**, docent, speciallistläkare, verksamhetschef, Nordic IVF Center, Malmö

**MATS BRÄNNSTRÖM**, professor, överläkare, avdelningen för obstetrik och gynekologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset; institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborg

Vi bildar familj allt senare i livet i Sverige. Studier och karriär tar tid och kraft, och stressen när den biologiska klockan tickar kan vara svår att hantera. Under de senaste 2–3 åren har det öppnats möjligheter för kvinnor att tänja på den fertila periodens övre gräns.

## Tekniker för frysförvaring

Sedan 1950-talet har det varit möjligt att frysförvara spermier för att bevara manlig fertilitet [1]. Under 1980-talet utvecklades också teknik för att frysbevara embryon som tillkommit genom in vitro-fertilisering (IVF) [2], vilket innebar att flera embryoåterföranden kunde göras efter en enstaka IVF-behandling. Reproduktionsforskare har under decennier försökt utveckla tekniker för att även kunna frysa obefruktade äggceller, men det har visat sig vara tekniskt svårt att få den stora äggcellen att överleva nedfrysning. Konventionell stegvis frysnings gav dålig överlevnad och befruktning efter tining, varför metoden ansågs vara ineffektiv i klinisk rutin.

Parallellt med försöken att optimera stegvis nedfrysning gjordes försök med ultrasnabb nedfrysning till  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  på bråkdelar av en sekund, sk förglasning (vittrifiering). Ultrasnabb nedfrysning innebär att man undviker kristallbildning, som kan skada cellerna, och det frysta materialet blir glaslikt, därav benämningen. Det första barnet som tillkom efter befruktning av en förglasad äggcell föddes i Bologna 1999 [3, 4]. Resultaten med förglasningstekniken var till att börja med relativt dåliga, men metodutveckling inom veterinärmedicinen banade väg för en modifiering av tekniken för nedfrysning av humana äggceller [3]. Japan var ett föregångsland på området [5].

## Provrörsbefruktning en förutsättning

För att kunna bli gravid med frysta äggceller krävs provrörsbefruktning. På samma sätt som inför vanlig provrörsbefruktning måste kvinnans äggstockar hormonstimuleras innan äggen kan tas ut och frysas ned. Efter tining befruktas äggen med mannens spermier, och ett embryo återförs till livmodern. Äggcellerna blir mer ogenomträngliga för spermier

efter frysnings, vilket kan ha bidragit till tidigare års dåliga resultat. En milstolpe för framgångsrik befruktning av tinade äggceller var utvecklingen av tekniken att injicera en spermie direkt in i ägget (mikroinjektion eller ICSI) [6]. Studier från bl a Spanien har visat jämförbara resultat vid provrörsbefruktning med tinade och med färskt ägg [7]. En uppföljning av mer än 900 barn som fötts efter äggfrysning har hittills inte hittat högre grad av missbildningar eller sjukdomar hos dessa barn än hos andra [8]. Primära uppföljningsdata är således betryggande, men materialen är ännu små och man bör beakta att kunskap om eventuella medicinska och sociala långtidskonsekvenser saknas.

Förglasningsmetoden introducerades i Sverige på Hudinge sjukhus 2007 för fertilitetsbevarande behandling på medicinsk indikation [O Houvatta, pers medd; 2013]. Sedan dess har tekniken spridits i landet, och de första barnen som tillkommit efter befruktning av förglasade ägg i Sverige föddes under 2012 [AK Lind, IVF Sverige, pers medd; 2013].

## Frysförvarade ägg: fördelar och frågor

Att kunna frysförvara obefruktade äggceller är en fördel vid IVF. Det finns flera medicinska skäl till att frysa äggceller, exempelvis i fertilitetsbevarande syfte vid cancersjukdom, eller inför operation eller behandling som riskerar att skada äggstockarna. Den nya frystekniken har också fått stor betydelse vid äggdonation, då man kan skapa äggbanker och slipper synkronisera mottagarens och donatorns cykler. Att frysa äggceller kan även vara aktuellt vid vanlig IVF – om mannen har få livsdugliga spermier vid tillfället då kvinnan tar ut ägg. Då kan äggen frysas in och användas senare om det då finns spermier. Det kan också finnas etiska skäl till att frysa obefruktade äggceller i stället för embryon.

Medicinska skäl är ofta självklara och lätta att acceptera. Mer ifrågasatt är kanske äggfrysning som skydd mot åldersrelaterad infertilitet («social freezing», «social egg banking»). Med hjälp av den nya tekniken kan kvinnor som i sin nuvarande livssituation inte överväger graviditet frysförvara äggceller medan de ännu är i relativt ung ålder. Dessa »unga« äggceller kan sedan befruktas och återföras längre fram i livet. Det kan röra sig om kvinnor som ännu inte träffat någon partner eller som är oroliga för att inte hinna bilda familj innan fruktsamheten avtar. Det kan ses som en form av egendonation. Man skapar sin egen äggbank. Sedan 2011 finns möjlighet till äggfrysning av sociala skäl i Sverige. Föregångare i Europa är framför allt kliniker i Storbritannien, Italien och Spanien.

## Juridik och etik

### ■ SAMMANFATTAT

**Förglasning (vittrifiering)** är en ny metod för att frysa obefruktade äggceller med resultat jämförbara med konventionell IVF.

**Äggfrysning** i fertilitetsbevarande syfte kan göras av medicinska skäl men också för att skydda fertiliteten mot åldrande.

**Statens medicinsk-etiska råd** (Smer) anser att äggfrysning bör kunna erbjudas kvinnor av

såväl medicinska som sociala skäl. Äggfrysning av sociala skäl bekostas av individen.

**Arbete pågår** med att fastställa nationella riktlinjer för nedfrysning av ägg.

**Vår erfarenhet** är att kvinnor som fryser ägg av sociala skäl har en stark barnönskan men saknar möjlighet till graviditet i sin aktuella sociala situation.

Det finns i dag ingen specifik juridisk reglering kring nedfrysning av obefruktade ägg. Statens medicinsk-etiska råd, Smer, uttalade sig nyligen positivt om möjligheten för en kvinna att frysa sina ägg vid risk för såväl medicinsk som åldersrelaterad infertilitet [9]. En förutsättning för äggfrysning är att kvinnan fått personlig rådgivning, är informerad om riskerna med hormonstimulering och äggtagning och är medveten om att en framtida IVF-behandling inte garanterar graviditet. Vikten av noggrann information betonas också i rekommendationer utfärdade av European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE [10], som samtidigt slår fast att det bör vara en kvinnas fria val att frysa sina ägg oavsett skäl.

### Kostnader, jämlikhet och rättvisa

Enligt Smer ska kostnaden för nedfrysningen täckas av individen om den görs av åldersrelaterade skäl. Från 1 oktober 2013 subventioneras inte heller läkemedel på denna indikation. Ett sådant förhållningssätt är emellertid inte självklart från jämlikhets- och rättvisesynpunkt.

Man kan argumentera för olika system med offentlig finansiering, delfinansiering eller återbetalning till kvinnor som proaktivt fryst sina ägg i unga år likaväl som för att IVF ska finansieras med offentliga medel [11]. Yngre kvinnor har bättre äggkvalitet, större graviditetschans och kräver lägre hormondos vid stimulering än äldre. Det kan förväntas vara mer kostnadseffektivt att försöka bli gravid med sina frysta unga ägg än genom konventionell IVF eller äggdonation i högre ålder. Å andra sidan kommer troligen endast en liten andel av de frysta äggen att faktiskt användas.

### Svenska riktlinjer och åldersgränser

Smer framhåller också i sitt yttrande vikten av att utforma nationella riktlinjer, ett arbete som nu pågår inom Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG). I arbetet med att fastställa svenska riktlinjer har bla åldersgränser diskuterats. Det kan finnas anledning att överväga åldersgränser både för att frysa ägg och för att senare använda dem. Möjligheten till graviditet är starkt relaterad till kvinnans ålder när äggcellerna fryses ned [12]. Äggcellsfrysning rekommenderas generellt inte till kvinnor som är äldre än 38 år, enligt europeiska riktlinjer [10].

Det finns dock stora variationer i ovariets åldrande, och förutsättningarna för att frysa ägg kan i vissa fall vara acceptabla även i högre ålder. Individuell bedömning och rådgivning är därför väsentlig. Äldre kvinnor bör upplysas om att det kan vara svårt att få fram optimalt antal ägg och att kvaliteten kan vara nedsatt.

Det är betydligt svårare att definiera en övre åldersgräns för att senare försöka bli gravid med frysta ägg. En graviditet anses generellt mer riskfylld hos en äldre kvinna än hos en yngre, men kunskapsunderlaget om graviditet vid hög ålder är bristfälligt. Risken för graviditetsdiabetes, graviditetshypertoni och preeklampsi förefaller öka med åldern, liksom risken för perinatale komplikationer. Andelen kejsarsnitt bland äldre mödrar är mycket hög [13-16]. De kliniker i Sverige som erbjuder äggfrysning av sociala skäl har satt en övre åldersgräns på 45 år för att använda äggcellerna vid framtida IVF. Gränsen har satts utifrån de få studier som finns om risker i samband med graviditet hos äldre mödrar. Samtidigt tyder dessa undersökningar på att riskerna för den blivande mamman och barnet framför allt tycks vara beroende av kvinnans hälsa före graviditeten [13-16].

Smer menar att det är etiskt olämpligt att fastställa generella åldersgränser vid fertilitetsbehandling eftersom människor åldras individuellt och att utgångspunkten i stället bör vara det blivande barnets bästa och kvinnans medicinska förutsättningar att genomgå en graviditet [9]. Ett flertal länder i Europa har inte velat sätta en exakt åldersgräns utan definie-

rat den övre gränsen som tiden för klimakteriet. I framtiden verkar därmed kvinnans hälsa vid tidpunkten för embryoåterförandet komma att bli mer avgörande än hennes faktiska ålder.

### Benämningen »äggfrysning av sociala skäl«

Benämningen »äggfrysning av sociala skäl« (social freezing) kan diskuteras, då den antyder att kvinnor valt bort barn i sin aktuella livssituation av ekonomiska, yrkesmässiga eller personliga skäl. Erfarenheten från Nordic IVF Center i Göteborg, där mer än 150 kvinnor fryst ner sina ägg sedan metoden introducerades 2011, är tvärtom att dessa kvinnor har en stark längtan efter att få barn och önskan att dela sitt föräldraskap med en partner men att den möjligheten vid tillfället saknas.

Majoriteten av kvinnorna är ensamstående, och de flesta har ett långvarigt förhållande bakom sig, då de inser att det börjar bli bråttom att bilda familj. Att frysa ägg kan då erbjuda en tidsfrist och extra möjlighet för framtiden. Dessa erfarenheter bekräftas av en holländsk studie där man intervjuade 20 ensamstående kvinnor som planerade att frysa ägg [17]. Samtliga intervjuade angav att de varit redo att bilda familj om de hade träffat rätt partner.

Trots att äggfrysning inte rekommenderas för kvinnor efter 38 års ålder är den genomsnittliga åldern hos kvinnor som väljer att frysa sina ägg hög, både internationellt och i Sverige. De 100 första på Nordic IVF Center var i genomsnitt 37 år, vilket överensstämmer med siffror från övriga Europa [18, 19]. Det finns inte sällan en övertro på IVF som behandlingsalternativ vid åldersrelaterad infertilitet [20], men även efter noggrann information vill många göra vad de kan: »det är bättre än ingenting« eller »jag skulle ångra mig om jag inte gjorde det«. Kvinnorna i en studie uppgav att de skulle ha fryst sina ägg tidigare om de hade varit medvetna om att möjligheten fanns [19].

### Västvärldens utmaning

Det är en utmaning i västvärlden att uppmuntra både kvinnor och män att bilda familj tidigare i livet, samtidigt som det är viktigt att upplysa om att den kvinnliga fertiliteten, inklusive möjligheten att bli gravid genom IVF, avtar vid 35 snarare än 40 års ålder; därför bör man kanske också tidigt informera om möjligheten till äggfrysning. Kvinnor som är stressade av den biologiska klockan kan då känna sig hjälpta i stället för upplåxade, och äggfrysning kan användas av dem som kan förväntas ha störst nytta av proceduren, nämligen de kvinnor vars äggceller inte redan är åldrade [21].

Äggfrysning av sociala skäl ställer stora krav på individuell information vad gäller risker, begränsningar och möjligheter. Ultrasnabb nedfrysning med förglasning av äggceller är en ny teknik. Även om det hittills inte har redovisats några medicinska problem till följd av nedfrysningen saknas kunskap om risker eller biverkningar på lång sikt. De sociala effekterna av ett ändrat ålderspanoramana är svåra att överblicka. Medicinska utvärderingar och långtidsuppföljningar av barn som tillkommit genom användning av nedfrysta ägg är angelägna, och de kliniker som erbjuder äggfrysning bör bidra till uppföljningarna. Det är viktigt att informera om att äggfrysning i bästa fall kan innebära en tidsfrist och extra möjlighet men inte en försäkring för framtiden. Det måste fortfarande vara vår uppgift att informera om att den största chansen att få barn är på naturligt sätt vid relativt ung ålder och att risken för graviditetskomplikationer ökar med ökande ålder.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ulf Zackrisson, Sven Nielsen och Mats Brännström är delägare i Nordic Eggbank.*

## REFERENSER

1. Polge C, Smith AU, Parkes AS. Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperatures. *Nature*. 1949;164(4172):666.
2. Zeilmaker GH, Alberda AT, van Gent I, et al. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertil Steril*. 1984;42(2):293-6.
3. Gook D. History of oocyte cryopreservation. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(3):281-9.
4. Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, et al. Birth following vitrification of a small number of human oocytes. *Hum Reprod*. 1999;14(12):3077-9.
5. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, et al. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2005;11(3):300-8.
6. Gook DA, Schiewe MC, Osborn SM, et al. Intracytoplasmic sperm injection and embryo development of human oocytes cryopreserved using 1,2-propanediol. *Hum Reprod*. 1995;10(10):2637-41.
7. Cobo A, Meseguer M, Remohi J, et al. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod*. 2010;25(9):2239-46.
8. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009;18(6):769-76.
9. Smer. Assisterad befruktning – etiska aspekter. Stockholm: Statens medicinsk-etiska råd; 2013. Rapport 2013:1.
10. Dondorp W, de Wert G, Pennings G, et al. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Hum Reprod*. 27(5):1231-7.
11. Mertes H, Pennings G. Elective oocyte cryopreservation: who should pay? *Hum Reprod*. 2012;27(1):9-13.
12. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev*. 2009;30(5):465-93.
13. Carolan M. Maternal age  $\geq$  45 years and maternal and perinatal outcomes: A review of the evidence. *Midwifery*. 2013;29(5):479-89.
14. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielson B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol*. 1999;93(1):9-14.
15. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):727-33.
16. Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, et al. Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. *JAMA*. 2002;288(18):2320-3.
17. De Groot M, Dancet EA, Repping S, et al. The voice of Dutch women with anticipated gamete exhaustion who consider oocyte freezing to increase their chances on shared parenthood. *Hum Reprod*. 2013;28(S1):66.
18. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A et al. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril*. 2013;99(7):1994-9.
19. Gold E, Copperman K, Witkin G, et al. A motivational assessment of women undergoing elective egg freezing for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2006;86(suppl 3):201.
20. Peterson BD, Pirritano M, Tucker L, et al. Fertility awareness and parenting attitudes among American male and female undergraduate university students. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1375-82.
21. Mertes H, Pennings G. Social egg freezing: for better, not for worse. *Reprod Biomed Online*. 2011;23:824-9.

## SUMMARY

Vitrification is a new technique to freeze oocytes successfully and the results after warming are comparable with IVF using fresh oocytes. This new technology has made it possible for women to protect their reproductive potential not only against malignant diseases but also against the treat of time, so called social freezing, which is now commercially available in Sweden. This report is about national opinions and guidelines for social freezing and about our experience of social freezing in Sweden.