

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V04210368

Oocytdonation

Elisabeth Clare Larsen¹, Ursula Bentin-Ley² & Ulla Breth Knudsen^{3, 4}

1) Afdeling for Fertilitet, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Dansk Fertilitetsklinik, Frederiksberg, 3) Fertilitetsklinikken, Regionshospitalet Horsens, 4) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V04210368

HOVEDBUDSKABER

- Oocytdonation har høje graviditetsrater på 35% pr. oplægning.
- Gravide efter oocytdonation har øget risiko for præeklamsi og heraf afledt øget risiko for præterm fødsel og lav fødselsvægt.
- I graviditeten anbefales brug af acetylsalicylsyre 150 mg/dagligt fra uge 12 + 0 til uge 37 + 0 for at reducere risikoen for præeklamsi.

Oocytdonation (OD) er såkaldt third party reproduction, da der i fertilitetsbehandlingen er anvendt arvemateriale, som er doneret fra en tredjepart mhp. at muliggøre, at en kvinde kan opnå graviditet og sammen med sin eventuelle partner blive forældre. De donerede oocytter befrugtes med mandens sæd eller donorsæd. I sidste tilfælde drejer det sig om dobbeltdonation. OD er en behandlingsmetode, hvor det er en kvinde uden funktionsduelige oocytter, der bliver gravid, føder, ammer og bliver juridisk mor. Det er en særdeles effektiv behandling med fødselsrater på knap 35% pr. oplægning af embryoner [1].

Det er 36 år siden, man første gang beskrev fødsel af et levende og raskt barn efter OD [2]. Siden da er antallet af behandlinger øget både nationalt og internationalt. I 2010 udgjorde OD 1,5% af al medicinsk assisteret reproduktion i Danmark med i alt 184 behandlinger. I 2019 var procentdelen 7,8 med 1.298 oplægninger af embryoner og et forventet antal fødte børn på godt 440 [1]. Den samme trend gør sig gældende i resten af Europa, hvor OD i 2016 udgjorde 8,1% af al assisteret reproduktion med 73.927 behandlinger [3]. I perioden 2001-2016 blev der i Europa født 43.814 børn efter OD [4].

Det øgede antal i Danmark skyldes primært lempelser i lovgivningen. Også stigende maternel alder ved ønsket om familiedannelse spiller en central rolle. Kun ved at erstatte kvindens egne oocytter med oocytter fra unge og raske donorer kan det aldersbetingede tab af fertilitet opvejes. Det er således donors alder og ikke recipientens alder, der er afgørende for graviditets- og fødselsraterne. To nyligt publicerede arbejder har vist, at de bedste resultater opnås, hvis donor er under 30 år [5] og ideelt mellem 25 og 30 år [6].

LOVGIVNING

Frem til den 31. december 2006 var det for et barnløst par kun tilladt at modtage oocytter fra en kvinde, der selv var i behandling med in vitro-fertilisering (IVF) – såkaldt egg sharing. Siden den 1. januar 2007 har det været muligt at få oocytter fra kvinder, som gennemgår hormonstimulation og aspiration af oocytter udelukkende mhp. donation til en anden kvinde, og i dag er det helt overvejende disse såkaldte fertile donorer, der donerer på

de danske fertilitetsklinikker. Som fagperson skal man sikre, at OD foregår frivilligt og ikke er genstand for handel. Ikke at forveksle med compensation, som i det forgangne årti løbende er blevet justeret. Sidst i 2016, hvor en bred politisk aftale medførte, at compensationen til oocytdonorer i Danmark blev sammenlignelig med det beløb, donorer får i lande, vi typisk sammenligner os med, nemlig 7.000 kr. pr. donation [7]. Samtidig med denne ændring gennemførte Styrelsen for Patientsikkerhed i efteråret 2016 oplysningskampagnen »Giv liv – Bliv ægdonor« [8]. Disse to tiltag gav et markant løft i antallet af behandlinger og er i høj grad medvirkende til, at vi i Danmark foretager over 1.000 behandlinger årligt.

Siden 2012 har donorerne skullet tage stilling til, om de ville være anonyme eller ikkeanonyme donorer. Som anonym donor videregiver man kun oplysning om højde, vægt, blodtype, hår-, hud- og øjenfarve samt alder på donationstidspunktet. Donors alder skal bruges i forbindelse med risikoberegning for kromosomafvigelser ved recipientens førstetrimester-UL-skanning. Som ikkeanonym donor vælger man, hvilken og hvor megen ekstra information man videregiver. Donor kan give tilladelse til, at et barn kan få oplysning om hendes identitet, når barnet fylder 18 år. Donor kan også informere om særlige talenter, interesser, uddannelse med mere. Sluttelig kan donor vælge at være kendt donor ved at donere oocytter til en bekendt. Det er ikke tilladt, at datter donerer oocytter til mor eller omvendt.

Indtil den 31. december 2017 var det et lovkrav, at mindst en forælder var genetisk beslægtet med det kommende barn. Fra den 1. januar 2018 har enlige kvinder eller par kunnet kombinere oocyt- og sæddonation; også kaldet dobbeltdonation. Ved denne fertilitetsbehandling er det et krav, at en af donorerne er ikkeanonym.

HVEM KAN DONERE OOCYTTER?

Donorerne skal være formodede sunde og raske kvinder, som ønsker at donere af altruistiske grunde. Af hensyn til risikoen for Downs syndrom bør donor ikke være ældre end 35 år. Donor skal udredes for smitsomme sygdomme og risikoen for videregivelse af genetisk sygdom forud for hver donation [9]. Dansk Fertilitetsselskab (DFS) har i samarbejde med repræsentanter for Dansk Selskab for Klinisk Genetik udarbejdet et spørgeskema til potentielle oocytdonorer vedrørende genetiske sygdomme. Herudover anbefales det af genetikerne, at der udarbejdes en komplet familiehistorik i tre generationer for at belyse forekomsten af andre arvelige sygdomme i familien.

Oocytdonorer kan i lighed med bloddonorer videregive smitsomme blodbårne sygdomme. De skal derfor udspørges om rejseaktivitet inden for de seneste seks måneder. Kravene følger reglerne for bloddonorer [10]. Herudover udløser en ny piercing eller tatovering automatisk seks måneders karantæne for at donere oocytter.

Ud over de obligatoriske test for hiv samt hepatitis B og hepatitis C skal donorer have lavet en nucleic acid-test for hiv, hepatitis B og hepatitis C og en syfilisantistoftest. Alle test må maksimalt være 30 dage gamle, når donationen finder sted. En oocytdonor må donere æg i alt seks gange. Denne grænse er sat af hensyn til donors helbred (hormonstimulation og ægudtagning).

HVEM KAN TILBYDES BEHANDLING MED DONEREDE OOCYTTER?

Indikationer for at tilbyde OD er vist i **Tabel 1**. Præmatur ovarieinsufficiens (POI) defineret som amenoré og forhøjede gonadotropiner før 40-årsalderen og såkaldt oocytfaktor er de to tilstande, der primært ses hos recipienterne. Som ved øvrig fertilitetsbehandling er det ikke tilladt at behandle kvinder over 45 år, og der ydes kun offentlig behandling, indtil kvinden fylder 41 år. Dog er det tilladt i offentligt regi at anvende egne nedfrosne embryoner, indtil kvinden fylder 46 år.

TABEL 1 Indikationer for oocytdonation: Hvem kan tilbydes behandling med oocytdonation i Danmark i 2021?

Præmatur ovarieinsufficiens

Spontan

F.eks. Turners syndrom^a, gonadedysgenesi eller idiopatisk

Iatrogen

F.eks. operativ fjernelse af ovarierne eller ekstensiv ovariekirurgi, tidligere behandling med ovarietoksisk kemo- eller strålebehandling, autoimmun sygdom eller receptordefekter

Oocytfaktor erkendt ved tidligere IVF/ICSI-behandlinger

Defineret som: »kvinder, der gentagne gange har fået aspireret oocytter uden at der har været embryoner egnet til transferering, og at dette gør sig gældende, uanset om man fertiliserer med partners sæd eller donorsæd«

Medicinsk årsag

Tilstande hos kvinden, som gør, at ovariel stimulation og/eller aspiration ikke skønnes at være medicinsk forsvarlig

Alvorlig arvelig sygdom hos kvinden

Hvor præimplantationsdiagnostik eller prænatal diagnostik ikke er mulig eller ikke ønskes af parret

IVF/ICSI = in vitro-fertilisering/intracytoplasmatiske sædcelleinjektion.

a) Kvinder med Turners syndrom anbefales prækonceptionel kardiell udredning med ekkokardiografi og MR-skanning af hjertet og de store kar [17].

Hvordan foregår oocytdonation?

I modsætning til sæddonation er det de enkelte fertilitetsklinikker, som udreder, godkender og behandler oocytdonorerne. Der gives altid en skånsom stimulation mhp. udtagning af 6-8 modne oocytter. De befrugtes med homolog sæd eller donorsæd og dyrkes typisk til femtedagen, hvorefter de vitrificeres.

For få år siden var standardpraksis, at menstruationscyklus mellem donor og recipient skulle synkroniseres mhp. oplægning af et embryo i såkaldt frisk cyklus. En tidskrævende og besværlig procedure, som krævede, at recipienten skulle være i østradiolbehandling i op til 40 dage. Forbedrede fryseprogrammer med vitrifikation af embryonerne har forenklet behandlingen uden påvirkning af graviditetsraterne. I dag påbegynder recipienten først en såkaldt programmeret frysecyklus, når der er vitrificerede embryoner.

RISIKOGRAVIDITETER

Graviditeter efter OD kræver skærpet opmærksomhed specielt pga. øget risiko for præeklamsi. Derfor er det meget vigtigt, at der bl.a. via svangrejournalen er åbenhed om, at graviditeten er opnået efter OD.

Ved graviditeter efter OD er der ud over præeklamsi også heraf afledt øget risiko for prætermfødsel, lav fødselsvægt, post partum-blødning over 1.000 ml og kejsersnit [11-14]. Da flerfoldsgraviditet yderligere øger risikoen for disse komplikationer, bør oplægning af ét embryo være standard. I **Tabel 2** ses, hvor meget risikoen er øget sammenlignet med risikoen hos spontant gravide og gravide efter IVF/IVF-intracytoplasmatiske sædcelleinjektion med egne oocytter [13].

TABEL 2 Komplikationer i singletongraviditeter efter undfangelse hhv. spontant, ved konventionel in vitro-fertilisering (IVF), ved intracytoplasmatisk sædcelleinjektion (ICSI) eller ved ægdonation. Værdierne er procentsatser. Gengivet med tilladelse fra [12].

	Spontant undfangede	IVF/ICSI	Oocyt-donation
Hypertensive disorders of pregnancy ^a	2-4	2-23	13-39
Præeklampsi	2-4	3-12	9-17
Post partum-blødning ^b	5	0-9	4-17
Kejsersnit	16-18	25-56	31-85
Lav fødselsvægt: < 2.500 g	3	3-11	8-14
Præterm fødsel: < 37 uger	4-5	6-19	10-24

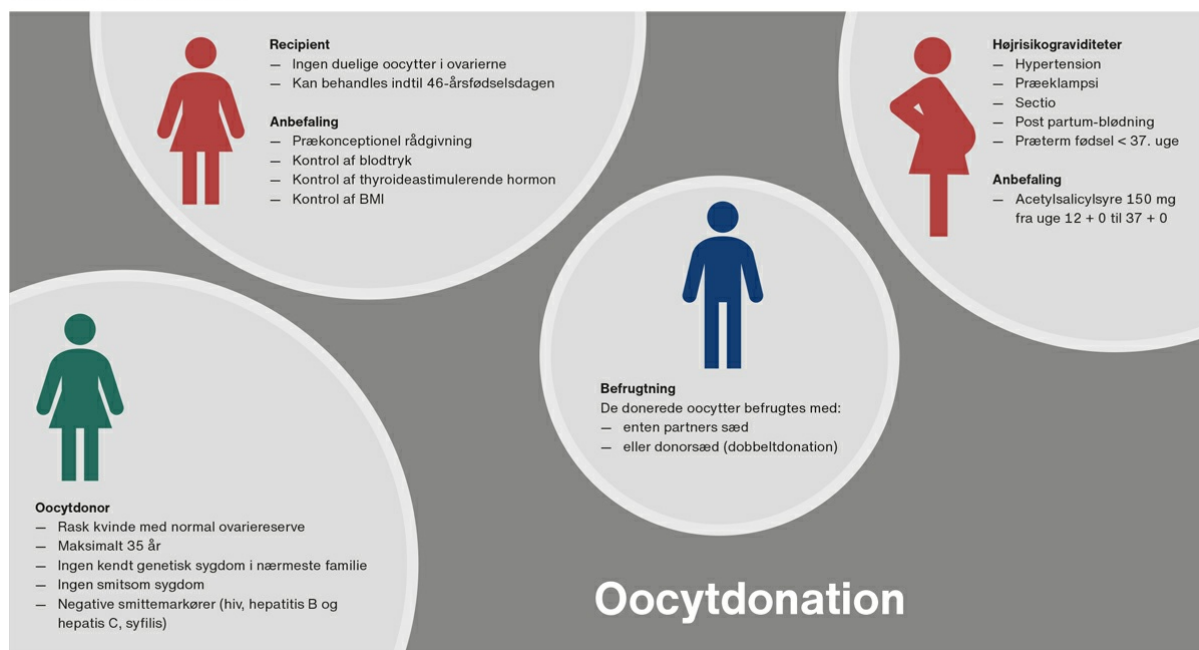
a) Efter 20. graviditetsuge: enten gestationel hypertension med blodtryk $\geq 140/90$ mmHg uden proteinuri eller præeklampsi med blodtryk $\geq 140/90$ mmHg med proteinuri: $\geq 0,3$ g/døgn.

b) > 1.000 ml blødning efter fødslen.

Baggrunden for den øgede risiko for præeklampsi er formentlig immunologiske forhold, da fosteret genetisk er 100% forskelligt fra moderen. Man har bl.a. fundet en association mellem graden af humant leukocyt antigen (HLA)-mismatch og udviklingen af præeklampsi [15, 16].

Nylige studier tyder på, at indtag af lavdosisacetylsalicylsyre (150 mg til natten) fra uge 12 + 0 til uge 37 + 0 kan reducere risikoen for præeklampsi, hvorfor kvinder, som er gravide efter OD, i dag tilbydes dette [17]. Behandlingen er ofte initieret af fertilitetsklinikkerne, og DFS anbefaler, at information om dette videregives til egen læge f.eks. via epikrisen. Kvinderne bør følges tæt i graviditeten bl.a. med kontrol af blodtryk og protein i urinen samt tilvækstskanning, ligesom kvinderne selv bør være opmærksomme på symptomer på præeklampsi. Da der kan være ventetid på donorocytter tilbydes der på flere fertilitetsklinikker en prækonceptionel konsultation. Umiddelbart inden behandlingen vil recipienten således få kontrolleret blodtryk, thyroideastimulerende hormon-niveauet og vægt mhp. at optimere graviditetsudfaldet (Figur 1).

FIGUR 1 Oocytdonation kort fortalt.
Figur efter forlæg fra Larsen EC



KONKLUSION OG PERSPEKTIVERING

Oocytdonation tilbydes i dag på de fleste danske fertilitetsklinikker og er en god og effektiv behandling af barnløshed, som skyldes mangel på delvise oocytter. Selvom antallet af OD-behandlinger er steget markant i løbet af de seneste år, er mængden af oocytdonorer fortsat lavere end efterspørgslen. Lang ventetid på oocytter i Danmark er således årsagen til, at et ukendt antal danskere årligt rejser til udlandet, hvor fertilitetsklinikker har ægbanker med nedfrosne ubefrugtede oocytter til rådighed. Fordelen er ud over tilgængelighed, at recipienten og hendes eventuelle partner har mulighed for på forhånd at vælge et passende match ud fra fænotype m.m. Det er uvist, om der på længere sigt kommer ægbanker i Danmark.

Hvis det bliver tilladt for danske læger at medvirke til rugemoderskab, vil mandlige homoseksuelle par kunne efterspørge OD kombineret med en rugemor og dermed øge efterspørgslen af oocytdonorer. Denne behandling er veletableret bl.a. i USA. Lesbiske par kan i dag gøre brug af dobbeltdonation, såfremt der er en medicinsk indikation hos recipienten (Tabel 1). Ofte er oocytdonor den anden kvinde i forholdet, hvilket ikke må forveksles med shared lesbian motherhood eller reception of oocytes from partner, hvilket endnu ikke er tilladt i Danmark.

I fremtiden vil in vitro-gametogenesis, hvor celler fra samme køn eller samme person manipuleres til kønsceller, måske også blive en realistisk mulighed [18]. Dette vil kunne lette OD-presset, men også medføre en del etiske dilemmaer ud over de allerede eksisterende.

Der er således etiske dilemmaer i forhold til både donor, recipient og det kommende barn. Den unge donor, som endnu ikke har fået egne børn, får muligvis senere et andet syn på OD, når hun selv har stiftet familie. Den kommende mor/forældre og barnet, tilvejebragt efter OD, vil muligvis også møde etiske dilemmaer. Hvordan OD opleves af de tre parter, er stadig dårlig undersøgt i en dansk sammenhæng, men studier fra udlandet tyder på, at den psykosociale påvirkning af både oocytdonor, recipient/par og barn overvejende er positiv [19-22].

Selvom oocytdonor vælger at være »anonym«, skal hun være opmærksom på, at det kan være vanskeligt at garantere anonymitet i takt med, at familiære sammenhænge kan findes på internettet via f.eks. »23andMe« og

»My heritage«. Kendt donation, f.eks. søster til søster-donation, giver andre etiske udfordringer i familien. Det er af største vigtighed, at disse aspekter er belyst i de indledende samtaler med både oocytdonor og recipient. Disse samtaler bør i tilfælde af kendt donation altid foregå hver for sig. På den måde får man som fagperson indtryk af, om den kendte donor er under pres. Det skal noteres, at donor til hver en tid kan afvises af fagpersonale, uden at recipienten får en årsag.

Graviditeter tilvejebragt ved OD skal følges tæt pga. den øgede risiko for svangerskabs- og fødselskomplikationer. I fremtiden kan ny forskning forhåbentlig minimere disse risici for oocytreipienten. HLA-screening af både donor og recipient har været nævnt for at reducere graden af HLA-mismatch, ligesom præventiv immunsuppressiv behandling muligvis kan komme på tale. Vi mangler dog for nuværende god evidens for, at disse tiltag vil kunne forebygge præeklampsi hos recipienter.

I en dansk sammenhæng er der et stort behov for forskning med fokus på langtidsfollowup af både oocytdonorerne, recipienterne og ikke mindst børnene. Med denne viden kan fertilitetsklinikkerne bedre rådgive kommende donorer, ligesom betydningen af familiedannelsen efter OD for alle involverede parter kan understøttes af ny viden.

Feltet er i rivende udvikling, så forskning haster.

Korrespondance *Elisabeth Clare Larsen*. E-mail: elisabeth.clare.larsen@regionh.dk

Antaget 7. september 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 29. november 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V04210368

SUMMARY

Oocyt donation

Elisabeth Clare Larsen, Ursula Bentin-Ley & Ulla Breth Knudsen

Ugeskr Læger 2021;183:V04210368

The number of treatments with donated oocytes has risen markedly in Denmark during the latest decade due to changes in legislation and because female age is increasingly advanced when fertility treatment is warranted. Today, oocyte donation is a standard procedure offering the otherwise untreatable a high chance of achieving a pregnancy. Live birth rates as high as 35% per treatment are being reported. It is, however, important to be aware of increased risks of hypertensive disorders and bleeding complications in these pregnancies. As pointed out in this review, continuous research in the field is therefore highly needed.

REFERENCER

1. Dansk Fertilitetselskab. Årsrapporter. <https://fertilitetselskab.dk/> (19. jul 2021).
2. Lutjen P, Trounson A, Leeton J et al. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984;307:174-5.
3. Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C et al. ART in Europe, 2016: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod Open* 2020;2020:hoaa032.
4. Ferraretti AP, Nygren K, Andersen AN et al. Trends over 15 years in ATT in Europe: an analysis of 6 million cycles. *Human*

Reprod Open 2017;2017:hox012.

5. Hogan RG, Wang AY, Li Z et al. Oocyte donor age has a significant impact on oocyte recipients' cumulative live-birth rate: a population-based cohort study. *Fertil Steril* 2019;112:724-30.
6. Humphries LA, Dodge LE, Kennedy EB et al. Is younger better? *J Assist Reprod Genet* 2019;8:1631-7.
7. Styrelsen for Patientsikkerhed. Aftale om initiativer til at reducere manglen på donoræg. [628FB63367BE487CA42FA5A713A6D276.ashx \(stps.dk\)](https://stps.dk/da/borgere/~media/F95C27E0CD8D4A8DB24D1AAE601A3AA5.ashx) (19. jul 2021).
8. Styrelsen for Patientsikkerhed. Orientering til fagpersoner om Ægdonor kampagnen. <https://stps.dk/da/borgere/~media/F95C27E0CD8D4A8DB24D1AAE601A3AA5.ashx>(19. jul 2021).
9. Sundhedsministeriets Vejledning nr. 9351 om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduktion fra 26. maj 2015.
10. Bloddonorere i Danmark. <https://bloddonor.dk/karantaenekort/> (19. jul 2021).
11. Storgaard M, Loft A, Bergh C et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation – a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017;124:561-72.
12. Storgaard M, Malchau S, Loft A et al. Ægdonation er forbundet med øget risiko for komplikationer hos den gravide og barnet. *Ugeskr Læger* 2017;179:V11160817.
13. Savasi VN, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Human Reprod Update* 2016;22:620-33.
14. Berntsen S, Larsen EC, Freiesleben NLC, Pinborg A. Pregnancy outcomes following oocyte donation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2021;70:81-91.
15. Martínez-Varea A, Pellicer B, Perales-Marín A. Relationship between maternal immunological response during pregnancy and onset of preeclampsia. *J Immunol Res* 2014;2014:210241.
16. van Bentem YK, Bos M, van der Keur C et al. The development of preeclampsia in oocyte donation pregnancies is related to the number of fetal-maternal HLA class II mismatches. *J Reprod Immunol* 2020;137:103074.
17. Dansk Fertilitets Selskab. Guideline: Oocytdonation 2019. [Microsoft Word - Version2_oocytdonation og dobbeltdonation_170319.docx \(fertilitetsselskab.dk\)](https://www.fertilitetsselskab.dk/dokumentation/dokumentation_170319.docx) (19. jul 2021).
18. Notini L, Gyngell C, Savulescu J. Drawing the line on in vitro gametogenesis. *Bioethics* 2020;1:123-34.
19. Bracewell-Milnes T, Saso S, Bora S et al. Investigating psychosocial attitudes, motivations and experiences of oocyte donors, recipients, and egg sharers: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2016;4:450-65.
20. Imrie S, Jadva V, Golombok S. Psychological well-being of identity-release egg donation parents with infants. *Hum Reprod* 2019;11:2219-27.
21. Imrie S, Golombok S. Long-term outcomes of children conceived through egg donation and their parents: a review of the literature. *Fertil Steril* 2018;7:1187-93.
22. Zadeh S, Illoio EC, Jadva V, Golombok S. The perspectives of adolescents conceived using surrogacy, egg or sperm donation. *Hum Reprod* 2018;6:1099-106.