

Sosial- og helsedirektoratet
Pb 8054 Dep
0031 Oslo

Deres ref.: 03/5370/T/TS/VDA

Vår ref.: 1998/039 006

Dato: 04.03.2004

Vedrørende uthenting av sædceller fra testikler og bitestikler

Vi viser til brev av 28.11.03 vedrørende ulike metoder for uthenting av sædceller fra testikler og bitestikler. Dette er metoder som benyttes i forbindelse med assistert befruktning og der mannen har ingen, eller svært få, sædceller i ejakulatet.¹

De aktuelle metodene for sæduthenting er foreløpig ikke godkjent i Norge og en eventuell godkjenning kreves etter den nye bioteknologilovens § 2-19 Godkjenning av behandlingsformer m.m. (tilsvarende § 2-13 i den gamle loven) som lyder:

Behandlingsformer som faller inn under § 2-1, lagring og import av sæd jf. § 2-11, teknikker for behandling av sæd jf. § 2-13, samt lagring av befruktete egg og ubefruktete egg og eggstokkvev jf. §§ 2-16 og 2-17, skal godkjennes av departementet, og kan bare tas i bruk eller foretas ved virksomheter godkjent i henhold til § 7-1. Før departementet avgjør om godkjenning skal gis, skal søknaden forelegges Bioteknologinemnda.

Historikk over tidligere saksgang og Bioteknologinemndas tidligere uttalelser

- Rikshospitalet søkte 19.02.96 om ulike metoder for assistert befruktning.
- Statens helsetilsyn ga 08.11.96 tillatelse til flere metoder men avslo søknaden om å ta i bruk behandlingsmetoden ”injeksjon av spermier aspirert fra epididymis el. testis”. Avlaget ble begrunnet med at Helsetilsynet ikke finner ”forsvarligheten av denne behandlingsmetoden tilstrekkelig dokumentert”.
- Rikshospitalet søkte 23.08.97 om generell godkjenning til å foreta spermieaspirering fra epididymis og/eller testis i kombinasjon med ICSI med tanke på å oppnå graviditet. (Det forelå på samme tid også en søknad fra Ullevål sykehus).
- Rikshospitalet søkte 08.01.98 om godkjenning til å foreta spermieaspirering fra bitestikler i kombinasjon med ICSI på én bestemt pasient.
- Bioteknologinemnda fikk søknadene fra Rikshospitalet forelagt og svarte 02.10.98: ”Bioteknologinemnda viser til at spørsmålet om bruk av mikroinjeksjonsteknikk fortsatt er kontroversiell. Nemnda ønsker å ta denne problemstillingen opp til diskusjon på et prinsipielt grunnlag og sett i lys av nyere forskningsresultater basert på de erfaringer man til nå har høstet med bruk av mikroinjeksjon. Som et ledd i dette arbeidet vil Bioteknologinemnda i samarbeid med Verdikommisjonen arrangere en åpne høring

¹ Metodene det søkes om forkortes MESA, PESA og TESA. MESA og PESA er to ulike metoder for uthenting av sædceller fra bitestiklene. TESA er en metode for uthenting av sædceller fra testikler hos menn. MESA står for *Microsurgical epididymal sperm aspiration*. PESA står for *Percutaneous epididymal sperm aspiration*. TESA står for *Testicular sperm aspiration*.

omkring problemer knyttet til moderne human reproduksjon. Det er derfor naturlig at man venter med å uttale seg om bruk av spermie-aspirasjon i tilknytning til mikroinjeksjon til man har vurdert alle sider ved moderne human reproduksjonsteknologi.

- Statens helsetilsyn av slo 26.02.99 søknadene fra Rikshospitalet om å få foreta spermieaspirering fra bitestikler og/eller testis i kombinasjon med ICSI.
- Bioteknologinemnda uttalte ifm. revisjonen av bioteknologiloven 31.05.99 at ”Årsaken til mannlig infertilitet kan være blokkerte sædlederne, enten p.g.a. tidligere infeksjoner eller av andre, ofte genetisk betingede årsaker som cystisk fibrose. ICSI, slik det er praktisert i Norge, krever et ejakulat. I andre land har man med hell gjennomført befruktning ved mikroinjeksjon av sædceller hentet ut fra mannens testikler eller bitestikler. Denne teknikken har hittil ikke vært brukt i Norge. Da Bioteknologinemnda i 1998 ble bedt om å vurdere om denne metoden skulle tas i bruk i Norge, ble det henvist til den planlagte evaluering av Lov om medisinsk bruk av bioteknologi. Flertallet (10) i Bioteknologinemnda mener at mekanisk uthenting av sædceller for bruk ved mikroinjeksjon foreløpig ikke bør tas i bruk i Norge. Når man har fått mer kunnskap om sikkerheten ved metoden og mulige konsekvenser for de barn som blir unnfanget ved denne metoden, kan spørsmålet tas opp på nytt. I dag finnes sparsomme og til dels motstridende data, om hyppigheten av medfødte misdannelser etter ICSI. Mindretallet (6) viser til at denne metoden tross alt er i rutinemessig bruk i en rekke andre land og vil anbefale at det i særlige tilfeller åpnes for mekanisk uthenting av sædceller fra testikler eller bitestikler for mikroinjeksjon i forbindelse med IVF. Mindretallet mener at Lov om medisinsk bruk av bioteknologi skal tolkes til beste for mennesker som trenger hjelp av ny teknologi. Dersom de ufrivillig barnløse parene er villig til å ta den økte risiko metoden muligens medfører er det ikke samfunnets oppgave å nekte disse parene å forsøke få egne barn”.
- Bioteknologinemnda uttalte ifm. revisjonen av bioteknologiloven 19.03.01 (det ble referert til samme uttalelse i januar-03): ”Uthenting av spermier er tillatt i både Sverige, Danmark og Finland. Risikoen regnes som liten når denne metoden brukes ved modne spermier. Bruk av denne metoden må også sees i sammenheng med spørsmålet om anonymitet ved sæddonasjon, og med spørsmålet om IVF kombinert med sæddonasjon, da uthenting av spermier kan minke behovet for bruk av donorsæd. Flertallet (15) i Bioteknologinemnda, bestående av Christina Abildgaard, Jan Fridthjof Bernt, Werner Christie, Aina Edelmann, Bjørn Erikson, Grethe Evensen, Wenche Frølich, Kjetil Hindar, Olavi Junttila, Rita Kolvik, Torben Hviid Nielsen, Inger Nordal, Egil Olsen, Lisbeth Tranebjærg, Odd Vangen mener at uthenting av spermier fra testikler for bruk ved mikroinjeksjon bør bli tillatt i Norge. Mindretallet (2) i Bioteknologinemnda, bestående av Liv Arum og Lars Ødegård, mener at uthenting av spermier fra testikler for bruk ved mikroinjeksjon ikke bør bli tillatt i Norge.”
- I st. meld. nr. 14 (2001-2002) fra 22.04.02 står: ”Etter at bioteknologiloven trådte i kraft er det kun ICSI som er godkjent som ny behandlingsform. Fordi det er reist spørsmål ved om barn født etter bruk av ICSI metoden har en økt frekvens av misdannelser og ved om infertilitet hos far overføres til guttebarna, ble det i første omgang gitt godkjenning til 1. januar 2000. Denne ble ved vedtak den 14. desember 1999 forlenget med 3 år. Før det gis en eventuell permanent godkjenning vil metoden bli evaluert. To sykehus har også søkt om å få ta i bruk behandlingsformene spermieaspirasjon fra epididymis og/eller testis i kombinasjon med mikroinjeksjonsteknikk, men fått avslag. Begrunnelsen for avslaget var blant annet at man først måtte få erfaringer med bruk av ICSI som metode, og at man måtte innhente erfaringer fra bruk av denne nye metoden i utlandet. Det ble videre lagt vekt på at det var vanskelig å gi en godkjenning for bruk av denne metoden generelt. På

grunn av blant annet faren for videreføring av arvelige faktorer måtte det legges vekt på i hvilke tilfeller metoden var tenkt brukt.”

- Stortinget sa i Innst.S.nr.238 (2001-2002) 11.06.02 at ”Flertallet er derfor enig med Regjeringen i at godkjenning av ICSI-metoden fortsatt gjøres midlertidig inntil det foreligger mer omfattende studier av metodens medisinske konsekvenser. Siden mikroinjeksjon kombinert med uthenting av spermier fra testikler og bitestikler forsterker usikkerheten knyttet til mulige misdannelser, mener flertallet at denne metoden ikke skal godkjennes for bruk før mikroinjeksjonsmetoden (ICSI) eventuelt er gitt permanent godkjenning.”
- SMM rapporten nr. 3/2002 ”Barn født etter intracyto-plasmatisk spermieinjeksjon” behandler ikke uthenting av sædceller fra testikkel eller bitestikkel.
- Ot.prp. nr. 64 (2002-2003) Om lov om medisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven) fra 11.03.03 behandler ikke uthenting av sædceller fra testikkel eller bitestikkel.
- I Innst.O.nr.16 (2003-2004) uttalte imidlertid en samlet Sosialkomité 13.11.03 at også ”ICSI kombinert med uthenting av spermier fra testiklene og bitestiklene bør tillates, slik det også er i de fleste vestlige land. Komiteen vil peke på at gjennom denne metoden vil behov for donorsæd minske, og mange menn med tette sædledere vil kunne bli biologiske fedre. Komiteen viser videre til at behovet for denne behandlingsmetoden vil øke dersom man opphever sædgivers rett til anonymitet.”

Risiko for medfødte misdannelser og pasientgruppen

Pasientene kan deles inn to hovedgrupper: de pasienter som *har* og de som *ikke har* en hindring/blokkering som hindrer at sædcellene kommer ut i ejakulatet.² I tillegg finnes noen få tilfeller der penis helt eller delvis mangler.

Pasientene i gruppen som *har* en hindring/blokkering er normalt enkle å utrede i og med at infertiliteten oftest skyldes én klar årsak. Årsaken til hindringen/blokkeringen kan f.eks. være en fysisk skade, tidligere infeksjon eller at pasienten mangler sædleder. Hovedgruppen av menn som mangler sædleder har mutasjon i genet for cystisk fibrose (CF). Det finnes imidlertid en relativt stor gruppe menn som mangler sædceller i ejakulatet pga. mutasjon i begge CF-allelene, men som ikke har andre kliniske symptomer på CF.

Pasientene i gruppen som *ikke har* en hindring/blokkering er mer heterogen og inneholder bl.a. pasienter med ulike Y-kromosommutasjoner. I en betydelig andel av disse pasientene klarer en ikke å avdekke årsaken til manglende sædceller i ejakulatet.

En antar at risikoen for medfødte misdannelser etter bruk av uthentede modne sædceller ikke skiller seg vesentlig fra den observert med ICSI ved bruk av sædceller fra et ejakulat. En begrenset gjennomgang av tilgjengelig litteratur, mhp. medfødte misdannelser på barn født etter uthenting av modne sædceller, viser at det er få relevante studier publisert. En relevant studie er imidlertid publisert av Bonduelle med kollegaer i 2002 og viser at det ikke er en forhøyet risiko for medfødte misdannelser blant 311 barn unnfanget med uthentede sædceller versus barn unnfanget med ICSI uten kirurgisk uthenting. Preliminære data fra Sverige (muntlig kommunikasjon med prof Bengt Källe, Lund) viser den samme trenden. De finner at av 1531 barn unnfanget med uthentede sædceller er risikoen for medfødte misdannelser lik som for standard IVF/ICSI.

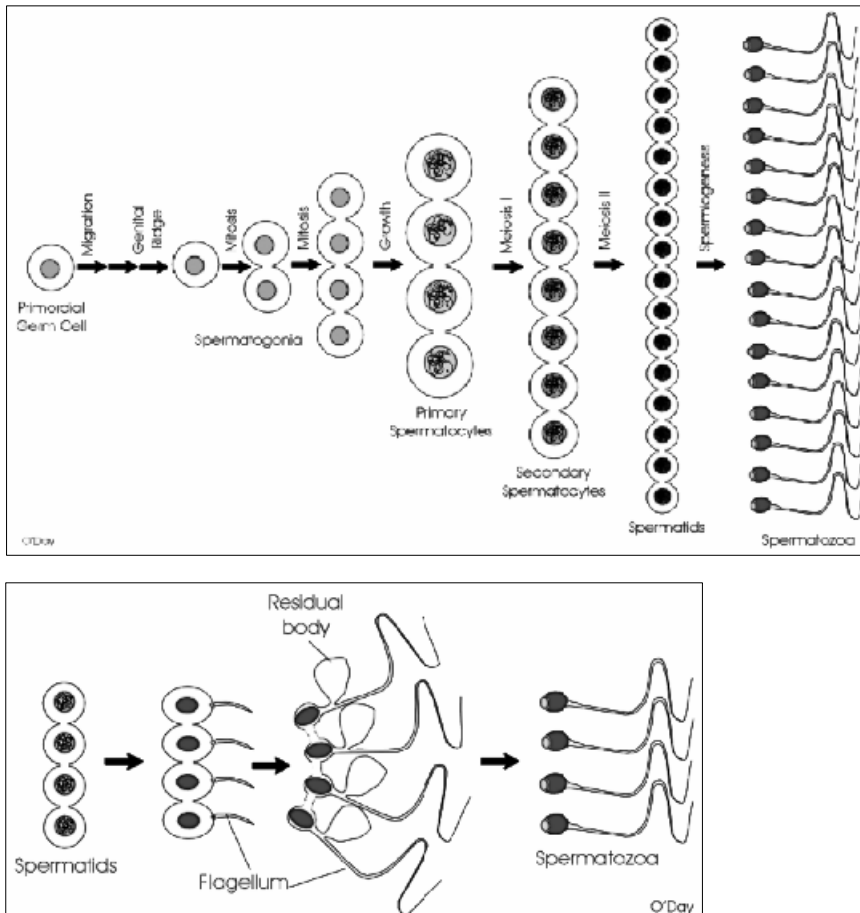
² På fagspråket kalles disse to gruppene for ”ikke-obstruktive” og ”obstruktive”.

Videreføring av infertilitet

I de fleste tilfeller vil infertiliteten til faren ikke bli ført videre til avkom. Dette gjelder i særdeleshet der infertiliteten skyldes en fysisk skade eller infeksjon. Videre er det ikke kjent at en medfødt mangel på penis går i arv.³ En står da igjen med infertilitet som skyldes genetiske forhold. For å avklare om barn vil få samme tilstand/sykdom som sin far vil en måtte identifisere den genetiske årsak for tilstanden. Generelt kan en si at hvis det er en tilstand som skyldes ett dominant gen vil barnet med 50 % sannsynlighet arve tilstanden, mens barnet vil bli bærer om tilstanden skyldes recessive gener (forutsatt at mor ikke er bærer). I de tilfeller der mannen er infertil på grunn av mutasjon i begge CF-allele vil en ved å teste kvinnen kunne utelukke at barnet vil kunne få CF. Dette fordi begge foreldrene må være affisert eller være bærere for at barnet skal kunne få de nødvendige to kopiene av muterte CF-gener for å utvikle infertilitet og eventuelt sykdommen CF.

Dannelse av sædceller og sædcellenes utviklingsnivå

Sædcellene produseres kontinuerlig og utvikles tilnærmet ferdig i testiklene. Deretter beveger de seg til bitestiklene for den siste utviklingen knyttet til sædcellenes motilitet og lagring.



Figurer som skisserer de ulike utviklingsstadiene i produksjonen av sædceller.

Det er trolig viktig at det benyttes modne sædceller (spermatozoer) og ikke sædceller på tidligere utviklingsstadier. Det har vært utført befruktning med spermatider og resultatene indikerte at dette er celler som ikke bør benyttes mhp. forhøyet risiko for medfødte

³ Denne tilstanden opptrer spontant og det er til nå ikke påvist en arvbar komponent iht. Arne Sunde (tlf. med OJB 05.01.04).

utviklingsavvik.⁴ Hentes sædcellene fra bitestiklene er en tilnærmet sikret at de cellene en får er ferdigutviklede sædceller. Hentes sædcellene derimot fra testiklene vil en få en blanding av sædceller på ulike utviklingsnivåer. I hht. fagfolk er det relativt enkelt å skille modne sædceller fra andre celler i en testikkelbiopsi.

Kvalitet på prosedyren og pasientgrunnlaget

Bruk av uthentede modne sædceller krever iht. fagfolk teknisk erfaring ved uthenting, for ikke å påføre testikkel/bitestikkel skade, og ved utvelgelse av modne sædceller. Dette sammen med at pasientutredningen (søke tilstandens årsak) og veiledningen til denne pasientgruppen er krevende, indikerer at behandling med uthenting av modne sædceller fra testikkel og bitestikkel bør vurderes samlet til noen få utvalgte klinikker med et betydelig pasientgrunnlag. I Norge kan en grovt estimere det totale pasientgrunnlaget til 200 par per år.⁵

Bioteknologinemndas konklusjon

Bioteknologinemnda vil påpeke den relativt korte oppfølgingstiden av barn unnfanget med modne sædceller (spermatozoer) uthentet fra testikler og bitestikler. Til nå har det derfor vært relativt begrensede muligheter for å oppdage eventuelle negative langtidsvirkninger forbundet med bruk av disse metodene.

Bioteknologinemnda vil påpeke at det ved bruk av de aktuelle metodene hviler et stort ansvar på både fertilitetsklinikkene og myndighetene i å kontinuerlig følge den internasjonale teknologiutviklingen på dette området, samt å jevnlig systematisk sammenstille og evaluere så vel de norske som de internasjonale erfaringene med disse metodene. Publiserte resultater har så langt imidlertid ikke gitt vesentlig grunn til bekymring. Infertilitet skyldes ofte arvelige faktorer, og det er derfor svært viktig at bruk av disse metodene inkluderer grundig informasjon til parene om arvelige forhold, inkludert muligheten for videreføring av infertilitet til avkom, så vel som andre implikasjoner av de arvelige årsakene. Behandling av pasienter med metoder for uthenting av sædceller fra testikler og bitestikler er krevende, og Bioteknologinemnda vil anbefale at Sosial- og helsedirektoratet vurderer den enkelte fertilitetsklinikks erfaring og pasientgrunnlag som tiltrekkelig før det gis godkjenning.

Bioteknologinemnda vektlegger at bruk av de aktuelle metodene skal skje i samsvar med formålsparagrafen i lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. Dette innebærer blant annet et ansvar for grundig utredning av og informasjon til parene og en grundig vurdering av hensynet til barnets beste.

Nemndsmedlemmene Thor Amlie, Liv Arum, Jan Fridthjof Bernt, Werner Christie, Aina Edelmann, Bjørn Erikson, Wenche Frølich, Kjetil Hindar, Knut A Hjelt, Rita Kolvik, Hilde Kruse, Torben Hviid Nielsen, Egil Olsen, Jan Helge Solbakk, Henrik Syse, Lisbeth Tranebjærg og Lars Ødegård anbefaler godkjenning av metoder for uthenting av modne sædceller (spermatozoer) fra testikler og bitestikler, fra ellers infertile menn, i den hensikt å oppnå graviditet. Disse medlemmene foreslår at metodene gis en midlertidig godkjenning for en periode på tre år.

Nemndsmedlemmet Bjørn Erikson ønsker ikke fremheve behovet for genetisk veiledning for denne pasientgruppen spesielt. Dette medlemmet forutsettes at krav om informasjon og veiledning etter lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. følges i forhold til den aktuelle gruppen slik det skal gjøres for alle som faller inn under loven og får medisinsk hjelp.

⁴ Fra Arne Sunde (tlf. med OJB 050104).

⁵ Fra Rita Kolvik og Arne Sunde.

Nemndsmedlemmet Inger Nordal kan ikke på det nåværende tidspunkt anbefale godkjenning av de aktuelle metodene i den hensikt å oppnå graviditet. Dette medlemmet viser til at det fortsatt er en viss usikkerhet knyttet til hvorvidt bruk av disse metodene vil føre til en forhøyet risiko for at barn blir født med misdannelser og mener at hensynet til barnets beste kan tale imot bruk av disse metodene.

Med hilsen

Werner Christie
Leder

Sissel Rogne
Direktør

Saksbehandler: seniorrådgiver Ole Johan Borge