



Bioteknologinemnda

The Norwegian Biotechnology Advisory Board

Sosial- og helsedirektoratet
Avd. bioteknologi og generelle helseover
Pb. 7000 St. Olavs plass
0130 Oslo

Vår ref: 621.07/05-004

Deres ref: 07/371-

Dato: 23.03.2007

Vedrørende vurdering av metode for uthenting av spermier fra testikkel eller bitestikkel

Bioteknologinemnda viser til brev av 31.01.2007 fra Sosial- og helsedirektoratet (SHDir) vedrørende vurdering av permanent godkjenning av metode for uthenting av spermier fra testikkel eller bitestikkel.

Bioteknologinemnda behandlet saken på nemndsmøtet 7. mars.

Therese Opsahl Holte og Inger Natvig Norderhaug fra Kunnskapssenteret og Tom Tanbo fra Kvinnekliviken, Rikshospitalet-Radiumhospitalet presenterte på nemndsmøtet funnene i Kunnskapssenterets rapport om uthenting av sædceller.

Bakgrunn

21. april 2004 fikk Fertilitetsklinikken Sør, som første klinikk, midlertidig tillatelse til å foreta uthenting av modne sædceller fra testikkel og bitestikkel. Totalt ti klinikker har fått midlertidig godkjenning. Denne tillatelsen går ut 1. mai og SHDir skal på nytt avgjøre den videre bruken av metoden. Det er i denne forbindelse saken er forelagt Bioteknologinemnda for uttalelse (ref. bioteknologilovens § 2-19).

Bioteknologinemnda uttalte seg forrige gang om denne saken i brev av 04.02.2004.

Til saksbehandlingen

SHDir har gitt Kunnskapssenteret i oppdrag å gjennomføre en systematisk kunnskapssoppsummering med hensyn på å klargjøre faktagrunnlaget når det blant annet gjelder effekt og risiko ved uthenting av spermier fra testikkel eller bitestikkel i forbindelse med assistert befruktning. Bioteknologinemnda har i sin behandling av saken hatt stor nytte av at det er gjennomført en systematisk kunnskapssoppsummering i regi av Kunnskapssenteret. Oppdatert kunnskap er avgjørende for å kunne treffe gode vedtak i et så komplisert felt som dette.

Bioteknologinemnda ser det som positivt at SHDir aktivt bidrar til å fremskaffe et kunnskapsgrunnlag når det gjelder de norske erfaringene med metoden før Bioteknologinemnda skal behandle saken. Bioteknologinemnda har tidligere, i lignende saker, etterspurt dette.

Direktoratets bioreferansegruppe

Bioteknologinemnda viser til brev fra direktoratet av 31.01.2007 der nemnda anmodes om en, om mulig, rask behandling av saken fordi den også vil bli forelagt direktoratets bioreferansegruppe før direktoratet konkluderer. Bioteknologinemnda vil i de fleste slike saker behandle saken på to nemndsmøter. I brev fra direktoratet av 01.03.2007 opplyses det om at direktoratets bioreferansegruppe vil få saken forelagt parallelt med at Bioteknologinemnda behandler saken. Nemnda mener at en slik saksgang bidrar til en uheldig, dobbel saksbehandling.

Pasientgruppen

Hos omkring 5 % av de parene som kommer til utredning for infertilitet har ikke mannen sædceller i sædvæsken (azoospermi). Disse infertile mennene kan deles inn i to grupper: de som har obstruktive (hindring/blokkering) og de som har ikke-obstruktive sædledere.

Mennene 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/sykdom eller at pasienten mangler sædleder. Hovedgruppen av menn som mangler sædleder har mutasjon i begge allelene for cystisk fibrose (CF), men har ikke andre kliniske symptomer på CF.

Mennene i gruppen som ikke har en hindring/blokkering, inneholder bl.a. pasienter med ulike Y-kromosommutasjoner. Hos mange av disse mennene klarer man imidlertid ikke å avdekke årsaken til manglende sædceller i ejakulatet. Menn med Klinefelter syndrom (ekstra X-kromosom) er infertile, men kan få barn etter uthenting av sædceller.

Det er veldokumentert at det spesielt i gruppen ikke-obstruktive er en forhøyet andel med kromosomavvik. Dette gjelder både et unormalt antall kromosomer og Y-kromosommutasjoner. Andelen varierer en del mellom ulike studier men kan antas å ligge på omkring 10 %.¹ I gruppen menn med blokkerte sædledere er det vist en lavere andel kromosomavvik, men likevel høyere enn i kontrollpopulasjoner.

Om metoden

Sædcellene produseres kontinuerlig og utvikles tilnærmet ferdig i testiklene. Deretter beveger de seg til bitestiklene for den siste utviklingen knyttet til sædcellenes mobilitet og lagring. Dette betyr at det i testikler finnes sædceller med ulik modningsgrad, mens det i bitestikkel bare finnes modne sædceller.

Det er ulike måter å få tak på sædcellene:

- MESA (Microsurgical epididymal sperm aspiration): Kirurgisk uthenting av sædceller fra bitestikler.
- PESA (Percutaneous epididymal sperm aspiration). Uthenting av sædceller fra bitestikler med bruk av en tynn nål.

¹ 13,5 % kromosomavvik ble funnet i en studie med 1000 ikke-obstruktive menn fra Tunis (Fertility Sterility Desember 2006, 86(6): 1792). I en annen studie ble det funnet 7,8 % kromosomavvik hos ikke-obstruktive infertile menn med ingen eller meget få sædceller i ejakulatet. I samme studie var andelen 3,4 % hos de som hadde noen sædceller i ejakulatet og 1 % hos menn med normal spermiekonsentrasjon (Human Reproduction, 2005, vol.20, nr.2, pp: 437-442).

- TESE (Testicular sperm extraction): Kirurgisk uthenting av sædceller fra testikler.
- TESA (Testicular sperm aspiration): Uthenting av spermier fra testikler med bruk av en tynn nål.

I henhold til rapporten fra Kunnskapssenteret, manuskript fra Fertilitetsklinikken Sør og tilbakemeldingene fra klinikkene så brukes både PESA, TESA og TESE i Norge. TESA og TESE virker som de mest brukte metodene.

På grunn av at det normalt isoleres få sædceller må ICSI (spermieinjeksjon) benyttes for befruktning.

For å redusere risikoen knyttet til metoden skal bare modne, normalt utseende sædceller benyttes.

Risiko for medfødte misdannelser

I kunnskapsoppdateringen fra Kunnskapssenteret ble det sammenlignet risiko for misdannelser hos barn unnfanget med:

1. sædceller fra testikkel versus sædceller fra ejakulat
2. sædceller fra bitestikkel versus sædceller fra ejakulat
3. sædceller fra testikkel versus sædceller fra bitestikkel

I ingen av disse gruppene ble det funnet en forskjell med hensyn på risiko for medfødte misdannelser. Kontrollgruppen var ICSI med sædceller fra ejakulat.

I rapporten blir det presisert at det bare var fem studier som inngikk i (meta)analysen. I tillegg var disse studiene relativt små og av lav til middels kvalitet. Tallene er også for små til å undersøke om det er forskjeller mellom gruppene med hensyn på spesifikke misdannelser.

Spontanaborter

I kunnskapsoppdateringen ble risiko for spontanabort undersøkt. Gruppene var her de samme som for undersøkelsen av medfødte misdannelser.

Det ble her dokumentert en tendens til at det er en høyere andel spontanaborter i gruppen der sædceller er hentet fra testikkel i forhold til sædceller fra bitestikkel eller ejakulat. Denne tendensen blir også indikert i manuskriptet fra Fertilitetsklinikken Sør.

Spontanaborter kan skyldes ulike forhold som kromosomavvik, infeksjoner, immunologiske forhold og ulike livsstilsfaktorer. Det er kjent at halvparten av spontanabortene i første trimester skyldes kromosomavvik og at denne andelen avtar med svangerskapets lengde.

Det er vist at embryoer dannet med sædceller fra testikkel har en høyere andel kromosomavvik enn embryo der sædcellene kommer fra ejakulat. En mulig forklaring på den økte frekvensen spontanaborter er derfor at flere av de innsatte embryoene har kromosomavvik.²

Det er i Kunnskapssenterets rapport ikke korrelert for antall innsatte embryoer. I en retrospektiv studie publisert i 2006 av Donoso med kollegaer³, fra Senter for Reproduksjon i Brussel, fremgår det at antall embryo satt tilbake (teoretisk) vil ha stor betydning for resultatet av behandlingen. En

² Tallene varierer noe fra studie til studie, men i en studie fra 2004 er det vist at 60 % av embryoene der sædcellene kommer fra testikkelen til obstruerte pasienter har kromosomavvik. Tilsvarende tall fra ikke-obstruktive menn er 52,5 og 40,5 % fra en kontrollgruppe med sædceller i ejakulatet. (se Human Reproduction vol.21, no.9, pp: 2390-2395, 2006)

³ Human Reproduction vol.21, no.9, pp: 2390-2395, 2006

høy andel embryo med kromosomavvik vil spille en henholdsvis begrenset eller ingen rolle om det settes inn to eller flere embryo, mens det vil være av stor betydning om det bare settes tilbake ett embryo.

ICSI som kontroll

I Kunnskapssenterets rapport er barn unnfanget med ICSI gjennomgående brukt som kontrollgruppe. Etter Bioteknologinemndas syn burde også normalt unnfangede barn vært inkludert som kontroll. Det er de siste årene kommet flere studier som indikerer at barn unnfanget ved hjelp av assistert befruktning har en forhøyet risiko for misdannelser. Oppfølgingsstudier viser imidlertid at disse barna utvikler seg som normalt unnfangede barn. Dette er nylig oppsummert i to publikasjoner fra Senter for Reproduksjon i Brussel.⁴

Bioteknologinemndas vurdering

Uthenting av spermier fra testikkel eller bitestikkel gir flere par muligheten til å bli biologiske foreldre der mannen er infertil. Denne metoden øker imidlertid usikkerheten i forhold til bruk av ICSI med sædceller fra ejakulat. Usikkerheten økes blant annet fordi en høyere andel av mennenes sædceller har kromosomavvik, muligheten for at ikke helt modne sædceller benyttes er tilstede, en høyere andel av embryoene vil kunne få kromosom- eller utviklingsavvik, antall spontanaborter kan forventes å bli høyere, det kan ikke utelukkes at en høyere andel av barna vil få medfødte misdannelser og mennenes infertilitet vil kunne gå i arv til guttebarn.⁵ Dette gjelder i særdeleshet menn med ikke-obstruktive sædledere og der sædcellene hentes ut fra testikkel og i mindre grad menn med obstruktive sædledere med kjent ikke-arvelig årsak og der sædcellene hentes ut fra bitestikkel. Det er derfor viktig at de par som ønsker slik behandling, gis saklig og grundig informasjon om disse forhold.

Til tross for at det har gått tre år siden Bioteknologinemnda behandlet denne saken første gang, har det tilkommet lite informasjon med hensyn på metodens sikkerhet. Kunnskapssenterets systematiske kunnskapsoppsummering har identifisert et fåtall studier som ser på hvordan det går med barn unnfanget etter uthenting av sædceller fra testikkel eller bitestikkel. Disse studiene vurderes å være av lav til middels kvalitet. Ingen av dem har sett på nevrologiske funksjonsavvik. Bioteknologinemnda hadde sett det som ønskelig at de norske klinikkene samarbeidet med sine nordiske kollegaer for å få gjennomført gode oppfølgingsstudier der et stort antall barn kan bli inkludert for å kunne, om mulig, trekke klarere konklusjoner.

Nemndsmedlemmet Even Sjøfteland anbefaler at det gis permanent godkjenning til uthenting av modne sædceller fra testikkel og bitestikkel. Sjøfteland ser at tallmaterialet som er fremskaffet ikke gir grunn til bekymring knyttet til de kommende barnas helse. Sjøfteland vil imidlertid påpeke viktigheten av å følge utviklingen på feltet kontinuerlig og presiserer betydningen av god informasjon til parene om den usikkerhet som fortsatt er heftet ved metoden. Dette gjelder spesielt den kunnskap som har fremkommet med hensyn på risiko for spontanabort.

Nemndsmedlemmene Christina Abildgaard, Thor Amlie, Aina Nilsen Bartmann, Bjørn Erikson, Wenche Frølich, Kjetil Hindar, Karl Georg Høyen, Siri Mathiesen, Torleiv Ole Rognum, Berge Solberg, Odd Vangen og Lars Ødegård anbefaler at den midlertidige tillatelsen til uthenting av modne sædceller fra testikkel og bitestikkel videreføres i ytterligere tre-fem år. Disse medlemmene vil fremheve den usikkerhet som fortsatt er knyttet til denne metoden og mener at det foreløpig er for tidlig å godkjenne metoden permanent. Selv om man på ethvert tidspunkt kan trekke en

⁴ Human Reproduction vol.21, no.11, pp: 2922-2929, 2006 og Human Reproduction vol.22, no.2, pp: 506-515, 2007

⁵ Teoretisk også guttebarnebarn via jentebarn der årsaken til mannlig infertilitet er autosomt nedarvet.

permanent godkjenning tilbake mener disse medlemmene at en midlertidig godkjenning sender et viktig signal til klinikkene om at sikkerheten ved metoden ikke er endelig avklart.

Disse medlemmene mener at det i veiledningen til parene bør fremkomme at metoden bare er midlertidig godkjent fordi den er beheftet med usikkerhet.

Disse medlemmene ser det som ønskelig at bedre studier knyttet til metodens sikkerhet foreligger før det neste gang skal vurderes om metoden skal godkjennes permanent. Disse medlemmene er positiv til at den teknologiske utviklingen gjør det mulig å hjelpe par som ikke kan få barn uten medisinsk hjelp. Flere av disse nemndsmedlemmene vil imidlertid uttrykke en bekymring for den teknologispiralen man beveger seg inn i; gentesting av parene, kirurgisk uthenting, mulig fremtidig gentesting av embryoene for å sette inn embryo med normale kromosomer, tettere oppfølging av svangerskapet på grunn av risiko for spontanabort, oppfølging av barnet og til slutt ny runde i neste generasjon ved at spesielt guttebarn kan arve fars infertilitet.

Disse medlemmene mener at et annet sentralt argument er respekten for disse parenes autonomi og mulighet til selv å velge blant de tilgjengelige alternativene (uthenting av sædceller, sæddonasjon, eller adopsjon), etter at de har blitt grundig informert om metodens usikkerhet og økte belastning i forhold til sæddonasjon.

En samlet Bioteknologinemnd viser til SMMs rapport 3/2002 "*Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon*" og mener at det er ønskelig med en ny kunnskapsoppdatering på dette feltet. Den forrige rapporten viste tydelig at feltet var i en tidlig fase og Bioteknologinemnda antar at det nå har tilkommet vesentlig, ny kunnskap, som bedre kan beskrive status på feltet. En slik oppdatering bør inkludere sannsynlighet for komplikasjoner under svangerskapet/fødsel, medfødte misdannelser og ferdighetsutvikling de første leveårene. Som kontroller bør fortrinnsvis både barn unnfanget etter vanlig IVF og normalt unnfangede barn inngå. I dette arbeidet er det ønskelig at også de nordiske erfaringene inngår.

Med vennlig hilsen

Lars Ødegård
Leder

Sissel Rogne
Direktør

Saksbehandlere: Seniorrådgiver Ole Johan Borge