

Kirurgisk udhentning af sædceller hos mænd med nonobstruktiv azoospermi

Christian F.S. Jensen¹, Mikkel Fode¹, Jens Fedder² & Jens Sønksen¹

STATUSARTIKEL

1) Urologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
2) Fertilitetsklinikken, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2019;181:V07180477

Omkring 15% af alle danske par kan ikke få børn uden hjælp fra en fertilitetsklinik, og i halvdelen af tilfældene indgår en mandlig faktor i infertiliteten [1]. Total mangel på sædceller i sæden, azoospermi, er den mest alvorlige type mandlig infertilitet, og særligt er typen nonobstruktiv azoospermi (NOA) en udfordring. Her er den eneste mulighed for at hjælpe parrene til at blive biologiske forældre at finde sædceller i testiklerne og efterfølgende bruge dem til assisteret befrugtning. Hidtil har dette været gjort ved enten en testikulær nåleaspiration (TESA) eller en biopsi fra testiklerne (TESE). Imidlertid tyder international forskning på, at der kan opnås højere succesrater ved anvendelse af mikrodisektion af testiklerne (mTESE). Her kan tubuli seminiferi direkte visualiseres under et operationsmikroskop, og man kan derfor bioptere de tubuli, der er mest dilaterede som tegn på produktion af sædceller (**Figur 1**). I dag anvendes mTESE som førstevalgsbehandling mange steder i verden pga. relativt høje succesrater. Imidlertid er evidensen for behandlingen sparsom, og der er endnu ikke foretaget randomiserede undersøgelser. Spørgsmålet er således, om mTESE er den rigtige førstevalgsbehandling til mænd med NOA. I denne artikel gennemgås evidensen for valg af metode til kirurgisk udhentning af sædceller hos mænd med NOA, og der gives anbefalinger baseret på den p.t. tilgængelige litteratur.

NONOBSTRUKTIV AZOOSPERMI

Azoospermi betegner en tilstand, hvor der ved analyse af to uafhængige centrifugerede sædprøver findes total mangel på sædceller i ejakulatet [2]. Tilstanden findes hos ca. 1% af alle mænd og hos 10-15% af alle infertile mænd [3] og opdeles i NOA og obstruktiv azoospermi

(OA). OA udgør ca. 40% af tilfældene [3, 4] og er kendetegnet ved en normal produktion af sædceller i testiklerne, men en blokering af transporten. NOA udgør ca. 60% af tilfældene [3, 4] og er kendetegnet ved en manglende eller stærkt nedsat produktion af sædceller i testiklerne. Da behandlingen af de to tilstande kan være vidt forskellig, er det yderst vigtigt at adskille dem. Uheldigvis findes der ikke internationalt accepterede kriterier for diagnosticering af de to tilstande, og udredningen bør foretages af specialister.

Adskillelsen baseres på en grundig anamnese, objektiv undersøgelse, sædanalyse, hormonstatus og relevante genetiske undersøgelser. I **Tabel 1** findes vejledende kriterier for adskillelse af de to tilstande. For en mere detaljeret gennemgang henvises til relevante guidelines [5, 6].

FIGUR 1

Et typisk setup ved mikrodisektion af testiklerne. De to kirurger anvender operationsmikroskopet til at finde dilaterede, hvidlige sædrør, hvor chancen for at finde sædceller er størst.



HOVEDBUDSKABER

- ▶ Mikrodisektion af testiklerne (mTESE) anvendes pga. relativt høje succesrater mange steder i verden som førstevalgsbehandling til mænd med nonobstruktiv azoospermi (NOA).
- ▶ Den tilgrundliggende evidens for valg af mTESE er dog ikke tilstrækkelig, hvorfor en testikulær nåleaspiration (TESA) eller en biopsi fra testiklerne (TESE) fortsat er acceptable førstevalgsbehandlinger til mænd med NOA.
- ▶ mTESE bør reserveres til mænd med Klinefelters syndrom eller tidligere mislykkede forsøg på TESA eller TESE.

METODER TIL KIRURGISK UDHENTNING AF SÆDCELLER HOS MÆND MED NONOBSTRUKTIV AZOOSPERMI

Med introduktionen af mikroinsemination i 1992 [7] blev det muligt for mænd med NOA at blive biologiske fædre, hvis man kunne finde sædceller i testiklerne. Det medførte fornyet fokus på metoder til kirurgisk udhentning af sædceller. I begyndelsen udførtes udelukkende TESA og TESE, men i 1999 publicerede *Schlegel* en artikel om mTESE [8], og siden da har denne metode også været en mulighed.

Generelt udføres TESA ved, at der efter lokalbedøvelse indføres en nål perkutant i testiklen, hvorefter der appliceres et vakuum, så der kan suges testikelvæv ud. Det udsugede testikelvæv kan derefter undersøges mikroskopisk for tilstedeværelse af sædceller. Variationer i metoden omfatter brug af nåle med forskellig størrelse, typisk 18-23 gauge og variationer i antallet af indstik i testiklen, typisk 1-4 perkutane indstik. Endelig findes der en TESA-metode, hvor der foretages op mod 100 passager i testikelvævet gennem ét perkutant indstik i testiklen [9]. En TESE kan udføres både i lokalbedøvelse og i fuld bedøvelse. Hinderne omkring testis åbnes, og gennem et snit i tunica albuginea udtages en eller flere kirurgiske biopsier af testikelvævet, som anvendes til mikroskopisk undersøgelse for sædceller. Sådanne biopsier kan også tages med en Tru-Cut-14 gauge-nål uden at man åbner kirurgisk, men proceduren er ligeledes at betragte som en TESE. Endelig udføres mTESE ved, at hinderne omkring testis åbnes, hvorefter der under et operationsmikroskop laves et ækvatorialt snit i tunica albuginea, så store dele af testikelvævet direkte kan visualiseres under operationsmikroskopet (**Figur 2**). Formålet er at identificere dilaterede, hvidlige tubuli, der i teorien har stor chance for at indeholde sædceller [8]. Små biopsier taget fra disse områder gives til en særligt uddannet bioanalytiker, som mikroskopisk undersøger vævet for sædceller. Hvis der findes sædceller, stoppes operationen, og ellers fortsættes den, indtil der enten findes sædceller et andet sted, eller begge testikler er undersøgt.

Hver metode har fordele og ulemper (**Tabel 2**), men afgørende er succesraterne (*sperm retrieval rates* (SRR)), da fund af sædceller netop er en forudsætning for at gøre manden til biologisk far. I oversigtsartikler angives SRR for TESA at være ca. 25%, for TESE ca. 49% og for mTESE ca. 52% [10-12], men der findes store variationer. Dette er tydeligt i studier, hvor man har sammenlignet TESA og TESE, og SRR for TESA varierer fra 11% til 60%, og SRR for TESE varierer fra 43% til 72% [13-18]. Det samme gælder for studier, hvor man har sammenlignet TESE og mTESE, hvor SRR for TESE varierer fra 17% til 45%, og SRR for mTESE varierer fra 43% til 63% [8, 19-24]. Samlet støtter studierne dog mTESE som værende den metode, hvor man

TABEL 1

Vejledende kriterier til adskillelse af obstruktiv og nonobstruktiv azoospermi.

	Obstruktiv	Nonobstruktiv
Testikelvolumen, ml	Ofte > 15	Ofte ≤ 15
Vasa deferentia	Kan mangle uni- eller bilateralt	Til stede bilateralt
Sædvolumen, ml	Kan være nedsat: < 1,5	Sædvanligvis normalt: ≥ 1,5
Sæd-pH	Kan være nedsat: < 7,2	Normal: ≥ 7,2
Indhold af fruktose i sæden, µmol/ ejakulat	Kan være nedsat: < 13	Normal: ≥ 13
FSH, E/l	Normal: ≤ 7,6	Som oftest forhøjet: > 7,6
Inhibin B, pg/ml	Normal: > 100	Ofte nedsat: < 100
CFTR-mutationer	Kan forekomme	Ofte ingen
Y-deletioner	Ingen	Kan forekomme
Abnormal karyotype: typisk 47,XXY, Klinefelters syndrom	Sædvanligvis ingen	Kan forekomme

CFTR = *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; FSH = follikelstimulerende hormon.

har størst chance for at finde sædceller. Imidlertid er de fleste studier enkeltstående caseserier, hvorfor det er svært at sammenligne resultaterne metoderne imellem. Der findes en metaanalyse af *Bernie et al* [25], hvor man har sammenlignet SRR ved TESA, TESE og mTESE. Her analyserede man data fra 15 prospektive studier med i alt 1.890 mænd. Samlet fandt man, at mTESE var bedre end TESE (SRR 52% vs. 35%), og at TESE var bedre end TESA (SRR 56% vs. 28%), mens mTESE og TESA ikke blev sammenlignet direkte. Imidlertid er der store begrænsninger i metaanalysen, hvorfor resultatet ikke endegyldigt støtter antagelsen om, at mTESE er

FIGUR 2

Testiklen holdes, så testikelvævet kan visualiseres under operationsmikroskopet. Der skylles med saltvand for at holde feltet rent, og biopsier tages med en mikropincet.



TABEL 2

Fordele og ulemper ved metoder til kirurgisk udhentning af sædceller.

Metode	Fordele	Ulemper
TESA	Simpel teknik Kan udføres i lokalbedøvelse Tager 15-30 min Potentielt færre komplikationer end TESE og mTESE	Relativt lave SRR: 25% ^a
TESE	SRR bedre end TESA: 49% ^a Relativt simpel teknik Tager 15-30 min Mulighed for histologisk biopsi	Åben operation med mindre der anvendes Tru-Cut-nål Potentielt større risiko for komplikationer end TESA og mTESE især ved den åbne operation
mTESE	Relativt høje SRR: 52% ^a Mulighed for histologisk biopsi	Åben operation Tager 30 min-3 t. Kræver mikrokirurgisk operationsekspertise Ressourcekrævende indgreb

mTESE = mikrodisektion af testiklerne; SRR = sperm retrieval rates; TESA = testikulær nåleaspiration, TESE = biopsi fra testiklerne.

a) Sammenligninger af SRR er baseret på utilstrækkelig evidens, se tekst for en gennemgang af litteraturens begrænsninger.

den bedste behandling. De 15 inkluderede studier er meget heterogene, og ofte er inklusionskriterierne vage eller mangler fuldstændigt, og det er ikke muligt at afgøre, om der reelt er tale om NOA. Der er således stor risiko for selektionsbias. Ydermere er der variationer i den teknik, der er anvendt ved operationen, og metoderne til mikroskopisk undersøgelse af vævet for sædceller er dårligt beskrevet og ofte forskellige. Endelig er metaanalysen begrænset af, at der ikke findes randomiserede studier på området, omend studiet af *Colpi et al* hævdes at være det [26]. I dette studie fik patienterne foretaget TESE eller mTESE afhængigt af hospitalets venteliste, og hvis det var nødvendigt at operere på begge testikler, var operationen på nummer to testikel altid en TESE. Samlet kan man i metaanalysen således ikke fastslå, hvilken metode der er den bedste. I et retrospektivt studie af *Jensen et al* [9] fik 125 mænd med NOA udført TESA. I tilfælde af mislykket TESA blev mændene tilbudt mTESE. Ved TESA udført med 50-100 passager i testikelvævet gennem ét perkutant indstik fandt man en SRR på 30%, og blandt de mænd, der fik lavet en mTESE efter en mislykket TESA, var SRR kun 11%. Dette kunne tyde på, at TESA udført på denne måde i mange tilfælde er nok og derfor et godt alternativ som førstevalg, idet metoden samtidig tåles godt af patienterne og er simpel at udføre. Studiet er dog begrænset af sit retrospektive design og det lille antal patienter, som fortsatte til en mTESE (n = 9).

På baggrund af den samlede evidens for valg af metode til kirurgisk udhentning af sædceller må det konkluderes, at mTESE umiddelbart giver de højeste SRR, men at tilgængelige studier ikke er tilstrækkelige til at fastslå, hvad der er den mest optimale metode.

For at komme dette nærmere er der brug for randomiserede kliniske studier med velbeskrevne in- og eksklusionskriterier, hvor man sammenligner mTESE med en anden metode. P.t. findes der to randomiserede studier registreret i clinicaltrials.gov. Det ene er fra Egypten, hvor man vil sammenligne TESE og mTESE (NCT03146260) hos 148 mænd med NOA, mens det andet er fra Danmark, hvor man vil sammenligne TESA og mTESE (NCT03550716) hos 110 mænd med NOA. Forhåbentligt vil disse studier gøre det muligt at komme en konklusion nærmere.

KOMPLIKATIONER VED KIRURGISK UDHENTNING AF SÆDCELLER

Generelt er komplikationer efter kirurgisk udhentning af sædceller få og omfatter hæmatomdannelse, infektion og risiko for faldende testosteronniveau efter operationen. Der har tidligere været rejst bekymring over at lade en nål passere blindt gennem testikelvævet under en TESA [13, 14], men i dag anses TESA som en minimalt invasiv procedure, selv ved metoden, hvor nålen passerer igennem testikelvævet op til 100 gange. En TESE anses for at være en mere invasiv procedure og menes at medføre en større risiko for komplikationer i form af blødning/hæmatomer og fald i testosteronniveau [11, 27]. Selvom mTESE også er en åben procedure, anses den for at være mindre invasiv end TESE, da man direkte kan se de testikulære kar og undgå at skade dem under operationen, og da der udtages væsentligt mindre væv end ved en TESE [19, 21, 22]. Imidlertid menes forskelle i komplikationerne mellem TESE og mTESE at have en minimal klinisk betydning, da der ikke er signifikante forskelle i kliniske komplikationsrater, men udelukkende i komplikationsrater baseret på ultralydundersøgelser [11]. Det er værd at bemærke, at der ikke er rapporteret om forekomst af de novo-hypogonadisme efter TESA, mens sådanne rapporter findes for både TESE og mTESE [11, 28]. Samlet tyder det på, at TESA er den metode, der giver færrest komplikationer. Der er dog ikke foretaget veludførte studier, hvor man direkte sammenligner komplikationsrater mellem de forskellige metoder, og der er derfor fortsat en vis uvished om, hvilken metode der er mest skånsom.

KIRURGISK UDHENTNING AF SÆDCELLER HOS MÆND MED KLINEFELTERS SYNDROM

Patienter med Klinefelters syndrom (KS) udgør en særlig gruppe blandt mænd med NOA. Det er som altid vigtigt at konstatere azoospermi ved to sædanalyser, da det er dokumenteret, at op mod 7% af unge mænd med KS (15-23 år) har sædceller i deres ejakulat [29]. Det antages således, at KS er kendetegnet ved progressiv testikulær degeneration i takt med stigende alder. Kendetegnende er desuden meget små testikler, typisk

2-6 ml, hvilket gør udhentning af sædceller vha. TESA vanskeligere end udhentning vha. TESE eller mTESE. Derfor rapporterer man i langt de fleste studier om SRR efter TESE eller mTESE hos mænd med KS. I en oversigtartikel af *Akselgård et al* [30] fandt man, at mTESE gav højere SRR end TESE (57% vs. 42%) blandt 741 mænd med KS. Imidlertid fandt *Corona et al* ingen forskel i en metaanalyse [31]. Her undersøgte de SRR efter enten TESA, TESE eller mTESE hos 1.248 mænd med KS fra 37 studier. Det er igen værd at bemærke, at ingen af studierne er randomiserede. Samlet fandt man sædceller hos 44% af mændene, og der var ingen forskel i SRR mellem TESE og mTESE (45% vs. 43%; $p = 0,65$). Kun i ét af de inkluderede studier undersøgte man SRR efter TESA, og her fandt man sædceller hos fire af syv mænd. Det er dog umuligt at vurdere anvendeligheden af TESA ved KS baseret på så få patienter. Det må derfor konkluderes, at mænd med KS skal have foretaget enten TESE eller mTESE, hvor sidstnævnte synes at give lavest risiko for komplikationer og derfor er et fornuftigt førstevalg.

STATUS OVER KIRURGISK UDHENTNING AF SÆDCELLER I DANMARK

Kirurgisk udhentning af sædceller har været udført på landets fertilitetsklinikker og urologiske afdelinger siden introduktionen af mikroinsemination i Danmark i 1994. Således udføres TESA og TESE rutinemæssigt på landets fertilitetsklinikker, omend TESE i Østdanmark primært udføres på landets urologiske afdelinger i samarbejde med fertilitetsklinikkerne. mTESE udføres kun ganske få steder i Danmark, og tilbuddet er relativt nyt. I Region Hovedstaden har man på Urologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital, udført mTESE i ganske få tilfælde i perioden 2006-2016. Siden 2017 er antallet af tilfælde øget til ca. 40 om året som en del af et igangværende randomiseret studie om udhentning af sædceller. I Region Syddanmark har man på Fertilitetsklinikken, Odense Universitetshospital, udført mTESE siden 2015, og der udføres p.t. ca. 40 operationer om året, hovedsageligt hos mænd med KS og hos mænd, hvor TESA eller TESE er mislykket.

KONKLUSION

NOA er en svær form for mandlig infertilitet, hvor den eneste behandlingsmulighed for at opfylde mændenes ønske om at blive biologiske fædre er at finde sædceller i testiklerne vha. kirurgi. Umiddelbart er mTESE den metode, der giver størst chance for fund af sædceller. De tilgrundliggende studier er dog stærkt begrænsede af deres design og manglende konsensus om diagnostisering af tilstanden samt rapportering af resultater. Uden ordentligt designede komparative studier er det svært at afgøre metodernes fordele og ulemper, og TESA og TESE er derfor fortsat acceptable førstevalg,

mens mTESE bør reserveres til mænd med KS eller mænd, hvor TESA eller TESE tidligere er mislykket.

SUMMARY

Christian F. S. Jensen, Mikkel Fode, Jens Fedder & Jens Sønksen:
Surgical testicular extraction of spermatozoa in men with non-obstructive azoospermia
Ugeskr Læger 2019;181:V07180477

Non-obstructive azoospermia (NOA) is a severe form of male infertility. The only option to help men with NOA to become biological fathers is to surgically extract spermatozoa from the testicles, and in this review different modalities are discussed. Microdissection testicular sperm extraction seems to achieve better sperm retrieval rates compared with both testicular sperm aspiration and testicular sperm extraction. However, there are significant limitations in the current literature, and without prospective randomised trials it is not possible to define the optimal sperm retrieval technique for the management of NOA.

KORRESPONDANCE: *Christian Fuglesang Skjødt Jensen.*
E-mail: fullejensen@gmail.com

ANTAGET: 20. november 2018.

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A et al. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:37.
2. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. World Health Organization, 2010.
3. Jarow JP, Espeland MA, Lipschultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989;142:62-5.
4. Fedder J, Cruger D, Østergaard B et al. Etiology of azoospermia in 100 consecutive nonvasectomized men. *Fertil Steril* 2004;82:1463-5.
5. Evaluation of the azoospermic male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2018;109:777-82.
6. Jungwirth A, Dohle G, Kopa Z et al. EAU guidelines on male infertility. EAU Guidelines Office, Arnhem, Holland, 2016.
7. Palermo G, Joris H, Devroey P et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340:17-8.
8. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Human Reprod* 1999;14:131-5.
9. Jensen CF, Ohl DA, Hiner MR et al. Multiple needle-pass percutaneous testicular sperm aspiration as first-line treatment in azoospermic men. *Andrology* 2016;4:257-62.
10. Dabaja AA, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian J Androl* 2013;15:35-9.
11. Deruyver Y, Vanderschueren D, van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology* 2014;2:20-4.
12. Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod Update* 2007;13:539-49.
13. Ezech UI, Moore HD, Cooke ID. A prospective study of multiple needle biopsies versus a single open biopsy for testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1998;13:3075-80.
14. Friedler S, Raziel A, Strassburger D et al. Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle sperm aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1997;12:1488-93.
15. Hauser R, Yorgev L, Paz G et al. Comparison of efficacy of two techniques for testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: multifocal testicular sperm extraction versus multifocal testicular sperm aspiration. *J Androl* 2006;27:28-33.
16. Houwen J, Lundin K, Soderlund B et al. Efficacy of percutaneous needle aspiration and open biopsy for sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1033-8.
17. Khadra AA, Abdulhadi I, Ghunain S et al. Efficiency of percutaneous testicular sperm aspiration as a mode of sperm collection for intracy-

- toplasmic sperm injection in nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2003;169:603-5.
18. Rosenlund B, Kvist U, Ploen L et al. A comparison between open and percutaneous needle biopsies in men with azoospermia. *Hum Reprod* 1998;13:1266-71.
 19. Amer M, Ateyah A, Hany R et al. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod* 2000;15:653-6.
 20. Ghalayini IF, Al-Ghazo MA, Hani OB et al. Clinical comparison of conventional testicular sperm extraction and microdissection techniques for non-obstructive azoospermia. *J Clin Med Res* 2011;3:124-31.
 21. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T et al. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2002;168:1063-7.
 22. Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2005;65:1190-4.
 23. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y et al. Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction: a comparative study. *Hum Reprod* 2002;17:2924-9.
 24. Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B et al. Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in nonobstructive azoospermic patients: a prospective comparative study. *Fertil Steril* 2010;94:2157-60.
 25. Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R et al. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015;104:1099-103.
 26. Colpi GM, Colpi EM, Piediferro G et al. Microsurgical TESE versus conventional TESE for ICSI in non-obstructive azoospermia: a randomized controlled study. *Reprod Biomed Online* 2009;18:315-9.
 27. Schlegel PN. Nonobstructive azoospermia: a revolutionary surgical approach and results. *Semin Reprod Med* 2009;27:165-70.
 28. Everaert K, de Croo I, Kerckhaert W et al. Long term effects of microsurgical testicular sperm extraction on androgen status in patients with non obstructive azoospermia. *BMC Urol* 2006;6:9.
 29. Rohayem J, Nieschlag E, Zitzmann M et al. Testicular function during puberty and young adulthood in patients with Klinefelter's syndrome with and without spermatozoa in seminal fluid. *Andrology* 2016;4:1178-86.
 30. Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol* 2013;168:R67-R76.
 31. Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017;23:265-75.