

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Seemnerakkude hankimine ja külmutamine
Taotluse number	1328
Kuupäev	25.11.2018

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud tervishoiuteenus ei ole praegu tervishoiuteenuste nimekirjas. Vajadus, tehniline võimekus ning meditsiiniline põhjendatus taotletava tervishoiuteenuse osutamiseks on olemas.

Taotluses toodud näidustused seemnerakkude hankimiseks ja külmutamiseks tuginevad 2017. aastal avaldatud *American Society of Reproductive Medicine (ASRM)* ja *European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* ühisele seisukohale viljakuse säilitamise osas. Tegemist on kahe rahvusvahelise eriala seltsi soovitusetega, mis tuginevad parimal tõenduspõhidusega uuringutel kuni aastani 2017 (1-3).

Toodud loetelus on välja toodud olukorrad, mil võib osutada vajalikuks viljakuse säilitamine:

- 1) pahaloomuliste kasvajatega patsiendid
- 2) erinevate süsteemse autoimmuunhaigusega patsiendid
- 3) onkoloogilise haigusega patsiendil kellele vajalik teostada tüvirakkude siirdamine
- 4) teiste fertiilsust oluliselt mõjutavate haiguste või ravivõtete korral

Enne igat juhtumit peab hindama patsiendi tervislikku seisundit, raviplaani ja selle prognoositavat mõju viljakusele. Otsuse seemnerakkude hankimiseks ja külmutamiseks langetab koos patsiendiga vastavate erialaspetsialistide ekspertkomisjon, millesse kuuluvad raviarst, onkoloog ning soovitatavalt IVF spetsialist.

Arvamus näidustuste kohta koos haiguse iseloomustusega on toodud järgmise peatüki lõpus.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Pahaloomuliste kasvajatega raviks kasutatakse paljudel juhtudel gonadotoksilise toimega ravimeid või kiiritusravi. Munandi pahaloomulise kasvaja korral eemaldatakse seemnerakkude tootmiseks vajalikud organid, mistõttu mees ei ole enam võimeline loomulikult teel järglasi saama. 2015a. registreeriti Eesti vähiregistri andmetel 15-39 aastastel meestel pahaloomulise kasvaja (va nahk) 91 esmasjuhtu, neist meessuguelundite kasvajaid oli 18. Haigestumus pahaloomulistesse kasvajatesse on olnud samas suurusjärgus ka eelnevatel aastatel (Tervise Arengu Instituudi tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas).

Tänapäevaste ravimeetodite abil on pahaloomuliste kasvajate elulemus paranenud. Eesti vähiregistri andmete põhjal on elupuhuselt registreeritud pahaloomuliste kasvajate viie aasta elulemus aastatel 2010-2014 keskmiselt 64% (4, http://www.tai.ee/images/V%C3%A4hielulemus_Eestis_2010-14.pdf). 2000-2007a oli vähielulemus Euroopas EURO CARE-5 andmetel vanuses 15-39 aastat keskmiselt 79% (5), mitmete vähi tüüpide korral on elulemus 80-95% (Hodgkini lümfoom, kilpnäärme vähk, idurakulised kasvajakad). Munandi, peenise ja eesnäärme vähi elulemus selles eagrupidis on üle 70-85% (5). Seega suureneb nende meeste hulk, kes tervevad pahaloomulisest kasvajast ning soovivad peret luua.

Kokkuvõtva analüüsi põhjal on ilmnenu, et pahaloomulise kasvaja tõttu külmsäilitatud seemnerakke on hiljem kasutatud siiski küllalt vähe, ligikaudu 10% juhtudel (6). Külmsäilitatud seemnerakkude kasutamise järgselt on perre sündinud 49% juhtudel (6). Kui kunstlikuks viljastamiseks on kasutatud nii munandist või munandimanusest eraldatud sperme

või külmsäilitatud spermatooidide, siis sündinud laste tulem on sarnane loomulikul viisil tekkinud rasedusest sündinud laste tulemiga, seega külmutamine ei seonu väärarendite tekke ega rasedustüsistustega (7).

Autoimmuunsete haiguste mõju meestel viljakuse on suurel määral sõltuv haigusest ja selle raskusastmest (8). Kõige enam kahjustavad spermatooside alküleerivad ained. Enamike ravimite korral, mis halvendavad sugurakkude kvaliteeti ravimi tarvitamise ajal, see toime möödub 3-4 kuu pärast ravimi kasutamise lõpetamist (9). Autoimmuunhaiguste korral on tegemist krooniliste haigustega, mis kulgevad ägenemiste ja remissioonidega. Kui patsiendi tervislik seisund on sedavõrd halb, et ta vajab alküleerivaid ained või muid gametotoksilisi aineid pidevalt, siis spermatooidide kvaliteet on tõenäoliselt juba kahjustada saanud haiguse enda poolt. Seost viljakuse ja autoimmuunhaiguste vahel on näidatud mitmetes uuringutes (10).

Sarnaselt munarakkude kvaliteedi langusele naistel, halveneb vanuses tõustes ka mehe seemnerakkude kvaliteet. On leitud, et lastel, kelle isa vanus nende sündimise ajal on üle 40a, on 5 korda sagedamini skisofreeniat ja autismi, poole võrra enam Klinefelteri sündroomi ja Downi sündroomi kui nooremate isade lastel. Üle 50 a isade lastel esineb 5-10 korda sagedamini akondroplaasiat, Aperti, Crouzoni sündroomi, neurofibromatoosi ja retinoblastoomi (11). Ka rasedustüsistusi: raseduse katkemine, preeklampsia, esineb vanemate meeste partneritel enam (12). Kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seaduse kohaselt võib spermadoonoriks olla kuni 40 aastane mees (13).

Kokkuvõtteks:

Kui õnnestub seemnerakke hankida ja säilitada pahaloomulise kasvaja korral enne ravi gonadodotoksiliste ravimitega, vaagna piirkonna kiiritusravi või munandi kirurgilist eemaldamist, on prognoos terve lapse sünniks hea. Muude näidustuste (autoimmuunhaigused, kaasasündinud kromosoomihaigused) on seemnerakkude hankimisest ja külmutamisest saadav kasu kaheldav.

On soovitatav arvata näidustuste hulka piiranguks mehe vanus kuni 40 eluaastat.

Kindlasti on vajalik iga patsiendi puhul tema tervisliku seisundit ja haiguse prognoosi. Isa roll ei piirdu ainult seemnerakkude tootmise ja viljastamisega

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Schmidt ja kaastöötajate poolt läbiviidud uuringus võrreldi vähist paranenud meeste sperma kvaliteeti ja abistatud reproduktsoonimeetodite abil saadud raseduste tulemit enne ja pärast vähi ravi 67 juhul. Uuringus leiti, et kliinilisi ja ja elussünde oli võrdsel määral nendel meestel, kellel kasutati värskeid seemnerakke ja külmsäilitatud seemnerakke. Samas, 57% meestel puudusid vähiravi tulemusena spermas seemnerakud ning nende jaoks oli külmsäilitatud seemnerakkude olemasolu ainus viis oma bioloogilise lapse saamiseks (14).

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Erinevate paikmetega vähiga (munandi vähk, Hodgkini ja mitte-Hodgkini lümfoom, leukeemia mehed (n=67)
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Seemnerakkude hankimine ja külmsäilitamine enne vähiravi ja pärast vähist tervenemist
Võrdlusravi	
Uuringu pikkus	Aeg seemnerakkude hankimisest kuni nende kasutamiseni on olnud erinevatel inimestel erinev, keskmiselt 5 aastat

Esmane tulemusnäitaja	Azoospermia ehk spermide puudumine spermas pärast vähiravi
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	57% meestel oli pärast vähiravi azoospermia, 43% meestel oli spermas liikuvaid spermatooside
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	Kliiniliste raseduste ja elussünni määr meestel, kellel kasutati erinevaid abistatud reproduktsioonitehnikaid (IUI, ICSI, ICSI-FER) värskete ja külmsäilitatud seemnerakkudega
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Kliiniliste raseduste ja elussünni määr oli mõlema grupi meestel sarnane sõltumata millist viljastamist meetodit (IUI, ICSI, ICSI-FER) kasutati. Seega nii külmsäilitatud seemnerakkudest kui vähiravijärgselt säilinud seemnerakkudest saadud rasedused on sarnase tulemusega.

Azoospermia levimus pärast vähiravi sõltub vähi tüübist, staadiumist ja kasutatud ravimitest-raviviisidest olles 3% - 60% (15).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Ohutuse seisukohalt tuleb enne seemnerakkude hankimise protseduuri hinnata, kas seemnerakke potentsiaalselt kahjustava ravi edasilükkamine, on patsiendi tervislikku seisundi seisukohalt piisavalt ohutu. Reeglina otsustab seda konsiilium, kuhu on kaasatud patsiendi raviarst ja viljatusraviarst.

Muid riske ei ole.

Pahaloomulise kasvajaga meestelt hangitud seemnerakkudest sündinud lastel ei ole leitud haigestumise tõusu pahaloomulistesse kasvajatesse seni saadaval olevate andmete põhjal (15).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Seemnerakkude hankimine ja säilitamine on pahaloomuliste kasvajaga patsientidel on levinud praktika ning see on kasutusel juba 1980-ndate aastate algusest (15).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Alternatiivset ravivõimalust ei ole. Ainsaks võimaluseks on lootus, et seemnerakkude tootmine siiski säilib keemia või kiiritusravi järgselt.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotletav teenus põhineb mitme suure ühingu: American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Reproductive Medicine (ASRM), European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), konsensuslikel soovitusel (1-3,16),

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses toodud teenuse "Seemnerakkude hankimine ja külmutamine ja külmsäilitamine 12 kuu jooksul" osutamiseks toodud tegevused on asjakohased. Ettevalmistavad tegevused: seemnerakkude kogumine ja ettevalmistus külmutamiseks ja külmutamine ning külmsäilitamine on vajalikud.

Hiljem lisandub seemnerakkude sulatamise ja hindamise teenus, mille maksumus on eraldi teenus. Hankimise ja külmutamise teenust ja sulatamine-kvaliteedi hindamise teenust ongi mõistlik käsitleda eraldi, sest iga kord ei pruugi külmsäilitatud seemnerakud minna sulatamisele.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Tervishoiuasutus, kellel on IVF labor koos vastava sisustuse ja väljaõppinud personaliga – asjakohane ja ammendav

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Ambulatoorne - asjakohane ja ammendav

9.3. Raviarve eriala

Lisaks IVF ja/või günekoloogia erialale lisada androloogia/uroloogia. IVF kliinikutes võib töötada väljaõppinud androloog või uroloog.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Ei ole sätestatud, praegune IVF tegevus kindlustab piisava kogemuse – asjakohane ja ammendav

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Teenuse teostamiseks olema rakubioloogil, geenitehnoloogil või muu biomeditsiini eriala spetsialistil oskus töötada rakkudega ning piisav kogemust töötamiseks IVF laboris. Reeglina on igas IVF teenust pakkuvas laboris vastava eriala spetsialistid olemas. Lisaväljaõppe vajadus puudub.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Eestis tegutsevad IVF kliinikud/laborid on sisustatud teenuse osutamiseks vajaliku tehnoloogia ja erialaspetsialistega.

Kokkuvõtte punktidele 9.1.-9.6.

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad, Eestis on olemas võimekus teenust osutada. Ainsa täiendusena lisan, et raviarve esitajaks võib olla lisada androloogia/uroloogia.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Seemnerakkude hankimine ja külmutamine ning külmsäilitamise teenust seni osutatud tasulisena ligikaudu 20 aasta jooksul mitmetes viljatusraviga tegelevates kliinikus.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses esitatud andmed vähihaigestumise kohta Eestis 15-44aastaste earühmas põhinevad Eesti Vähiregistri andmetel. Tervise Arengu Instituudi tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasis andmetel oli 2015a. 15-39 aasta vanustel meestel 91 pahaloomulise kasvaja esmajuhu (va. nahk). Milliseid ravimeid ja ravimeetodeid pahaloomuliste kasvajate korral selles eagrupid kasutatakse, pole teada. Samuti ei ole teada, kui paljusid patsiente on fertiilsuse säilitamise osas nõustatud ja kui paljud neist omakorda sooviksid viljakuse säilitamise teenust kasutada või kui paljudel on juba soovitud lapsed olemas.

Tuginedes ravisoovitustele ja teiste maade kohta tehtud uuringutele, võib hinnata seemnerakkude hankimist ja säilitamist vajavaid patsientide arvu 30 juhule aastas. Seoses senise vähese teadlikkusega viljatuse säilitamise võimalustest nii arstkonna kui patsientide seas, on ilmselt esimestel aastatel teenust kasutatavate patsientide hulk väiksem ning mõne aasta pärast võib see arv suurenedada.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule Eriarsti ambulatoorne vastuvõtt, infektsioonhaiguste analüüsid, üksikutel juhtudel testise biopsia kood

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
Ei ole alternatiivi

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Ei

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Kõik on esmasjuhud

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Esimese 12 kuu tasu külmutatud seemnerakkude säilitamise eest on arvestatud teenuse hinna sisse, järgneva säilitamise eest tasub patsient ise, sõlmides selleks vastava lepingu asutusega.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Alternatiivset raviviisi ei ole

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Teenusel ei ole otsest seost töövõimetusega ei ole.

Kokkuvõtte punktide 12.1-12.7 kohta:

Taotluses toodud informatsioon on asjakohane ja ammendav kõigi punktide osas

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Taotluses ei toodud hinnakalkulatsiooni ega seda, kui suur on patsiendi omaosalus.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Kui lähtuda taotluses toodud näidustustest, siis tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus on väike.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Iga patsiendi korral otsustab teenuse rakendamise otstarbekuse konsiilium, kuhu kuuluvad patsiendi raviarst(id) koos viljatusravi arstiga. Arvesse võetakse patsiendi tervislikku seisundit, planeeritava ravi edasilükkamise võimalikkust seemnerakkude hankimisele kuluva aja võrra,

haiguse prognoosi ja patsiendi võimekust külmsäilitatud seemnerakkudest viljastatud rasedusest sündiva lapse kasvatamiseks. Halva prognoosi korral teenust ei rakendata.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenus on kohaldatav

- 1) enne seemnerakke kahjustava ravi alustamist pahaloolumulise kasvajaga patsiendil või muude haiguste korral, kus kasutatakse lühiaegselt samaväärselt toimivaid raviviise

- 2) haiguste ja seisundite korral, mille korral on vajalik eemaldada munandid

Teen ettepaneku lisada teenuse kohaldamise tingimustesse vanuse piirang osas, kus haigekassa tasub seemnerakkude hankimise, külmutamise ja säilitamise eest 12 kuu jooksul alla 41 aastasel patsiendil.

17. Kokkuvõte

Oma ekspertarvamuses taotletava tervishoiuteenuse Seemnerakkude hankimine ja külmutamine ning külmsäilitamine 12 kuu jooksul kohta tuginesin peamiselt

- 1) *American Society of Reproductive Medicine (ASRM)* ja *European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* ühistele seisukohtadele ja *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* ning *European Society for Medical Oncology (ESMO)* seisukohtadele viljakuse säilitamise osas
- 2) Andmete pahaloolumuliste kasvajate levimuse ja prognoosi kohta
- 3) Andmete abistatud reproduktsioonimeetodite rakendamise tulemuslikkuse kohta
- 4) Tõenduspõhiste andmete eeldatava elussündide hulga kohta taotluses toodud patsientidel

Teenus on kohaldatav alla 41aastastele meestele

- 1) enne seemnerakke kahjustava ravi alustamist pahaloolumulise kasvajaga patsiendil või muude haiguste korral, kus kasutatakse lühiaegselt samaväärselt toimivaid raviviise
- 2) haiguste ja seisundite korral, mille korral on vajalik eemaldada munandid

Iga patsiendi korral otsustab teenuse rakendamise otstarbekuse konsiilium, kuhu kuuluvad patsiendi raviarst(id) koos viljatusravi arstiga. Arvesse võetakse patsiendi tervislikku seisundit, planeeritava ravi edasilükkamise võimalikkust seemnerakkude hankimisele kuluva aja võrra, haiguse prognoosi ja patsiendi võimekust külmsäilitatud seemnerakkudest viljastatud rasedusest sündiva lapse kasvatamiseks.

18. Kasutatud kirjandus

1. Martinez F & the International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM Expert Working Group Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril* 2017; 108: 508 – 5015e11
2. Peccatori et al. & ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
3. Lambertini et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016;14:1.
4. Tervise Arengu Instituudi epidemioloogia ja biostatistika osakonna raport: Vähielulemus Eestis 2010 – 2014; andmed seisuga 09.06.2017. Kättesaadav: http://www.tai.ee/images/V%C3%A4hielulemus_Eestis_2010-14.pdf
5. Trama et al. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000–07: population-based data from EURO CARE-5 *Lancet Oncol* 2016; 17: 896–906
6. Ferrari et al. Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2016;33:29-38.

7. Fedder et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28(1):230-240.
8. Tiseo et al. Male fertility potential alteration in rheumatic diseases: a systematic review *Int Braz J Urol.* 2016; 42(1): 11–21.
9. Leroy et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Diseases* 2015; 10:136
10. Brubaker et al. Increased risk of autoimmune disorders in infertile men: analysis of US claims data. *Andrology.* 2018; 6(1):94-98.
11. Kovac et al. The effects of advanced paternal age on fertility *Asian J Andrology* 2013; 15: 723–728
12. Sartorius & Niesclag. Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update* 2010; 16 (1): 65–79
13. Kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadus Vastu võetud 11.06.1997 RT I 1997, 51, 824, hetkel kehtiv redaktsioon RT I, 28.12.2017, 4.
14. Schmidt et al. Assisted reproduction in male cancer survivors: fertility treatment and outcome in 67 couples. *Hum Reprod* 2004, 19: 2806–2810
15. Williams DH. Sperm banking and the cancer patient. *Ther Adv Urol.* 2010; 2(1): 19–34.
16. Loren et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update *J Clin Oncol.* 2013; 31(19): 2500–2510.