

Kliniska BeslutsGränser (KBG) respektive Referensgränser för Ejakulatanalys

KBG sätts upp för att säkerställa att patienten ges rätt utredning och behandling. Sådana gränser är definitionsmässigt inte statistiskt härledda från populationer av individer med olika kliniska egenskaper utan utgår från den kliniska erfarenheten om vilka patienter som behöver respektive inte behöver fortsatt utredning och behandling. *Referensgränser* är försök att sätta skarpa gränser som hjälp att kategorisera patienten som tillhörande en viss grupp. När det gäller reproduktionsfunktioner handlar det även om att försöka prognostisera chansen att lyckas uppnå graviditet och födelse av ett barn spontant eller med hjälp av någon form av assisterad befruktning. Men det är sällan ett träffsäkert redskap:

- Ett pars fertilitet är beroende av två individer och ejakulatanalysresultat är ytterst sällan relaterad till partnerns eventuella problem
- Det finns inga skarpa gränser mellan fullt fertil och mindre fertil – att ange en skarp gräns kan locka till felaktiga slutsatser – i praktiken överlappar ejakulatanalysresultaten från dessa grupper varandra
- Även om många studier visat att enskilda ejakulategenskaper är dåliga prognostiska mått, så är kombinationer av t.ex. spermieantal (produktionskvantitet), rörlighet (funktion), morfologi (produktionskvalitet) och vitalitet (överlevnad) klart prognostiska både för spontan graviditet och för assisterad befruktning.

Finns det andra anledningar till att *inte* okritiskt anamma 95%-intervallet från friska individer? Ett klassiskt exempel från invärtes medicin är att även om individer i friska populationer visat sig kunna ha höga halter kolesterol så har man sett att intervention vid höga halter inom sådana friska referensgränser på sikt är till nytta för individen.

På motsvarande sätt har den kliniska erfarenheten vid ANOVA (tidigare CASM, Centrum för Andrologi och Sexualmedicin, och Andrologiskt Centrum) varit att allvarliga problem inte kunnat särskiljas med hjälp av olika utgåvor av referensgränser i WHO-rekommendationer för laboratorieundersökning av ejakulat. Till att börja med byggde WHO:s referensgränser på resultat från flera laboratorier utan säkerställd samstämmighet mellan metoder och resultat (avsaknad av gemensam extern kvalitetskontroll och följsamhet vad gäller de av WHO rekommenderade metoderna).

Den vetenskapliga evidensen för de föreslagna referensgränserna kan alltså ifrågasättas. Det allvarligaste är dock felslutet att man med enbart resultat från ”män som nyligen givit upphov till graviditeter” kan tala om, om en man är fertil eller ej. I själva verket är det på följande sätt: när ett av en mans resultat är utanför det 95%-iga referensintervallet innebär det faktiskt bara att det är mindre än 5% sannolikhet att resultatet kommer från en man som nyligen orsakat en graviditet. Men i det enskilda fallet visste vi ju redan att mannen sökt för barnlöshet! Att en man som söker för barnlöshet har resultat över referensgränsen säger inget om sannolikheten att han har problem, bara att sannolikheten är större än 5% att han tillhör gruppen nyblivna fäder. Till detta kommer att det aldrig har bevisats att de män som levererade de lägsta värdena i WHO-studierna var fullt fertila: de kan ha haft tur!

Det som saknas i WHO-2010 är alltså spridningen av resultat bland män med störning i fortplantningsfunktioner. Det finns flera studier som visar att överlappningen mellan fertila och subfertila är betydande, dvs. att det inte finns en skarp gräns som WHO-gränserna frestar läsaren att tro.

Den vetenskapligt grundade – och i klinisk erfarenhet prövade – slutsatsen som vi dragit vid ANOVA och som delas av andra experter inom området (se bl.a. A Practical Guide to Basic Laboratory Andrology) är att okritiskt anammande av de skarpa WHO-gränser kan leda till två oönskade effekter: somliga män kategoriseras felaktigt som ”fertila” och får inte tillgång till adekvat utredning och behandling. Det är allvarligt eftersom modern forskning visat att dåligt spermprov inte bara påverkar mannens spermier och fertilitet utan även hans överlevnad och livskvalitet generellt. Exempel på detta är män med 15-20 miljoner spermier/mL, i synnerhet om andelen snabbt progressiva är under 5%.

En annan effekt av okritisk följsamhet med det konstlad skarpa gränserna WHO föreslagit är att män som inte har några betydande problem utreds därför att de skarpa gränserna i vissa fall är vilseledande. Ett ejakulat med 50%

levande är inte något kliniskt problem. Den enda kliniskt viktiga frågeställningen som besvaras med vitilitetstest är om en hög andel orörliga spermier är levande eller döda. I det första fallet kan det föreligga en genetisk cilieskada, i det senare är det möjligt med en inflammatorisk eller immunologisk aktivitet som dödar spermier.

Här nedan anger vi såväl ANOVAs Kliniska BeslutsGränser som WHO's referensgränser och andra föreslagna gränser, baserade på män med känd fertilitet (WHO, Haugen) eller beprövad klinisk erfarenhet (ANOVA; A Practical Guide to Basic Laboratory Andrology). Det förtjänar att påpekas att en övre gräns för ejakulatvolym är rimlig med tanke på att inte minst akuta inflammatoriska processer kan ge betydande ökning av icke funktionellt sekret från såväl sädesblåsor som prostata.

Karakteristikum	Unit	ANOVA	WHO 2010	Haugen et al. 2006	A Practical Guide to Basic Laboratory Andrology, 2010		
					Normalt	Gränsvärde	Patologiskt
Ejakulatvolym	mL	1,5-6,0	≥1,5	≥1,7	2,0-6,0	1,5-1,9	<1,5
Koncentration	miljoner/mL	≥20	≥15	≥11	20-250	10-20	<10
Totalt antal	miljoner	≥40	≥39	≥22	≥80	20-79	<20
Rörliga	%	-	≥40		≥60	40-59	<40
Framåtrörliga	%	≥40	≥40	≥33	≥50	35-49	<35
Snabbt Framåtrörliga	%	≥25 ¹	-	≥15	≥25 ¹		
Normal Morfologi	%	-	≥4	≥3	≥14	4-13	<4
Teratozoospermi-index	-	<2,00	-		≤1,60	1,61-1,80	>1,80
Andel Levande	%	≥40	≥58		≥60	40-59	<40

Referenser

- Björndahl, L. (2011). "What is normal semen quality? On the use and abuse of reference limits for the interpretation of semen analysis results." *Hum Fert (Camb)* **14**(3): 179-186.
- Björndahl, L., et al. (2010). "A Practical Guide to Basic Laboratory Andrology". Cambridge University Press, Cambridge, UK, 336pp.
- Boyd, J. C. (2010). "Defining laboratory reference values and decision limits: populations, intervals, and interpretations." *Asian J Androl* **12**(1): 83-90.
- Esteves, S. C. (2014). "Clinical relevance of routine semen analysis and controversies surrounding the 2010 World Health Organization criteria for semen examination." *Int Braz J Urol* **40**(4): 443-453.
- Esteves, S. C., et al. (2012). "Critical appraisal of World Health Organization's new reference values for human semen characteristics and effect on diagnosis and treatment of subfertile men." *Urology* **79**(1): 16-22.
- Guzick, D. S., et al. (2001). "Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men." *N Engl J Med* **345**(19): 1388-1393.
- Haidl, G. (2011). "New WHO-reference limits-revolution or storm in a teapot?" *Asian J Androl* **13**(2): 208-211.
- Haugen, T.B., et al. (2006). "Semen Parameters in Norwegian Fertile Men" *J Androl* **27**(1):66-71.
- Jedrejczak, P., et al. (2008). "Prediction of spontaneous conception based on semen parameters." *Int J Androl* **31**(5): 499-507.
- Murray, K. S., et al. (2012). "The effect of the new 2010 World Health Organization criteria for semen analyses on male infertility." *Fertil Steril* **98**(6): 1428-1431.
- Skakkebaek, N. E. (2010). "Normal reference ranges for semen quality and their relations to fecundity." *Asian J Androl* **12**(1): 95-98.
- Ventimiglia, E., et al. (2015). "Infertility as a proxy of general male health: results of a cross-sectional survey." *Fertil Steril* **104**(1): 48-55.

¹ 40% progressiva är ua om minst 5% av dem är snabbt progressiva – få eller inga snabbt progressiva anmärks i remissvar.