



Onderzoek en behandeling van mannelijke subfertiliteit

1 OMSCHRIJVING VAN HET PROBLEEM

1.1 Definities

Subfertiliteit: het bij een paar gedurende meer dan 12 maanden uitblijven van een zwangerschap bij onbeschermde, op conceptie gerichte coitus.

Mannelijke subfertiliteit: verminderde vruchtbaarheid bij een paar, waarbij het aannemelijk is dat de man de oorzaak hiervan is. Van primaire mannelijke subfertiliteit is sprake als een man niet eerder, ondanks pogingen daartoe, een bijdrage tot een zwangerschap (in deze of een voorafgaande relatie) heeft geleverd. Primaire en secundaire subfertiliteit kunnen bij een paar in wisselende combinaties voorkomen.

Mannelijke infertiliteit: het onvermogen tot voortplanting bij een paar, waarbij het aannemelijk is dat de man de oorzaak is van de onvruchtbaarheid (bijvoorbeeld door azoöspemie).

1.2 Doel van deze richtlijn

Het doel van deze richtlijn is om – waar mogelijk – te komen tot een diagnose en een daaruit voortvloeiend behandelingsvoorstel en/of prognose. Detectie van gezondheidsrisico's (2) of van genetische risico's voor het nageslacht is eveneens van belang.

2 ANALYSE VAN DE BESCHIKBARE KENNIS

2.1 Voorkomen

Hiervoor wordt verwezen naar de richtlijn Oriënterend fertiliteitsonderzoek (1). Uitspraken omtrent het percentage waarbij de man de (enige) oorzaak is van het uitblijven van zwangerschap, zijn niet goed onderbouwd.

2.2 Referentiewaarden van de semenanalyse

Referentiewaarden opgesteld door de WHO (3) berusten op consensus; voorgestelde afkappunten zijn $20 \cdot 10^6/\text{ml}$ voor concentratie, 50% voor motiliteit, 25% voor progressieve beweeglijkheid en 30% voor normale morfologie. Ombelet et al. (4) adviseren op basis van vergelijkend onderzoek van zaad van vruchtbare en onvruchtbare mannen: $7 \cdot 10^6/\text{ml}$ voor concentratie, 18% voor motiliteit en 4% voor normale morfologie volgens de strikte Tygerberg-criteria (5). Aan de laatstgenoemde criteria dient de voorkeur gegeven te worden, aangezien alleen deze door middel van onderzoek tot stand zijn gekomen (zie ook (6)). Kwaliteitscontrole van de semenanalyse in routine laboratoria staat nog in de kinderschoenen (7).

2.3 Algemene aspecten en praktische aanbevelingen

Bij afwijkingen in het ejaculaat is het van belang eerst naar verklaringen te vragen zoals recente ziekte/koortsperiode, artefacten bij het opvangen (abstinentieperiode, verkeerd potje of te warm of te koud) en afhankelijk daarvan een semenanalyse te herhalen. Bij ziekten moet men zich bewust zijn van de duur van de spermatogenese (inclusief transport ongeveer drie maanden) en dus ten minste deze periode wachten totdat semenonderzoek wordt herhaald.

Aantal semenanalyses: bij normale uitslagen volstaat één onderzoek. Bij een afwijking kan men zich ter bevestiging (arbitrair) beperken tot ten minste één extra bepaling. Een split-ejaculaat geeft wel informatie over de samenstelling van het ejaculaat, maar wetenschappelijke gegevens over het klinisch nut ontbreken.

Voor de opsporing van sperma-antilichamen kan eenmalig een MAR-test worden uitgevoerd (MAR: mixed agglutination reaction).

Bij azoöspermie pleit een laag ejaculaatvolume en een verlaagde pH samen met een verlaagd fructosegehalte (<13 µmol/l) voor een afsluiting of aplasie van het vas deferens. Ander semenonderzoek, zoals naar markers van epididymis, vesiculae seminales of prostaat heeft geen betekenis in de dagelijkse praktijk.

Welke betekenis leukocyten in het ejaculaat hebben voor subfertiliteit, is onduidelijk (8).

3 MINIMAAL VEREISTE ZORG

3.1 Onderzoek van de man

Bij de man wordt eerst een semenanalyse verricht. Bij 'normale' bevindingen wordt geen verder klinisch of aanvullend onderzoek verricht, behalve als uit anamnese of onderzoek bij de vrouw een verdenking rijst op vruchtbaarheidsproblemen bij de man. Bij een afwijkende semenanalyse volgt een gerichte andrologische anamnese en lichamelijk onderzoek.

3.2 Gerichte anamnese

Bij de anamnese wordt gelet op de volgende factoren.

Ontwikkelingstoornissen

Indaling van de testes, puberteitsontwikkeling, congenitale afwijkingen van de genitalia, anosmie bij azoöspermie

Infectieziekten

Bof tijdens of na de puberteit, SOA's, infecties, herhaalde urineweginfecties

Traumata

Chemisch en fysisch

Chemo- en radiotherapie

Eerdere behandeling van maligne aandoeningen

Intoxicaties

Roken, alcohol en drugs

Medicatie

Voorbeeld: salazopyrine, β-blokkers; tevens vragen naar chronisch gebruik van farmaca

Life-events

Stress

Familieanamnese

Er bestaat een familiale component bij mannelijke subfertiliteit

Operaties

Liesbreukoperaties op jeugdige leeftijd, cryptorchisme-operaties, operaties aan de blaashals, oncologische chirurgie in het kleine bekken (testistumoren)

Beroep

Voorbeelden: lassers, boeren die in aanraking komen met bestrijdingsmiddelen.

Seksuologische factoren

3.3 Lichamelijk onderzoek

Algemeen

Lengte, gewicht, bloeddruk

Specifiek

Lichaamsbouw, gynaecomastie, beharingspatroon

Genitalia

Staande houding: scrotum, vasa deferentia, epididymis, testisgrootte (Prader-orchidometer; > 15 ml is normaal bij Kaukasiërs, bij groot links-rechtsverschil: cave maligniteit); consistentie, oppervlak, varicokèle, penis, preputium, meatus urethrae

Rectaal onderzoek

Niet standaard verrichten

3.4 Aanvullend onderzoek

Algemeen laboratoriumonderzoek

Uitsluitend op indicatie

Sperma-antistoffen

Subfertiliteit is aannemelijk indien agglutinatietiters in serum gelijk of hoger zijn dan 1:512 of indien agglutinenen aantoonbaar zijn in semenplasma. Serumtiters minder dan 1:32 hebben nauwelijks klinische betekenis (9). De bepaling in het ejaculaat verdient de voorkeur

Hormonaal onderzoek

Het routinematig bepalen van hormonen bij een 'idiopathische' oligo-(astheno-)(terato-)zoöspermie (OAT) is zinloos. Het onderzoek geschiedt dus uitsluitend op indicatie van een klinische functiestoornis (LH, FSH, T en prolactine). FSH is slechts een beperkte maat voor de spermatogenese.

Bacteriologisch onderzoek

Het is niet geïndiceerd om bacteriologisch onderzoek te doen bij een man *zonder klinische klachten* van infectie (8), ook al is er leukocytospermie.

Genetische diagnostiek

Bij minder dan $1 \cdot 10^6$ bewegende zaadcellen per ejaculaat wordt geadviseerd om chromosomaal onderzoek te laten uitvoeren. Ook bij klinische verdenking op een geslachtschromosomale afwijking (syndroom van Klinefelter) dient men een karyogram te laten maken. Een karyogram vooraf is een voorwaarde bij IVF-ICSI. Onderzoek naar microdeleties op het Y-chromosoom kan worden overwogen.

Bij een IVF-ICSI-behandeling op basis van een een- of tweezijdige afwezigheid van het vas deferens wordt genonderzoek naar mutaties van het CFTR-gen (cystische fibrose transmembraan regulator-gen) geadviseerd.

Echoscopie

Voor het aantonen van een varicocele heeft lichamelijk onderzoek een lagere sensitiviteit dan kleuren-Doppler-echoscopie (10). De betekenis van de varicocele voor mannelijke subfertiliteit staat ter discussie. Er is dan ook geen plaats voor routine-echoscopisch onderzoek in het kader van subfertiliteit.

Bij een verschil in testisvolume bij lichamelijk onderzoek is echoscopie wel geïndiceerd (tumor).

Rectale echoscopie kan worden overwogen bij verdenking op obstructie (azoöspermie of extreme oligozoöspermie, laag volume en laag fructose) door afwijkingen van vesiculae seminales of prostaat.

Testisbiopsie

Slechts bij twijfel aan een obstructieve of een excreteire azoöspermie is biopsie te overwegen.

3.5 Oorzaken en behandelingsmogelijkheden

In de dagelijkse praktijk zal bij het merendeel van de mannen met een verminderde semenkwaliteit geen diagnose kunnen worden gesteld (idiopathische oligo-astheno-terato-zoöspermie, OAT). Meestal zijn er helemaal geen afwijkende bevindingen en gevonden 'oorzaken' komen ook voor bij vruchtbare mannen. Een causale behandeling is derhalve zelden mogelijk.

Idiopathische OAT

Placebo-gecontroleerd prospectief onderzoek heeft aangetoond dat HMG, HCG, androgenen, anti-oestrogenen (clomifeen en tamoxifeen), GnRH, prolactinesynthese-remmers, vitamines, NSAID's en bijnierschors hormonen niet hebben geleid tot een verbetering van semenkwaliteit en zwangerschapskansen (11).

De betekenis van intra-uteriene inseminatie, IVF, en IVF-ICSI wordt in de betreffende richtlijn besproken.

Genetische OAT

Counseling door een klinisch geneticus is geïndiceerd.

Hypogonadotroop hypogonadisme (o.m. Kallmann-syndroom)

Vooraf vindt onderzoek plaats van hypofyse/hypothalamus met behulp van MRI of CT-scan.

De behandeling bestaat in toediening van pulsatieel GnRH, i.v. of s.c., beginnend met 5, zo nodig 10 of 20 µg per 90 minuten. Bij onvoldoende respons: 1500 IE HCG en 150 IE HMG (FSH) 2-3× per week i.m.

Hyperprolactinemie

Hetzelfde vooronderzoek wordt uitgevoerd als bij vrouwen met hyperprolactinemie (zie ook NVOG-richtlijn Anovulatie en kinderwens).

Dopamineagonisten naar keuze; dosering op geleide van de prolactinespiegel.

Sperma-antistoffen

Hoge doseringen corticosteroiden worden niet gegeven in verband met ernstige bijwerkingen. Placebo-gecontroleerd onderzoek laat geen verschil zien (12).

Van intra-uteriene inseminatie is geen effect aangetoond.

IVF is een mogelijkheid, mits een voldoende hoog percentage eicellen bevrucht is. Dit kan ook als diagnosticum worden gebruikt voor ICSI. IVF-ICSI is waarschijnlijk de beste behandelingsoptie.

Varicokèle

Gerandomiseerd onderzoek (13) heeft aangetoond dat interventie bij varicokèle niet zinvol is. Op grond van de huidige gegevens wordt routinematige behandeling van een varicokèle bij mannen met een verminderde zaadkwaliteit ontraden.

Seksuele en erectiestoornissen

De anamnese richt zich op urogenitale ziekten of chirurgie, vaat- of endocriene ziekten, neurologische ziekten, nacht- en ochtenderecties, medicatie, overmatig alcoholgebruik en roken. Lichamelijk onderzoek: zie 3.3. Bovendien vindt sensorisch onderzoek plaats van perineum en penis; palpatie van de pols geschiedt in de lies en de benen.

De behandeling vindt plaats op basis van de onderliggende oorzaak en gebeurt vaak in samenwerking met andere disciplines (uroloog, neuroloog, seksuoloog). Zelfinseminatie kan in sommige gevallen uitkomst bieden.

Ejaculatiestoornissen

We beperken ons hier tot de retrograde ejaculatie. De diagnose wordt gesteld met behulp van microscopisch onderzoek na centrifugeren van de urine na een orgasme. Van deze stoornis kan ook sprake zijn indien er een klein volume ejaculaat bestaat (partiële retrograde ejaculatie). Oorzaken kunnen gelegen zijn in diabetes mellitus, uitgebreide bekkenchirurgie en vroegere urethrachirurgie.

Therapie: ejaculatie met een (extreem) volle blaas, blaasspoeling (+ eventueel IUI), medicamenteus (imipramine: week 1: 25 mg, week 2: 50 mg, week 3 t/m 6: 75 mg steeds voor het slapengaan), chirurgische correctie van de blaashals.

4 VUISTREGELS

- 1 Een semenanalyse differentieert matig tussen infertiele en subfertiele mannen en slecht tussen subfertiele en fertiele mannen.
- 2 Alleen bij een azoöspermie kan een duidelijke uitspraak worden gedaan ten aanzien van de fertiliteit.
- 3 Alleen bij een hypogonadotroop hypogonadisme is hormonale behandeling in het kader van kinderwens zinvol.
- 4 Het nut van opsporen en behandelen van een varicokèle bij subfertiele mannen is niet aangetoond.
- 5 Anamnese, lichamelijk en aanvullend laboratoriumonderzoek leveren bij een subfertiele man met een OAT in de regel weinig relevante gegevens op voor diagnose, behandeling en prognose.
- 6 IVF-ICSI is bij ernstige semenafwijkingen een reële aanvulling van therapeutische mogelijkheden gebleken. IUI kan toegepast worden bij niet te ernstige semenafwijkingen; de ondergrens daarvan is thans nog niet vastgesteld.

LITERATUUR

- 1 NVOG Richtlijn Oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO), 1996.
- 2 Jarow JP. Life-threatening conditions associated with male infertility. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 409-15.
- 3 WHO laboratory manual for the analysis of human semen and sperm-cervical mucus interaction; 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1992.
- 4 Ombelet W, Bosmans E, Janssen M, Cox A, Vlasselaer J, Gyselaars W, Vandeput H, Gielen J, Pollet H, Maes M, Steeno O, Kruger T. Semenparameters in a fertile versus subfertile population: a need for change in the interpretation of semen testing. *Human Reprod* 1997; 12: 987-93.
- 5 Kruger TF, Menkveld R, Stander FSH, Lombard CJ, Van den Merwe JP, Van Zyl JA, et al. Sperm morphological factors as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986; 46: 1118-23.
- 6 Van Dop PA. Wat is de waarde van de semenanalyse en op welke evidence is deze gebaseerd? In: Slager E, et al, red. *Infertilititeit, gynaecologie en obstetrie 1996*. Oss: Organon Nederland, 1996.
- 7 Cooper TG, Neuwinger J, Bahrs S, Nieschlag E. Internal quality control of semen analysis. *Fertil Steril* 1992; 58: 172-8.
- 8 Trum JW, Mol BWJ, Pannekoek Y, Spanjaard L, Wertheim P, Bleker OP, Van der Veen F. Value of detecting leucocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. *Fertil Steril* 1998; 70: 315.
- 9 Hjort T, Johnson PM, Mori T. An overview of the WHO international multi-centre study on antibodies to reproductive tract antigens in clinically defined sera. *J Reprod Immunol* 1985; 8: 359-62.
- 10 Trum JW, Gubler FM, Laan R, Van der Veen F. The value of palpation, varicoscreen contact thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. *Hum Reprod* 1996; 11: 1232-5.
- 11 Baker HWG. Management of oligospermia in IVF. In: Oshima H, Burger HG, eds. *Current topics in andrology*. Tokio: Japan Society of Andrology, 1993.
- 12 Bals-Pratsch M, Doren M, Karbowski B, Scheider HP, Nieschlag E. Cyclic corticoid immunosuppression is unsuccessful in the treatment of sperm antibody-related male infertility: a controlled study. *Hum Reprod* 1992; 7:99-104.
- 13 Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Behre HM. Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1995; 10: 347-53.

© 1998 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in 560e ledenvergadering d.d. 24 september 1998 te Utrecht. Deze richtlijn werd opgesteld door de werkgroep VEF, dr.P.A. van Dop. NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening 1 december 1998

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE
Lomanlaan 103
Postbus 20061, 3502 LB Utrecht.
<http://www.nvog.nl>