

MANNELIJKE SUBFERTILITEIT

Versie 1.0

Verantwoording

nvog

Definities

Subfertiliteit: uitblijven van een zwangerschap bij een paar gedurende tenminste 12 maanden bij onbeschermde, op conceptiegerichte coïtus. *Mannelijke subfertiliteit (primair of secundair)*: subfertiliteit bij een paar, waarbij het aannemelijk is dat de oorzaak hiervan bij de man ligt.

Omschrijving van het probleem

De fertiliteit van een paar hangt van meerdere factoren af. Deze factoren, zowel bij de man als bij de vrouw, bepalen de zwangerschapskans van een paar. De belangrijkste prognostische factoren voor het uitblijven van een spontane zwangerschap zijn:

- leeftijd van de vrouw¹
- resultaat semenanalyse²
- duur van de subfertiliteit¹
- primaire of secundaire subfertiliteit³

Subfertiliteit is een aandoening van het paar, derhalve dient men beide partners in het zorgtraject betrekken.⁴⁻⁶ Pas na het afronden van de anamnese en het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO) van beiden kan overgegaan worden tot een diagnose en tot een kansberekening voor spontane zwangerschap⁷ (www.freya.nl/probability.php). Aan de hand hiervan kan een eventuele behandeling worden voorgesteld (zie NVOG- richtlijn Onverklaarde subfertiliteit.⁸) Voor de anamnese en het OFO van de vrouw verwijzen wij naar de NVOG- richtlijn OFO.⁹

Deze richtlijn behandelt de anamnese en het OFO van de man. Deze richtlijn maakt deel uit van het project Landelijke Netwerkrichtlijn Subfertiliteit en is derhalve multidisciplinair ontwikkeld, maar voor gynaecologen en urologen geschreven.

Analyse van de beschikbare kennis

Etiologie De factoren die zijn geassocieerd met mannelijke subfertiliteit, zijn samengevat in tabel 1.³

Tabel 1. De factoren die zijn geassocieerd met mannelijke subfertiliteit
• <i>testiculaire insufficiëntie</i>
congenitaal
testiculaire dysgenese (TDS), bijvoorbeeld zoals bij de niet-scrotale testis
Verworven
(virale) orchitis
torsio testis
cytotoxische therapie (chemotherapie)
radiotherapie
• <i>genetische afwijkingen</i>
klinefeltersyndroom, Y-chromosoomdeleties, CFTR-genmutaties

• <i>endocriene stoornissen (hypogonadotrop hypogonadisme)</i>
primair: syndroom van Kallmann, idiopathisch
secundair: hypofysaire aandoeningen (adenoom, infectie)
anabole steroïden
morbide obesitas
• <i>obstructies van de tractus genitalis</i>
congenitale afwezigheid van de vasa deferentia (CBAVD)
midline prostaatcyste
epididymisobstructie
na chirurgie van lies of scrotum
• <i>urogenitale infecties</i>
• <i>diverse factoren</i>
sperma-antilichamen
Geneesmiddelen
Stress
chronische ziekte
varicokèle
seksuele problemen/ejaculatiestoornissen
• <i>idiopathisch</i>

Diagnostiek

Het doel van de diagnostiek binnen het OFO wordt gedefinieerd als:

- het stellen van een diagnose: het opsporen van stoornissen die het ontstaan van een zwangerschap kunnen verhinderen, met als doel het opheffen of corrigeren van die stoornissen, respectievelijk van de gevolgen ervan
- het bepalen van een prognose: het berekenen van de kans op een zwangerschap, zowel spontaan als ten gevolge van een in te stellen behandeling⁷

Anamnese

Tabel 2 geeft een overzicht van factoren die bij de anamnese van de man nagevraagd dienen te worden.³

Tabel 2. Anamnese bij mannelijke fertiliteitsproblemen³

duur subfertiliteit
primaire- of secundaire subfertiliteit
<i>medische voorgeschiedenis:</i>
niet-scrotale testis (leeftijd/behandeling)
operaties: scrotum, liesgebied, pelvis, retro-peritoneum
urogenitale infecties, venerische ziektes, tbc, parotitis epidemica (tijdens of na puberteit)
urologische pathologie en behandelingen
Trauma
torsio testis
maligniteit
<i>Leefstijlfactoren</i>
intensieve sportbeoefening
Roken
Geneesmiddelen
Alcohol
drugs (anabolica)
<i>Endocrinologie</i>
reuk- en visusstoornissen
puberteitsontwikkeling (leeftijd)
gynaecomastie
diabetes mellitus
<i>chronische ziekte(bv. nierinsufficiëntie)</i>
<i>Familieanamnese</i>
subfertiliteit
congenitale afwijkingen

habituele abortus
gehandicapte of overleden kinderen.
testistumoren
<i>beroep</i>
beroepsmatige blootstelling aan chemicaliën of straling
<i>seksuele respons cyclus</i>
coïtusfrequentie, al of niet gericht op vruchtbare periode verminderd seksueel verlangen
erectiestoornissen orgasme stoornissen
ejaculatiestoornissen
<i>algemene en tractusanamnese</i>

Semenanalyse

De semenanalyse vormt het uitgangspunt voor eventueel verder andrologisch onderzoek. Tot nog toe was de semenanalyse een weinig gestandaardiseerd onderzoek, met grote inter- en intraobservervariabiliteit. Om aan deze grote verschillen in de bepaling van hetzelfde semenmonster een eind te maken, is onder auspiciën van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) een standaardwerk uitgebracht dat als leidraad moet dienen bij de evaluatie van het subfertiele paar, die berust op consensus.¹⁰ Voor een uitvoerige beschrijving van de semenanalyse verwijzen wij naar de KLEM/NVKC richtlijn Semenanalyse.¹¹

In de dagelijkse praktijk is het van belang om een onderscheid te maken tussen een azoöspermie (geen zaadcellen aanwezig in het ejaculaat), een oligozoöspermie (concentratie < 15 miljoen zaadcellen/ml), een asthenozoöspermie (A en B motiliteit < 32% motiele zaadcellen) en een teratozoöspermie (< 4% normale vormen, strikte criteria). Vaak komen de laatste drie afwijkingen gezamenlijk voor als het OAT-syndroom (oligoasthenoteratozoöspermie).

Een OAT wordt hier onderverdeeld in een milde OAT (VCM 3-10 miljoen), een matige OAT (VCM 1-3 mlj) en een extreme OAT (VCM < 1 miljoen). Een VCM wordt berekend door de volgende formule:

volume × concentratie × percentage motiele spermatozoa (= WHO-categorie A + B)/100

De werkgroep is van mening dat in het geval van een azoöspermie het paar naar een uroloog verwezen dient te worden voor aanvullend onderzoek.

Lichamelijk onderzoek

Bij een afwijkende semenanalyse dient een man lichamelijk onderzocht te worden op urogenitale afwijkingen en zo nodig verwezen te worden naar een uroloog.^{3,6}

Tabel 4 geeft een overzicht van de belangrijkste items, waar tijdens lichamelijk onderzoek aandacht aan besteed dient te worden:

Tabel 4. Het lichamelijk onderzoek³
<i>Algemeen</i>
lichaamsbouw, gynaecomastie, beharingspatroon, lengte, gewicht

onderzoek van de regio inguinalis (hernia, litteken, lymfadenopathie)
specifiek/genitalia
Penisafwijkingen
testes: volume, consistentie, ligging, palpabele afwijkingen
epididymis: zwelling, defecten, induratie, cystes
afwijkingen aan vas deferens
funiculus spermaticus: varicokèle (staand onderzoeken, valsavmanoeuvre)

Aanvullende diagnostiek

Hormonaal onderzoek De prevalentie van primaire hormonale stoornissen bij subfertiele mannen is hoger dan die in de algemene populatie, maar nog steeds laag: 0,6-8,9%. Hoe slechter de zaadkwaliteit, hoe hoger de prevalentie van endocriene afwijkingen.³ Hormonaal onderzoek kan helpen om te kunnen differentiëren tussen een obstructieve en een niet-obstructieve azoöspermie en om behandelbare oorzaken van subfertiliteit op te sporen, zie tabel 5.^{12,13}

Hormonaal onderzoek dient alleen op indicatie verricht te worden:

- *Serum-FSH, -LH en -testosteron:*

In het geval van een azoöspermie, een gestoorde seksuele respons cyclus of bevindingen suggestief voor endocrinopathieën.

- *Prolactine:*

In het geval van visus- en reukstoornissen en/of erectiestoornissen en/of laag testosteron. Bij een hyperprolactinemie dient aanvullende beeldvorming (MRI) plaats te vinden ter uitsluiting van een hypofyse tumor en wordt de patient verwezen naar een subspecialist voortplantingsgeneeskunde.

- *Inhibine:*

werd vaak als optionele test gebruikt, wanneer er twijfel bestond over de aanwezigheid van spermatogenese, zoals bij een normaal FSH en slechte semenkwaliteit/azoöspermie. Vernaeve et al¹⁴ tonen aan dat inhibine een goede marker voor de spermatogenese is, maar dat het niet van meerwaarde is voor de voorspelling van een positieve TESE (Testiculaire Sperma Extractie). De bepaling van inhibine zou afgeraden moeten worden bij mannen met een azoöspermie, omdat dit geen goede marker is voor de kans op een succesvolle TESE-procedure.

<i>Tabel 5. Onderscheid obstructieve * non- obstructieve azoöspermie</i>
<i>1 Hypergonadotroop hypogonadisme (hoog FSH/LH en soms een laag testosteron)</i>
Oorzaken: testiculair falen, gestoorde spermatogenese.
Aangeboren: syndroom van Klinefelter, niet- scrotale testis in de voorgeschiedenis, anorchie, enzymdefecten in de androgeensynthese, testiculaire dysgenesie.
Verworven: status na orchitis, torsio testis, castratie, cytostatica, bestraling, testistumor.

<i>2 Hypogonadotroop hypogonadisme (laag FSH/LH en laag testosteron)</i>
Aangeboren: syndroom van Kallmann, idiopathisch hypogonadotroop hypogonadisme (IHH).
Verworven: hypofysetumor, anabole steroïden, morbide obesitas, granulomateuze ziekte, hemochromatosis.
Bij een hypogonadotroop hypogonadisme dient aanvullend beeldvormend onderzoek van de hypofyse te worden uitgevoerd (MRI-scan) en wordt de patiënt verwezen naar een subspecialist Voortplantingsgeneeskunde. ¹⁵
<i>3 Normogonadotrope azoöspermie (normaal FSH/LH en normaal testosteron: normaal testisvolume)</i>
Oorzaken: obstructie.
Aangeboren: bv. congenitale afwezigheid vasa deferentia (CBAVD), congenitale prostaatkysten.
Verworven: bv. vasectomie, epididymitis, status na scrotale en inguinale chirurgie en infecties.
Niet-obstructief: Deleties in de AZF regio van het y-chromosoom

Microbiologisch onderzoek van urine en sperma

Over de klinische betekenis van het voorkomen van leukocyten in het ejaculaat bestaat nog onduidelijkheid; alhoewel het wordt beschouwd als een teken van ontsteking, hoeft het niet geassocieerd te zijn met een virale of een bacteriële infectie van de inwendige geslachtsorganen van de man¹⁶ of met een verslechtering van de mannelijke fertiliteit.¹⁷ In combinatie met een laag volume van het semen kan leukospermie passen bij een (partiële) obstructie van de ductus ejaculatorius door een (chronische) infectie van de prostaat of vesicula seminalis.¹⁸

Studies naar de effecten van antibiotische behandeling van subfertiele mannen met een asymptomatische leukocytospermie hebben tegenstrijdige bevindingen en deze behandeling wordt derhalve niet aanbevolen.¹⁷ *C. trachomatis* is de veroorzaker van niet-gonokokken-urethritis en een acute epididymitis bij mannen. De rol van Chlamydia-infectie voor de mannelijke fertiliteit is nog onduidelijk.¹⁹

Indien er geen urologische klachten bestaan is er geen indicatie om microbiologisch onderzoek van urine en semen te verrichten. Bij klachten passend bij een infectie kan een urinekweek en eventueel een semenkweek verricht worden.

Genetisch onderzoek

Diverse genetische afwijkingen kunnen een verklaring zijn voor de mannelijke subfertiliteit en een aantal daarvan kunnen ook gevolgen hebben voor het nageslacht.^{20,21} Bovendien kunnen bekende en nog onbekende genetische afwijkingen met geassisteerde voortplantingstechnieken doorgegeven worden aan het nageslacht.

Voorafgaand aan de diagnostiek naar genetische oorzaken dient met het paar besproken te worden welke consequenties deze diagnostiek voor de desbetreffende man en het paar heeft. Afhankelijk daarvan wordt samen met het paar besloten welk genetisch onderzoek zinvol is.²²

- *Karyogram*

Numerieke (bijvoorbeeld klinefeltersyndroom, 47, XXY) en structurele afwijkingen (bijvoorbeeld translocatie chromosomen 13 en 14) worden gevonden bij 2-4% van de mannen met een extreme OAT²³ en bij 20% van de mannen met een niet-obstructieve azoöspermie.²⁴ Aangezien dergelijke chromosoomafwijkingen consequenties kunnen hebben voor de kans op een succesvolle ICSI-behandeling en voor het nageslacht kan een niet-obstructieve azoöspermie en een extreme OAT een reden zijn om een karyogram te verrichten.

- *Deleties Y-chromosoom*

De prevalentie van Y-chromosomale deleties is ongeveer 3% bij mannen met een azoöspermie of een extreme OAT.²⁵⁻²⁸ Deze deleties worden altijd doorgegeven aan het mannelijk nageslacht; de consequenties hiervan op de vruchtbaarheid van de kinderen zijn weliswaar nog niet goed onderzocht, maar verondersteld mag worden dat de zonen ook een verhoogde kans op subfertiliteit hebben. De wens van het subfertiele paar om deze test te verrichten speelt bij de overweging om Y-deleties te bepalen een belangrijke rol en heeft meestal geen consequenties voor de verdere behandelingen, alhoewel er geen zwangerschappen beschreven zijn bij paren met een AZF-a en -b-deletie. Indien geen duidelijke oorzaak gevonden wordt voor een azoöspermie of extreme OAT (<1 miljoen spt/ml), dient de mogelijkheid tot screening op Y-deleties voorafgaand aan de behandeling met het paar besproken te worden.

- *CF-mutaties*

Congenitale bilaterale afwezigheid van het vas deferens (CBAVD) is geassocieerd met mutaties van het CFTR-gen op chromosoom 7, die eveneens gevonden worden bij cystic fibrosis. Derhalve dienen alle mannen met CBAVD en hun partners die voor een ICSI-behandeling in aanmerking willen komen, gescreend te worden op deze mutaties, gezien de risico's op een vorm van cystic fibrosis bij het nageslacht.²⁹

Verwijzing

De werkgroep is van mening dat indien genetische afwijkingen worden gevonden of wanneer patiënten drager blijken te zijn van een mogelijke erfelijke aandoening, verwijzing naar een klinisch geneticus voor genetische counseling aanbevolen moet worden.

Echografisch onderzoek

Mannen met afwijkende semenanalyses hebben een hoger risico op testiculaire afwijkingen. Uit studies blijkt dat lichamelijk onderzoek een lagere sensitiviteit heeft dan echografisch onderzoek voor het aantonen van intrascrotale afwijkingen, omdat deze niet altijd palpabel zijn.^{30,31} Onderzoek uit 1999 toonde 38% scrotale afwijkingen aan in een populatie van infertiele mannen: 29,7% varicokèle, 7,6% epididymale cysten, 3,2% hydrokèle, 0,9% microlithiasis (potentieel maligne), 0,7% testiculaire cysten en 0,5% teelbalkanker.³⁰ Van deze afwijkingen was 67% niet palpabel bij lichamelijk onderzoek, waaronder het merendeel van de testiculaire tumoren. In de groep azoösperme subfertiele mannen is de incidentie van testiculaire tumoren hoger dan in de gemiddelde Europese populatie: 1/200 versus 1/20.000. Onderzoek uit 2007 toonde aan dat het risico op teelbalkanker in de groep met Sertoli cell-only syndrome (SCOS) 10,5% bedraagt.³¹ Mannen met afwijkingen van de testes (niet-scrotale testis, status na orchidopexie, hypogonadisme, atrofie (< 10 ml) en familiale belasting voor testiscarcinoom hebben ook een hoger risico op testiscarcinoom.³²⁻³⁴ Derhalve dienen subfertiele mannen met een laag testisvolume (< 10 ml) aangespoord te worden tot regelmatig zelfonderzoek. Meerdere studies wijzen echter uit dat maar minder dan de helft van de mannen met een van de risicofactoren dit ook daadwerkelijk doet.³⁵ Het is niet goed onderzocht bij welke afkapwaarden van de semenanalyse de scrotale echografie duidelijke meerwaarde heeft boven het lichamelijk onderzoek. Gezien het verhoogde risico op een testiscarcinoom bij azoöspermie of een extreme OAT gecombineerd met een of meer van bovengenoemde risicofactoren en het potentiële voordeel t.a.v. de prognose en de morbiditeit bij behandelingen wordt aanbevolen een scrotale echografie te verrichten in geval van:

- azoöspermie
- extreme OAT
- een testisvolume minder dan 10 ml
- een voorgeschiedenis van een niet-scrotale testis
- een voorgeschiedenis van een unilaterale testistumor
- een familiale belasting voor testistumoren.

In geval van afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek dient verwezen te worden naar de uroloog. Vanzelfsprekend dient ook een man met echografische afwijkingen verwezen te worden naar een uroloog.

Testbiopsie

Er is geen plaats meer voor een testisbiopsie in het kader van fertiliteitsdiagnostiek, aangezien dit geen therapeutische consequenties heeft. In het kader van een behandeling met TESE (testiculaire sperma-extractie) wordt wel een testisbiopsie uitgevoerd voorafgaand aan een ICSI-behandeling. De werkgroep is van mening dat een testisbiopsie alleen verricht dient te worden in een centrum waar de TESE-behandeling wordt gedaan en cryopreservatie kan worden verricht.

Behandeling algemeen

Met behulp van zorgvuldig andrologisch en genetisch onderzoek zal bij een deel van de mannen met semenafwijkingen een afwijking worden gevonden die in relatie kan staan tot de subfertiliteit.³⁶ Soms kan met gerichte leefstijladviezen of andrologische behandelingen, anders dan Artificiële reproductieve technieken (ART), de semenkwaliteit verbeteren. De kans op zwangerschap van iedere behandeling middels ART dient te worden afgezet tegen de kans op spontane conceptie in de eerstvolgende 12 maanden met behulp van het prognostisch model indien de VCM > 3 miljoen bedraagt. (zie NVOG- richtlijn onverklaarde subfertiliteit)⁸

Leefstijladviezen

Verschillende leefstijlfactoren kunnen bijdragen aan een verminderde semenkwaliteit en daarmee soms aan een verminderde vruchtbaarheid van de man. Alhoewel interventiestudies op dit gebied geheel ontbreken dient de gynaecoloog/uroloog het paar te wijzen op de mogelijke positieve effecten van leefstijlwijziging op de semenkwaliteit.³⁷⁻³⁹

Leefstijlfactoren geassocieerd met mannelijke subfertiliteit zijn:

- *Roken*

Studies naar de kwaliteit van semen en de invloed van roken hierop zijn niet consistent, al lijkt roken de spermakwaliteit negatief te beïnvloeden.^{37,41-47} Een onderzoek naar de wachttijd tot conceptie bij geplande zwangerschap (N = 8559) liet zien dat zowel actief als passief roken gepaard gaat met een verlenging van de wachttijd. Ook als alleen de man > 20 sigaretten per dag rookt is deze wachttijd verlengd. Het is onduidelijk of dit komt door verminderde vruchtbaarheid bij de rokende man of door verminderde vruchtbaarheid bij de vrouw door passief roken.⁴⁸

- *Alcohol*

Excessief (> 20 E per week) alcoholgebruik kan de vruchtbaarheid van mannen verminderen.^{49,50}

- *Intensieve sportbeoefening*

Intensieve sportbeoefening zoals marathontaining en intensieve krachtsporttraining zou de semenkwaliteit nadelig kunnen beïnvloeden, maar betrouwbare studies ontbreken.

- *Drugs en anabole steroïden*

Het gebruik van drugs en anabole steroïden vermindert de spermakwaliteit, echter na staken van gebruik is de semenkwaliteit doorgaans na een half jaar spontaan verbeterd.⁵¹⁻⁵³

- *Scrotale temperatuurverhoging*

Scrotale temperatuurverhoging zoals door isolerend ondergoed, saunabezoek, warme zitbaden of beroepsmatige blootstelling aan warmtebronnen kan de spermakwaliteit nadelig beïnvloeden.⁵⁴

- *Obesitas*

Op theoretische gronden zou ook obesitas de spermatogenese nadelig beïnvloeden. Obesitas kenmerkt zich door hypogonadotrop hypogonadisme, omdat in vetweefsel testosteron wordt omgezet in estradiol door het

enzym aromatase. Estradiol remt de hypothalamus en hypofyse. Gewichtsreductie kan leiden tot een normalisering van LH, FSH en testosteron en zo de spermatogenese positief beïnvloeden.⁵⁵ Interventiestudies naar het effect van afvallen op de fertiliteit ontbreken nog.

Geneesmiddelengebruik en toxische stoffen

Een groot aantal geneesmiddelen kan invloed hebben op de spermatogenese.⁵⁶⁻⁵⁹ Blootstelling aan toxische stoffen, zoals anorganisch lood en gewasbeschermingsmiddelen kan een reversibele of irreversibele stoornis van de spermatogenese geven.⁶⁰

Medicamenteuze (hormonale) behandelingen

Hypogonadotroop hypogonadisme is medicamenteus beïnvloedbaar: FSH met LH (Menopur) 75 IE 3-4x per week om de dag s.c., afgewisseld met hCG 1500 IE 3x per week s.c. om de dag. Pas na ten minste 3-4 maanden kan verbetering worden verwacht, de prognose t.a.v. zwangerschap is afhankelijk van het effect.^{61,62}

Hyperprolactemie: een bij herhaling hoog prolactine, dient na uitsluiten van een hypofysetumor behandeld te worden met dostinex, norprolac of parlodol.

Er bestaan geen studies die aantonen dat hormonale therapie, zoals met bijvoorbeeld FSH met LH/HCG, androgenen, anti-oestrogenen (clomifen en tamoxifen), prolactineremmers (bromocriptine) en of steroïden bij mannen met een idiopathische OAT zinvol is of een significant betere zwangerschapskans geeft dan een placebo.^{62,63}

Chirurgische behandelingen

Behandeling varicokèle De behandeling van varicokèle is controversieel. Dit komt door onduidelijkheid over de exacte relatie tussen de varicokèle en verminderde vruchtbaarheid enerzijds, en over het effect van de varicokèlebehandeling op subfertiliteit anderzijds. Wel laten vergelijkende studies bij adolescenten met varicokèle zien dat er in de behandelingsgroep een grotere testiculaire groei is dan in de onbehandelde groep.^{64,65} Een meta-analyse van studies naar het effect van varicokèlebehandeling bij mannelijke subfertiliteit laat geen duidelijk behandelingsvoordeel zien.⁶⁶ In diverse studies echter werden ook mannen behandeld met een normozoöpermie en een subklinische varicokèle: in deze groepen is aangetoond dat behandeling geen voordeel biedt.⁶⁶⁻⁶⁹

De uroloog dient geen varicokèlectomie uit te voeren in het kader van behandeling van subfertiliteit in geval van een normospermie, azoöpermie of subklinische varicokèle, omdat dit de kans op zwangerschap niet verhoogt. Tevens bestaat er geen indicatie voor het uitvoeren van een embolisatie. Varicokèlectomie in het kader van subfertiliteit gecombineerd met een klinische varicokèle en een oligozoöpermie heeft alleen een plaats in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

Vasovasostomie

Indicaties voor vasovasostomie zijn een obstructieve azoöpermie als gevolg van een vasectomie of een accidentele beschadiging van het vas deferens. Een vasovasostomie is een kosteneffectieve ingreep, resulterend in hernieuwde mogelijkheden tot natuurlijke voortplanting.⁷⁰⁻⁷² Er zijn twee methoden: macroscopisch en microscopisch. Het obstructie-interval bepaalt de postoperatieve kans op zwangerschap: die kans wordt minder dan 50% na 8 jaar. De kans op zwangerschap na herstel is niet gelijk aan de kans op de doorgankelijkheid van de zaadleiters: los van doorgankelijkheid wordt de zwangerschapskans bepaald door de postoperatieve spermakwaliteit en de prognostische factoren bij de vrouw. Bij 15-20% van de geopereerde mannen loopt binnen 1 jaar de spermakwaliteit terug tot azoöpermie of extreme oligozoöpermie.^{73,74}

Bij een suboptimale kwaliteit kan cryopreservatie worden aangeboden. Op die wijze wordt een voorraad semen aangelegd die verdere behandeling van de man overbodig maakt, wanneer opnieuw azoöpermie zou optreden.

Indien na 12 maanden geen zwangerschap is ontstaan kan het paar doorverwezen worden naar een fertilitheidsafdeling om de verdere behandelingsmogelijkheden te bespreken. Als echter de semenanalyse na 3 maanden reeds aantoont dat de kans op spontane zwangerschap klein is, kan de doorverwijzing op dat moment al gebeuren. Een alternatieve behandeling is een microchirurgische of percutane sperma-aspiratie (MESA of PESA), gevolgd door IVF/ICSI. Echter deze behandeling dient pas aangewend te worden na falen van een vasovasostomie of indien een (micro) chirurgische hersteloperatie niet tot de mogelijkheden behoort, afhankelijk van de geschatte kans op succes.

Vaso-epididymostomie

De indicaties voor een vaso-epididymostomie zijn congenitale en verworven obstructies ter hoogte van de epididymis. Na een vasectomie neemt de kans op secundaire epididymale obstructie evenredig toe met het tijdsinterval tussen vasectomie en refertilisatie en daarmee ook de noodzaak tot het verrichten van een vaso-epididymostomie. De kans op een secundaire epididymale obstructie 10 jaar na vasectomie is 25%.⁷⁵ Een vaso-epididymostomie vereist de nodige microchirurgische ervaring. Gezien het lage zwangerschapspercentage (23-43%) is het nuttig om de vaso-epididymostomie te combineren met een microscopische epididymale sperma-aspiratie (MESA) en het verkregen zaad in te vriezen (cryopreservatie).^{76,77}

PESA (percutane epididymale sperma-aspiratie) en MESA (microchirurgische epididymale sperma-aspiratie)
Indicatie voor PESA of MESA is een obstructieve azoöspermie, waarbij geen (micro) chirurgische hersteloperatie gewenst of mogelijk is.

Bekende oorzaken van obstructie zijn CBAVD (congenitale bilaterale agenesie van het vas deferens), status na niet geslaagde vasovasostomie, infectie van accessoire geslachtsklieren en mediane prostaatcyste. Soms is de oorzaak onduidelijk.

Kenmerkend voor obstructie zijn:

- azoöspermie,
- een normaal testisvolume (> 15 ml),
- een normale FSH-waarde

Bij testisvolumes < 15 ml worden meestal geen epididymale zaadcellen aangetroffen.⁷⁰

Bij obstructieve azoöspermie wordt een bijbalpunctie verricht als er geen mogelijkheden zijn voor reconstructie van de zaadwegen (zie vasovasostomie). Dit kan transcutaan met behulp van naaldaspiratie, PESA (percutane epididymale sperma-aspiratie). Het kan ook via MESA (microchirurgische epididymale sperma-aspiratie), een open procedure, gecombineerd met een microscoop. Er is geen bewijs welke methode beter is.⁷⁸

TESE (testiculaire sperma-extractie)

Bij niet-obstructieve azoöspermie (NOA) is voortplanting alleen mogelijk met TESE en ICSI.^{78,79} Kenmerken van niet-obstructie zijn:

- azoöspermie,
- testisvolume kleiner dan 15 ml,

- een verhoogde FSH- waarde (> 10 E/l).

Patiënten met een niet-obstructieve azoöspermie hebben een verhoogd risico op androgeendeficiëntie na herhaalde testisbiopsieën. Medoorzaak hiervan is de onderliggende testiculaire aandoening.⁷⁹

Zwangerschapsresultaten bij ICSI zijn hoger in de obstructieve groep dan in de niet-obstructieve groep: 59,7% versus 48,5% na meerdere behandelcycli.^{80,81}

Gestoorde seksuele respons

Voor de diagnostiek en behandeling van seksuele stoornissen bij de man wordt verwezen naar de Europese richtlijn Erectiele disfunctie.⁸² Ejaculatiestoornissen zijn een relatief zeldzame oorzaak van mannelijke subfertiliteit. Belangrijkste oorzaken van anejaculatie en retrograde ejaculatie zijn:⁸²

- traumatische dwarslaesie,
- neurologische ziekte (MS, spina bifida),
- perifeer zenuwletsel van de n. hypogastricus, meestal veroorzaakt door retroperitoneale chirurgie,
- neuropathie (o.a. diabetes mellitus),
- diverse geneesmiddelen, m.n. psychofarmaca en alfablokkers,
- blaashals- en prostaatchirurgie,
- psychogene inhibitie.

Zaadlozingen zijn dankzij vibratie of elektro-ejaculatietechnieken op te wekken bij ruim 95% van de dwarslaesiepatiënten.⁸³ De spermakwaliteit is meestal slecht: veel niet-motiele zaadcellen worden gevonden naast meerdere abnormale vormen. Dit verklaart waarschijnlijk de tot nu toe teleurstellende resultaten van geassisteerde voortplantingstechnieken, zoals intra-uteriene inseminatie bij dwarslaesiepatiënten.⁸⁴ Toch blijkt uit een review dat de kansen op zwangerschap kunnen oplopen tot 9-18% per cyclus bij IUI, afhankelijk van de semenkwaliteit. Vibratie of elektro-ejaculatie moet daarom aangeboden worden aan paren waarvan de man een dwarslaesie heeft.⁸³ Vibratie heeft de voorkeur boven elektro-ejaculatie, omdat deze procedure minder invasief is en niet onder narcose uitgevoerd hoeft te worden.⁸⁵

Cryopreservatie

Cryopreservatie is de opslag van biologische materialen bij extreem lage temperaturen. Bij deze lage temperaturen worden biochemische processen van celmetabolisme vertraagd of gestopt.⁸⁶

Indicaties voor cryopreservatie van semen kunnen zijn:

- voorafgaand aan potentieel steriliserende behandelingen zoals chemo- en radiotherapie,
- voorafgaand aan potentieel de fertiliteit bedreigende chirurgie, bv. retroperitoneale lymfeklierdissectie voor een testistumor,
- bij ziekten met een geassocieerd risico op azoöspermie, bv. macroadenoom van de hypofyse, craniofaryngeoom, empty-cellsyndroom, chronische nierziekten, multipele sclerose, slecht in te stellen diabetes mellitus,
- sperma verkregen met elektro-ejaculatie wegens anejaculatie,
- chirurgisch verkregen semen voor ICSI,
- opslag van donorsperma; cryopreservatie maakt een quarantaineperiode mogelijk van 3-6 maanden om de donor te testen op infectieziekten zoals hiv, hepatitis en Chlamydia.⁸⁷

Geassisteerde voortplanting

Indien er sprake is van verminderde semenkwaliteit kan in overleg met het paar gekozen worden voor geassisteerde voortplantingstechnieken, zoals intra-uteriene inseminatie (IUI), in vitro fertilisatie (IVF) en intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI), afhankelijk van de prognose van het paar en de semenkwaliteit.⁷ Hieronder worden de indicaties voor behandeling besproken.

VCM > 3 miljoen

Het is van belang om onderscheid te maken tussen paren met een milde OAT (VCM 3-10 miljoen) en een goede kans op zwangerschap in de eerstvolgende 12 maanden en met paren met een milde OAT en een minder goede kans op zwangerschap. Deze kans kan berekend worden m.b.v. het prognostisch model. Voor afkapwaarden t.a.v. behandeling van deze groep wordt verwezen naar de NVOG-richtlijn Onverklaarde subfertiliteit.⁸ De richtlijnen voor het starten van behandelingen middels IUI en IVF kunnen gevolgd worden, maar niet wat betreft stimulatie bij IUI.

Stimulatie bij IUI behandeling en mannelijke subfertiliteit

Milde ovariële hyperstimulatie heeft als doel om meerdere oöcyten te laten groeien om de kans op bevruchting te vergroten, maar dit brengt ook een meerlingrisico met zich mee. Uit een systematische review in de Cochrane-database blijkt dat er onvoldoende bewijs is om gecontroleerde hyperstimulatie voor de indicatie mannelijke subfertiliteit toe te passen.⁸⁸

Bij een indicatie voor IUI-behandeling op basis van een mannelijke factor zou stimulatie afgeraden moeten worden.

VCM 1-3 miljoen

Bij een semenanalyse met een VCM tussen 1 en 3 miljoen wordt behandeling met geassisteerde voortplantingstechnieken (IUI of IVF) aangeraden, omdat dit een hogere kans geeft op zwangerschap. Behandelingsindicaties op basis van de beschikbare literatuur zijn niet eenduidig, omdat gerichte studies ontbreken. Desalniettemin dienen risico's t.a.v. IVF afgewogen te worden tegen minimale risico's en kosten van IUI zonder stimulatie. Bij deze afweging dient de leeftijd van de vrouw meegenomen te worden. Wil IUI zinvol zijn, dan moeten minimaal 0,8-5,0 miljoen motiele spermatozoa aanwezig zijn na opwerking.⁸⁹

VCM < 1 miljoen

Bij paren met een extreme OAT en aanwezigheid van progressief bewegende spermatozoa met een VCM van 0,5/1 na opwerken is er een indicatie voor IVF/ICSI.^{90,91} Bij de behandeling van paren waar bij de man sprake is van een extreme OAT zou ICSI aangeboden moeten worden.

Conclusies

1. De behandeling van het subfertiele paar verdient een multidisciplinaire benadering.
2. De diagnose mannelijke subfertiliteit is meer dan een beoordeling van de semenanalyse en staat niet los van het OFO bij de vrouw.

3. Aandacht voor eventueel behandelbare oorzaken of veranderen van leefstijlfactoren kan invasieve behandelingen voorkomen. Daarnaast kan het voor het accepteren van de subfertiliteit van de man prettig zijn een gedegen onderzoek uit te voeren. Het is daarbij zaak te functioneren in het kader van een multidisciplinair team, bestaande uit een uroloog, gynaecoloog, embryoloog, endocrinoloog en klinisch geneticus.

Aanbevelingen

1. Subfertiliteit is een aandoening van het paar: het is daarom aan te bevelen beide partners te betrekken in het zorgtraject (bewijskrachtniveau C).
2. De werkgroep is van mening dat in het geval van een azoöspermie het paar verwezen dient te worden naar een uroloog voor aanvullend onderzoek (bewijskrachtniveau D).
3. De werkgroep is van mening dat hormonaal onderzoek alleen op indicatie verricht dient te worden (bewijskrachtniveau D).
7. Er zijn geen aanwijzingen dat het verrichten van microbiologisch onderzoek van urine en semen zinvol is, tenzij er urologische klachten bestaan die wijzen op een mogelijke urogenitale infectie (bewijskrachtniveau C).
8. Bij klachten passend bij een infectie kan een urinekweek en evt. een semenkweek verricht worden (bewijskrachtniveau C).
9. Men kan voorafgaand aan IVF of ICSI, bij een niet-obstructieve azoöspermie en bij een extreme OAT (VCM < 1 miljoen spt/ml) een karyogram verrichten (bewijskrachtniveau C).
10. Voorafgaand aan IVF of ICSI bij een extreme OAT (< 1 miljoen spt/ml) of een azoöspermie kan de behandelend arts de mogelijkheid tot screening naar Yq- microdeleties met het paar bespreken en indien gewenst het onderzoek laten verrichten (bewijskrachtniveau C).
11. Bij het ontbreken van het vas deferens (CBAVD) dient de man onderzocht worden op CFTR-mutaties (bewijskrachtniveau A2).
13. In geval van een azoöspermie, een palpabele testisafwijking, een voorgeschiedenis met niet-scrotale testis of een unilaterale testistumor en/of een familiale belasting voor een testiscarcinoom is echografisch onderzoek van het scrotum aan te bevelen (bewijskrachtniveau B).
16. De werkgroep is van mening dat een testisbiopt alleen verricht dient te worden in een centrum waar de TESE-behandeling wordt gedaan en cryopreservatie kan worden verricht (bewijskrachtniveau D).
17. Er zijn aanwijzingen dat leefstijlwijzigingen een positief effect hebben op de zaadkwaliteit: derhalve dient de gynaecoloog/uroloog het subfertiele paar hierop te wijzen (bewijskrachtniveau C).
23. Men kan bij een hypogonadotroop hypogonadisme hormonale therapie aanbieden ter verbetering van de spermatogenese (bewijskrachtniveau C).
24. Medicamenteuze behandeling van een idiopathische OAT kan afgeraden worden (bewijskrachtniveau C).
25. De uroloog dient in het kader van behandeling van subfertiliteit geen varicokèlectomie uit te voeren in geval van een normozoöspermie, azoöspermie of subklinische varicokèle, omdat dit de kans op zwangerschap niet verhoogt, tevens bestaat er geen indicatie voor het uitvoeren van een embolisatie. (bewijskrachtniveau A1).
28. De uroloog zou paren met een obstructieve azoöspermie afhankelijk van de geschatte kans op succes bij voorkeur met een (micro)chirurgische hersteloperatie moeten behandelen (bewijskrachtniveau B).
30. Men kan paren met een obstructieve azoöspermie, waarbij geen (micro) chirurgische hersteloperatie gewenst of mogelijk is of na falen van een vasovasostomie, behandelen met PESA/MESA met IVF/ICSI (bewijskrachtniveau C).
31. Men kan paren met een niet-obstructieve azoöspermie een TESE-procedure gecombineerd met IVF/ICSI aanbieden (bewijskrachtniveau C).
32. Men kan paren waarbij sprake is van een persisterende anejaculatie bij de man vibratie of elektro-ejaculatie aanbieden gecombineerd met geassisteerde voortplantingstechnieken (bewijskrachtniveau C).
33. Bij paren met een milde OAT (VCM 3-10 miljoen) dient de gynaecoloog het prognostisch model te gebruiken om paren met een lage kans op spontane zwangerschap in de eerstvolgende 12 maanden te onderscheiden van paren met een hoge kans op zwangerschap (bewijskrachtniveau A1).
34. Bij een indicatie voor IUI-behandeling op basis van een mannelijke factor zou ovariële stimulatie afgeraden moeten worden (bewijskrachtniveau B).
35. De werkgroep is van mening dat bij een VCM > 1 miljoen na opwerken IUI- behandeling overwogen dient te worden alvorens een IVF/ICSI-behandeling aan te bieden, afhankelijk van o.a. de leeftijd van de vrouw (bewijskrachtniveau D).
36. Bij paren waar bij de man sprake is van een extreme OAT zou een behandeling met ICSI aangeboden moeten worden (bewijskrachtniveau B).

Literatuur

1. Hunault CC, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Collins JA, Evers JL, Velde ER te. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod* 2004;19:2019- 26.
2. David S, Guzick PhD, James W, Overstreet MD, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *NEJM* 2001;19;345:1388-93.
3. G.R. Dohle, A. Jungwirth, G. Colpi, A. Giwercman, T. Diemer, T.B. Hargreave. European Association of Urology Guidelines On Male Infertility, 2009 edition, 1-70, ISBN-13:978-90-70244-59-0.
4. Empel I van, Nelen WL, Tepe ET, Laarhoven EA van, Verhaak CM, Kremer JA. Weaknesses, strengths and needs in fertility care according to patients. *Hum Reprod* 201;25:142-49.
5. Halman LJ, Abbey A, Andrews FM. Why are couples satisfied with infertility treatment? *Fertil Steril* 1993;59:1046-54.
6. Souter VL, Penney G, Hopton JL, Templeton AA. Patient satisfaction with the management of infertility. *Hum Reprod* 1998;13:1831-36.
7. Steeg JW van der, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, et al. Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Hum Reprod* 2007;22:536- 42.
8. NVOG-richtlijn Onverklaarde subfertiliteit, 2010.
9. NVOG-richtlijn OFO, 2004.
10. WHO laboratory manual for the analysis of human semen and sperm-cervical mucus interaction; 5rd ed. Cambridge: Cambridge University Press,2010.
11. KLEM/NVKC- richtlijn semenanalyse, 2010
12. [Forti G](#), [Krausz C](#). Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4177-88.
13. Bhasin S. Approach to the infertile man. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1995-2004.
14. [Vernaev V](#), [Brugnon E](#), [Tournaye H](#). Inhibin B, predictive factor for testicular sperm recovery? *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:767-70.
15. Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:283-96.
16. Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999;5:421- 32.
17. [Keck C](#), [Gerber-Schäfer C](#), [Clad A](#), [Wilhelm C](#), [Breckwoldt M](#). Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options. *Hum Reprod Update* 1998;4:891-903.
18. Everaert K, Mahmoud A, Depuydt C, Maeyaert M, Comhaire F. Chronic prostatitis and male accessory gland infection--is there an impact on male infertility (diagnosis and therapy) *Andrologia* 2003;35:325-30.
19. Joki-Korpela P, Sahrakorpi N, Halttunen M, Surcel HM, Paavonen J, Tiitinen A. The role of Chlamydia trachomatis infection in male infertility. *Fertil Steril*. 2009;91(4 Suppl):1448-50.
20. Lilford et al. [Case-control study of whether subfertility in men is familial](#). *BMJ*. 1994;309:570-3.
21. [van Golde RJ](#), [van der Avoort IA](#), [Tuerlings JH](#), [Kiemeneij LA](#), [Meuleman EJ](#), [Braat DD](#), [Kremer JA](#). Phenotypic characteristics of male subfertility and its familial occurrence. *J Androl* 2004;25:819-23.
22. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998;70:397-411.
23. Tuerlings JH, Kremer JA, et al. Chromosome studies in 1792 males prior to intracytoplasmic sperm injection: the Dutch experience. *Eur J Hum Genet* 1998;6:194- 200.
24. [Vincent MC](#), [Daudin M](#), [De MP](#), [Massat G](#), [Mieusset R](#), [Pontonnier F](#), [Calvas P](#), [Bujan L](#), [Bourrouillout G](#). Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl* 2002;23:18-22.
25. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003;423:825- 37.
26. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Bergen AH van, Nolten WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *New Engl J Med* 1997;336:534-39.
27. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998;70:397-411.
28. Krausz C, Quintana-Murci L, Barboux S et al. A high frequency of Y chromosome deletions in males with nonidiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3606-12.
29. De Braekeleer M, Ferec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod* 1996;2:669-77.

30. Pierik FH, Dohle GR, Muiswinkel JM van, Vreeburg JT, Weber RF. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol* 1999;162:1618-20.
31. Mancini M, Carmignani L, Gazzano G, Sagone P, Gadda F, et al. High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. *Hum Reprod* 2007;22:1042-46.
32. Peng X, Zeng X, Peng S, Deng D, Zhang J. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. *PLoS One* 2009;4:e5591.
33. Negri L, Benaglia R, Fiamengo B, Pizzocaro A, Albani E, Levi Setti PE. Cancer risk in male factor-infertility. *Placenta* 2008;29 Suppl B178-83. Epub 2008 Aug 27:178- 83.
34. Phillips Z, Barraza-Llorens M, Posnett J. Evaluation of the relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Hum Reprod* 2000;15:95-106.
35. Moul JW. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am.* 2007 34(2):109- 17.
36. Pierik FH, Ginneken AM van, Dohle GR, Vreeburg JT, Weber RF. The advantages of standardized evaluation of male infertility. *Int J Androl* 2000;23:340-46.
37. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Hum Reprod Update* 2007;13:209-23.
38. Kumar S, Kumar A, Murarka S. Lifestyle factors in deteriorating male reproductive health. *Indian J Exp Biol* 2009;47:615-24.
39. Zampieri N, Zamboni C, Ottolenghi A, Camoglio FS. The role of lifestyle changing to improve the semen quality in patients with varicocele. *Minerva Urol Nefrol* 2008;60:199-204.
40. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994;61:35-43.
41. Merino G, Lira SC, Martinez-Chequer JC. Effects of cigarette smoking on semen characteristics of a population in Mexico. *Arch Androl* 1998;41:11-15.
42. Gaur DS, Talekar M, Pathak VP. Effect of cigarette smoking on semen quality of infertile men. *Singapore Med J* 2007;48:119-23.
43. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod* 2007;22:188-96.
44. Collodel G, Capitani S, Pammolli A, Giannerini V, Geminiani M, Moretti E. Semen quality of male idiopathic infertile smokers and nonsmokers: an ultrastructural study. *J Androl* 2009;31(2):108-13.
45. Colagar AH, Jorsaraee GA, Marzony ET. Cigarette smoking and the risk of male infertility. *Pak J Biol Sci* 2007;10:3870-74.
46. Hassa H, Yildirim A, Can C, et al. Effect of smoking on semen parameters of men attending an infertility clinic. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33:19-22.
47. Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Cigarette smoking is related to a decrease in semen volume in a population of fertile men. *BJU Int* 2006;97:324-26.
48. Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. [Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team.](#) *Fertil Steril.* 2000 Oct;74(4):725-33.
49. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 2003;79:330-9.
50. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004;81:384-92.
51. Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, McSharry JE, Hellenbrand K, Leo-Summers L. Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. *Fertil Steril* 1990;53:315-22.
52. Knuth UA, Maniera H, Nieschlag E. Anabolic steroids and semen parameters in bodybuilders. *Fertil Steril* 1989;52:1041-47.
53. Torres-Calleja J, Gonzalez-Unzaga M, Celis-Carrillo R, Calzada-Sanchez L, Pedron N. Effect of androgenic anabolic steroids on sperm quality and serum hormone levels in adult male bodybuilders. *Life Sci* 2001;68:1769-74.
54. [Wang C, Cui YG, Wang XH, et al. Transient scrotal hyperthermia and levonorgestrel enhance testosterone-induced spermatogenesis suppression in men through increased germ cell apoptosis](#) *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3292-304.
55. Practice committee of American society for reproductive medicine in collaboration with society for reproductive endocrinology and infertility. Optimizing natural fertility. *Fert Steril* 2008 90 (5 suppl):S1-6.
56. Marmor D. The effects of sulphasalazine on male fertility. *Reprod Toxicol* 1995;9:219-23.
57. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:513-33.
58. Sawyer D, Conner CS, Scalley R. Cimetidine: adverse reactions and acute toxicity. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:188-97.

59. Hayashi T, Yoshida S, Yoshinaga A, Ohno R, Ishii N, Yamada T. [Improvement of oligoasthenozoospermia in epileptic patients on switching anti-epilepsy medication from sodium valproate to phenytoin.](#)
60. Himmelman P M, Reproductive hazards in the workplace: what the practitioner needs to know about chemical exposures. *Obstet Gynecol* 1988;71:921-38.
61. Farhat R, Al-Zidjali F, Alzahrani AS. [Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotropic hypogonadism.](#) *Pituitary* 2009;Oct:17.
62. Foresta C, Bettella A, Spolaore D, Merico M, Rossato M, Ferlin A. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. *Hum Reprod* 2004;19:1431-37.
63. Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;9:9-23.
64. [No authors listed]. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organisation. *Fertil Steril* 1992;57:1289-93.
65. Laven JS, Haans LC, Mali WP, Velde ER te, Wensing CJ, Eimers JM. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril* 1992;58:756-62.
66. Paduch DA, Niedzielski J. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol* 1997;158(3Pt2):1128-32.
67. Evers JL, Collins JA, Clarke J. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD000479.
68. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. Effect of varicolectomy on sperm parameters and pregnancy rates in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol* 1996;155:1636-38.
69. Ficarra V, Cerruto MA, Iguori G, Mazzoni G, Minucci S, Tracia A, Gentile V. Treatment of varicocele in subfertile men: the Cochrane review - a contrary opinion. *Eur Urol* 2006; 49:258-63.
70. Schroeder-Printzen I, Zumbé G, Bispink L, Palm S, Schneider U, Engelmann U, Weidner W. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. *Hum Reprod* 2000;15:2531-35.
71. Tanrikut C, Goldstein M. [Obstructive azoospermia: a microsurgical success story.](#) *Semin Reprod Med* 2009;27:159-64. Epub 2009 Feb 26. Review.
72. Heidenreich A, Altmann P, Engelmann UH. [Microsurgical vasovasostomy versus microsurgical epididymal sperm aspiration/testicular extraction of sperm combined with intracytoplasmic sperm injection. A cost-benefit analysis.](#) *Eur Urol.* 2000;37(5):609-14.
73. Belker AM, Thomas AJ jr., Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study group. *J Urol* 1991;145:505-11.
74. Silber SJ, Grotjan HE. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. *J Androl* 2004;25(6):845-59.
75. Lee R, Li PS, Goldstein M, Tanrikut C, Schattman G, Schlegel PN. A decision analysis of treatments for obstructive azoospermia. *Hum Repr* 2008;23:2043-49.
76. Marmar JL: Modified vasoepididymostomy with simultaneous double needle placement, tubulotomy and tubular invagination. *J Urol* 2000;163:483-86.
77. Kim ED, Winkel E, Orejuela F, Lipshultz LI. Pathological epididymal obstruction unrelated to vasectomy: results with microsurgical reconstruction. *J Urol.* 1998;160(6 Pt 1):2078-80.
78. [Peperstraten A van, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G.](#) Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD002807.
79. Schoot DKE van der, Ramos L, Woldringh GH, Braat DDM, Kremer JAM, Wetzels AMM, Meuleman EJH. Mannen met obstructieve azoöspermie en kinderwens: diagnostiek en chirurgische spermawinning. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2583- 87.
80. Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13:539-49.
81. Vernaev V, Verheyen G, Goossens A, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod* 2006;21:1551-54.
82. Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomerol J, Papp G, Hargreave T, Dohle G; EAU Working Party on Male Infertility. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *Eur Urol* 2004;46:555-58.
83. [Kafetsoulis A, Brackett NL, Ibrahim E, Attia GR, Lynne CM.](#) Current trends in the treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Fertil Steril* 2006;86:781-89.
84. Denil J, Kuczyk MA, Schultheiss D, Jibril S, Kupker W, Fischer R, Jonas U, et al. Use of assisted reproductive techniques for treatment of ejaculatory disorders. *Andrologia* 1996;28 Suppl 1:43-51.
85. [Sønksen J, Ohl DA.](#) Penile vibratory stimulation and electroejaculation in the treatment of ejaculatory dysfunction. *Int J Androl* 2002;25:324-32.

86. Casteren NJ van, Santbrink EJ van, Inzen W van, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril* 2008;90(6):2245-50.
87. Hepatitis and Reproduction Practice Committee of American Society of Reproductive Medicine. *Fert Steril* 2008;90(5 Suppl):S226-35.
88. Bendsdorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000360.
89. [Weert JM](#) van, [Repping S](#), [Voorhis BJ](#) van, [Veen F](#) van der, [Bossuyt PM](#), [Mol BW](#). Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004;82(3):612-20.
90. Rhemrev JP, Lens JW, McDonnell J, Schoemaker J, Vermeiden JP. The postwash total progressively motile sperm cell count is a reliable predictor of total fertilization failure during in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2001;76:884-91.
91. Repping S, Weert JM van, Mol BW, Vries JW de, et al. Use of the total motile sperm count to predict total fertilization failure in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;78:22-28.

Overige relevante richtlijnen

Oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO), NVOG 2004 Guidelines on Male Infertility, EAU 2007
 Guidelines on Ejaculatory Dysfunction, EAU 2004
 Richtlijn diagnostiek en behandeling van erectiele disfunctie, NVU 2001
 Richtlijn onverklaarde subfertiliteit, NVOG 2010
 Richtlijn semenanalyse, NVKC/KLEM, 2010

Colofon

© 2010 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Koepel Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 604e ledenvergadering d.d. 15 september 2010. Deze richtlijn is opgesteld door een werkgroep bestaande uit G.R. Dohle, J. Gianotten, R. van Golde, K. d'Hauwers, J. van Der Laan en E.M.E. Den Breejen.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau 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 eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening 15 september 2010

NVOG
 Postbus 20075
 3502 LB Utrecht
www.nvog.nl

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).