

# Onderzoek en behandeling mannelijke subfertiliteit

E.J.H. Meuleman  
G.R. Dohle

Namens de commissie Andrologie

en  
P.J.M. Kil, voorzitter  
J.H.M. Blom  
S. Horenblas  
W.L.R. Knol  
J.M. Nijman  
G.O.N. Oosterhof  
W.B. Rier  
T.J.M. Schlatmann

Namens de commissie Kwaliteit

Deze richtlijn werd op 30 oktober 1998 in de ledenvergadering  
van de Nederlandse Vereniging voor Urologie vastgesteld.

Nederlandse Vereniging voor Urologie  
Postbus 20061  
3502 LB Utrecht

# Inhoudsopgave

<b>1. INLEIDING</b>	
1.1 Definitie	pag. 3
1.2 Prevalentie	pag. 3
1.3 Prognostische factoren	pag. 3
1.4 De rol van de uroloog	pag. 3
<b>2. DIAGNOSTIEK</b>	
2.1 Inleiding	pag. 4
2.2 Anamnese	pag. 4
2.3 Lichamelijk onderzoek	pag. 5
2.3.1 Algemeen	pag. 5
2.3.2 Specifiek/genitalia	pag. 5
2.4 Semenanalyse	pag. 5
2.5 Hormonaal onderzoek	pag. 5
2.5.1. Hypergonadotroop hypogonadise (hoog FSH/LH)	pag. 6
2.5.2 Hypogonadotroop hypogonadise (laag FSH/LH)	pag. 6
2.6 Microbiologisch onderzoek	pag. 6
2.7 Genetisch onderzoek	pag. 6
2.8 Echografisch onderzoek	pag. 7
2.9 Testisbiopsie	pag. 7
<b>3. BEHANDELING</b>	
3.1 Counseling	pag. 8
3.2 Medicamenteuze (hormonale) behandelingen	pag. 8
3.3 Chirurgische toepassingen	pag. 8
3.3.1 De varicocèle	pag. 8
3.3.2 Microchirurgie / vaso-epididymostomie	pag. 8
3.3.3 Vaso-vasostomie	pag. 9
3.3.4 Microscopische Epididymale Sperma Aspiratie (MESA)	pag. 9
3.3.4 Trans-urethrale incisie van ductus ejaculatorius / mediane prostaatcyste	pag. 9
<b>4. SEKSUELE DYSFUNCTIE</b>	
4.1 Ejaculatiestoornissen	pag. 9
<b>5. GEASSISTEERDE VOORTPLANTING (ART)</b>	pag. 10
5.1 IUI	pag. 10
5.2 IVF	pag. 10
5.3 ICSI	pag. 11
<b>6. CONCLUSIE</b>	pag. 11
<b>7. REFERENTIES</b>	pag. 12

## 1.1 Definitie

"Infertility is the inability of a sexually active, non-contracepting couple to achieve pregnancy in one year" (WHO, 1995,1)

We spreken van infertiliteit - of liever subfertiliteit - wanneer een zwangerschap gedurende meer dan 12 maanden bij onbeschermd, op conceptie gerichte coïtus, uitblijft. Als de kinderwens korter dan een jaar bestaat, wordt gesproken van 'uitblijven van zwangerschap'. Van primaire subfertiliteit bij de man is sprake wanneer hij nog nooit een zwangerschap tot stand heeft gebracht, van secundaire wanneer dat wel het geval is. In het algemeen hebben mannen met een secundaire subfertiliteit een betere prognose en zijn genetische afwijkingen of ernstige stoornissen in de spermatogenese onwaarschijnlijker. Een bezwaar tegen de term infertiliteit is dat de conditie die bedoeld wordt in feite subfertiliteit is, omdat de man eventueel wel vruchtbaar zou kunnen zijn met een andere partner.

## 1.2 Prevalentie

Ongeveer 25% van de Nederlandse paren zoekt op enig moment tijdens de reproductieve leeftijd een huisarts op met de klacht geen kinderen (meer) te kunnen krijgen. Ongeveer 15% wordt doorverwezen naar een specialist. Onvervulde kinderwens die korter bestaat dan 1 jaar, is bij 5% van de paren reden van verwijzing omdat er klachten bestaan die verder wachten zinloos maken (amenorrhoe, azoöspermie) of ongeduld. De life-time incidentie van subfertiliteit bedraagt 10% van de paren. Uiteindelijk blijven minder dan 5% van de paren ongewenst kinderloos (2).

## 1.3 Prognostische factoren

- Duur van de infertiliteit.
- Primaire of secundaire infertiliteit.
- Resultaat semenanalyse.
- Leeftijd en fertiliteitsstatus van de vrouw.

De oorzaak van ongewenste kinderloosheid ligt globaal in 1/3 van de gevallen bij de vrouw, in 1/3 van de gevallen bij de man en in 1/3 bij beiden. Paren stellen tegenwoordig het krijgen van kinderen vaak uit en hebben daardoor een kortere periode voor het krijgen van kinderen. Daarnaast zijn de mogelijkheden om met technische middelen het tot stand komen van zwangerschap te bevorderen (geassisteerde voortplanting) sterk toegenomen; deze mogelijkhe-

den krijgen ruime aandacht in de media. Het succes van geassisteerde voortplanting (Assisted Reproductive Technique, ART) bij mannelijke subfertiliteit heeft als gevolg dat onderzoek naar behandelbare oorzaken en de pathofysiologie van mannelijke vruchtbaarheid wordt overgeslagen. Bovendien zijn de risico's voor het nageslacht bij toepassing van met name ICSI (Intracytoplasmatische Sperma Injectie) (nog) onbekend (3).

## 1.4 De rol van de uroloog

Het belang van diagnostiek van de mannelijke infertiliteit ligt in het verrichten van goed onderzoek van de subfertiele man, op zoek naar oorzaken die het probleem verklaren en soms behandelbaar zijn. Als urogenitaal specialist is de uroloog bij uitstek degene die de man met een vruchtbaarheidsprobleem moet onderzoeken op afwijkingen. Dit geldt voor iedere man met een verminderde semenkwaliteit. Het stellen van de diagnose is belangrijk voor het starten van de juiste behandeling en kan ook voorkomen dat het paar te snel richting geassisteerde voortplanting wordt gestuurd, terwijl een oorzakelijke behandeling wordt overgeslagen. Ook waarden veel verminderd vruchtbare mannen het om goed te worden nagekeken en niet slechts beoordeeld te worden op grond van de sperma uitslag(4).

# Diagnostiek

## 2.1 Inleiding

De diagnostiek van fertiliteitsstoornissen bij de man dient gericht te zijn op een aantal regelmatig voorkomende afwijkingen, zoals de varicocele, testiculaire en epididymale afwijkingen, obstructies van de tractus genitalis en vesicula seminalis afwijkingen, en dient zich niet te beperken tot het ejaculaatonderzoek. Gelijktijdig onderzoek van de partner verdient de voorkeur, ook als er afwijkingen bij de man zijn geconstateerd. Tabel 1 geeft een overzicht van de oorzaken van subfertiliteit van de man.

Tabel 1

### Oorzaken van subfertiliteit bij de man

#### Testiculaire insufficiëntie

- Cryptorchisme
- (Virale) Orchitis
- Torsio testis
- Cytotoxische therapie (chemotherapie)
- Radiotherapie
- Genetische oorzaken (Klinefelter, Y-deleties)

#### Endocriene stoornissen

- Syndroom van Kallmann
- Syndroom van Prader-Willy
- hypofysaire aandoeningen (adenoom, infectie)

#### Obstructies van de tractus genitalis

- Congenitale afwezigheid van het vas deferens/epididymis
- Müllerse prostaatscysten
- Epididymis obstructies (infecties, aangeboren)
- Na chirurgie van lies of scrotum

- Sperma-antilichamen

- Geneesmiddelen, milieu, stress, ziekte

- Varicocele

- Seksuele problemen/ejaculatiestoornissen

- Idiopatisch

Naar RS Swerdloff et.al. (5).

## 2.2 Anamnese

Bij de anamnese is het met het oog op de intercollegiale communicatie van belang om ook de naam en de geboorte datum van de vrouwelijke partner te noteren. Bovendien verdient het aanbeveling een globale gynaecologische anamnese af te nemen en een basale temperatuur curve

(BTC) te laten noteren, ofschoon een cyclus tussen 25 en 35 dagen vrijwel altijd ovulatoir is.

Tabel 2 geeft een overzicht van etiologische factoren die bij anamnese nagevraagd dienen te worden. Ook een zorgvuldig afgenomen seksuele anamnese hoort hierbij: seksuele problemen komen voor bij circa 5 procent van de onvruchtbare paren. Tot slot dient aandacht te worden besteed aan medicijngebruik (b.v. anabole steroïden) en alcohol- en druggebruik.

Tabel 2

### Anamnese bij mannelijke fertiliteitsproblemen

- Infertiliteitsduur
- Primaire- of secundaire subfertiliteit
- Etiologische factoren en medische voorgeschiedenis:
  - Cryptorchisme/maldescensus testis (leeftijd behandeling)
  - Operaties: scrotum, liesgebied, pelvis, retro-peritoneum
  - Urogenitale infecties, venerische ziektes, TBC
  - Urologische pathologie en behandelingen
  - Trauma, torsio testis
  - Parotitis epidemica (tijdens of na puberteit)
  - Acute pijn in scrotum, al of niet met koorts
  - Toxische invloeden (straling, chemicaliën)
  - Warme zitbaden, sauna, intensieve sportbeoefening
  - Puberteitsontwikkeling (leeftijd), gynaecomastie
  - Diabetes Mellitus, schildklierpathologie, nierziekten.
- Familie-anamnese:
  - Infertiliteit
  - Congenitale afwijkingen
  - Habituele spontane abortus
  - Gehandicapte of overleden kinderen.
- Beroep:
  - Beroepsmatige blootstelling aan chemicaliën of straling.
- Seksuele anamnese:
  - Coitusfrequentie, al of niet gericht op vruchtbare periode
  - Erectiestoornissen
  - Ejaculatiestoornissen
  - Libidostoornissen.

- Algemene + tractus anamnese, medische voorgeschiedenis (o.a. reuk, visusstoornissen, chronische ziektes)

- Roken, geneesmiddelen, alcohol, drugs (anabolica)

### 2.3 Lichamelijk onderzoek

#### 2.3.1 Algemeen

- Lichaamsbouw, gynaecomastie, beharingspatroon, lengte, gewicht
- onderzoek van de regio inguinalis (hernia, litteken, lymfadenopathie).

#### 2.3.2 Specifiek/Genitalia

Onderzoek in liggende en staande houding:

- Penis: epispadie/ hypospadie
- Testes: volume  
consistentie  
ligging
- Epididymis: zwelling, defecten, induratie, cystes
- Vas deferens: afwezig?, structurele afwijkingen.
- Funiculus spermaticus: varicocèle (staand onderzoeken, Valsalva manoeuvre, Doppler-onderzoek).
- Prostaat en vesicula seminalis (pijn, zwelling, noduli).

### 2.4 Semenanalyse

De semenanalyse vormt het uitgangspunt voor eventueel verder Andrologisch onderzoek. Bij een "normale" semenanalyse wordt geen verder onderzoek verricht, tenzij er uit de anamnese mannelijke seksuele problemen aan het licht zijn gekomen.

Tot nog toe was semenanalyse een weinig gestandaardiseerd onderzoek, met grote inter- en intra observer variabiliteit. Om aan deze grote verschillen in de bepaling van hetzelfde spermamonster een eind te maken, is onder auspiciën van de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) een standaardwerk uitgebracht dat als leidraad moet dienen bij de evaluatie van het subfertiele paar (6). Aangezien nog steeds belangrijke beslissingen over de toe te passen behandeling worden gemaakt op de uitkomsten van het spermaonderzoek, is een standaardisatie van het volledige onderzoek zeer gewenst.

Tabel 3:

### Overzicht van de normaalwaarde van het semen onderzoek volgens de WHO criteria van 1992

<b>Volume</b>	2.0 ml of meer
<b>pH</b>	7.2 - 8.0
<b>Sperma concentration</b>	20 x 10 <sup>6</sup> spermatozoa/ml of meer
<b>Totaal aantal zaadcellen</b>	40 x 10 <sup>6</sup> spermatozoa per ejaculaat of meer
<b>Motiliteit</b>	50% spermatozoa of meer met progressieve beweeglijkheid of 25% spermatozoa of meer met snelle beweeglijkheid binnen 60 minuten na ejaculatie
<b>Morfologie</b>	14% of meer normale vormen (*)
<b>Leucocyten</b>	minder dan 1 x 10 <sup>6</sup> /ml
<b>Immunobead test</b>	minder dan 20% spermatozoa met adherente partikels
<b>MAR test</b>	minder dan 10% spermatozoa met adherente partikels.

\* criteria volgens Kruger en Menkfeld

Aantal semenanalyses: bij normale (WHO-criteria) uitslagen volstaat 1 onderzoek. Pas bij afwijkingen in de semenanalyse van minimaal 2 onderzoeken volgt nader andrologisch onderzoek. Het sperma onderzoek vindt bij voorkeur plaats binnen 2 uur na productie. Bij afwijkingen in het ejaculaat is het van belang eerst naar mogelijke verklaringen te zoeken zoals recente ziekte- koortsperiode, artefacten met de opvang (abstinentie periode, verkeerd potje of te warm of te koud) en wordt de semenanalyse herhaald. Bij ziektes moet men zich realiseren dat de duur van de spermatogenese inclusief zaadceltransport circa drie maanden is en dat tenminste deze periode moet worden gewacht voordat het onderzoek wordt herhaald.

In de dagelijkse praktijk is het van belang om een onderscheid te maken tussen oligozoöpermie (<20 miljoen zaadcellen/ml), astenozoöpermie (< 50% motiele zaadcellen) en teratozoöpermie (< 30% normale vormen). Vaak komen deze 3 afwijkingen gezamenlijk voor als het OAT-syndroom. In geval van een extreme OAT (< 1 miljoen zaadcellen per ml) is er net als

bij azoöspermie een verhoogde incidentie van obstructies van de tractus genitalis en genetische afwijkingen.

### 2.5 Hormonaal onderzoek

De prevalentie van endocriene afwijkingen bij subfertiele mannen is hoger dan in de algemene populatie maar toch nog zeer laag. Hormonale screening kan beperkt blijven tot het bepalen van het FSH, LH en testosteron. Bij mannen met een azoöspermie of extreme OAT is het van belang onderscheid te maken tussen een obstructieve en niet-obstructieve oorzaak. Een criterium met een redelijke voorspellende waarde met betrekking tot obstructie is: een normaal FSH met bilateraal een normaal testisvolume. Echter, 29% van de mannen met normaal FSH heeft toch een gestoorde spermatogenese. Inhibine-B lijkt een betere voorspellende waarde te hebben.

#### 2.5.1 Hypergonadotroop hypogonadisme (hoog FSH/LH).

Primaire testiculaire ontwikkelingsstoornis. Hierbij is de productie van gonadotrofinen verhoogd. Een geïsoleerde stoornis van de spermatogenese is meestal niet het gevolg van een endocriene afwijking.

##### Oorzaken:

- *aangeboren*: Syndroom van Klinefelter (soms gepaard gaande met gynaecomastie), anorchie, enzymdefecten in androgeen synthese
- *verworven*: na orchitis, torsio testis, castratie, cytostatica, alcoholisme.

#### 2.5.2 Hypogonadotroop Hypogonadisme (laag FSH/LH)

Hierbij zijn de gonadotrofinen verlaagd, al dan niet als uiting van een meer algemene aandoening van hypofyse of hypothalamus. Oorzaken:

- *aangeboren*: geïsoleerde uitval van FSH en LH (syndroom van Kallmann, gepaard gaande met anosmie), geïsoleerde LH-uitval (fertiele eunuch), idiopathisch hypopituitarisme, verlate puberteit
- *verworven*: meestal als uiting van een meer omvattende aandoening in hypofyse of hypothalamus, of iatrogeen (GnRH-agonisten en anti-androgenen).

Bij verdenking op een hypogonadotroop hypogonadisme dient onderzoek te worden verricht met behulp van MRI of CT-scan.

### 2.6 Microbiologisch onderzoek

De indicatie voor het verrichten van bacteriologisch onderzoek wordt bepaald door de

aanwezigheid van urine-afwijkingen, urineweg-infecties, "male accessory gland infections" (MAGI) en seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA). Over de klinische betekenis van het voorkomen van witte bloedcellen in het ejaculaat bestaat nog veel onduidelijkheid. In combinatie met een laag volume van het semen past dit bij een (partiële) obstructie van de ductus ejaculatorius door een (chronische) infectie van de prostaat of vesicula seminalis. Genitale infecties kunnen aanleiding zijn voor de productie van vrije zuurstof radicalen die spermatotoxisch zijn. Gonorrhoe en chlamidia trachomatis kunnen obstructies van de tractus genitalis veroorzaken (7).

### 2.7 Genetisch onderzoek

Genetische afwijkingen worden frequent gevonden bij mannen met een extreme OAT en bij azoöspermie: bekendste voorbeeld is het Klinefelter's syndroom (47 XXY), dat bij circa 10 procent van de mannen met azoöspermie wordt aangetroffen. Het syndroom wordt gekenmerkt door gynaecomastie en hypergonadotroop hypogonadisme. Soms wordt een eunuchoïde lichaamsbouw gevonden, soms komen psychiatrische stoornissen voor. Beide testikels vertonen een tubulaire sclerose. Circa 60 procent van de patiënten ontwikkelt een laag testosteron en behoeft op termijn hormonale suppletie. Tevens worden bij mannen met extreem slecht sperma ook frequent chromosomale translocaties en deleties gevonden, die soms familiair zijn en aanleiding kunnen geven tot habituele abortus en multiple congenitale malformaties bij het nageslacht (8).

Het wordt steeds duidelijker dat veel andrologische fertilitiestoornissen, die vroeger als idiopathische subfertiliteit werden uitgeboekt, genetisch van aard zijn. Een aantal daarvan is vast te stellen met behulp van een grondige familie anamnese en genetisch onderzoek. Niet alleen kan hierdoor een diagnose gesteld worden, maar ook is een gericht erfelijkheidsadvies mogelijk. Dit is extra belangrijk nu zwangerschappen door middel van ICSI tot stand gebracht kunnen worden bij tot dusver onbehandelbare fertilitiestoornissen. Hierbij doet zich immers de vraag voor of de fertilitiestoornis en de daarmee eventueel samenhangende afwijkingen worden over dragen op het nageslacht.

Momenteel wordt in de Nederlandse IVF-klinieken bij de toepassing van ICSI altijd een karyotype bepaald bij een extreme OAT (< 1 miljoen zaadcellen per ml) wanneer het echtpaar dat wenst. Tevens kan bij azoöspermie of ernstige

OAT, wanneer het cytogenetisch onderzoek normaal is, voorafgaand aan ICSI, moleculair genetisch onderzoek naar deleties op het Y-chromosoom van RNA-bindende eiwitten (DAZ, RBM en SPGY, 9) verricht worden. De prevalentie van Y-deleties is relatief hoog (circa 5%) in deze groep patiënten. Het aantreffen van een Y-deletie betekent dat een eventuele zoon een zeer hoge kans heeft op dezelfde Y-deletie en dus onvruchtbaarheid. Bij een behandeling met ICSI met chirurgisch verkregen zaad (waarop thans een moratorium rust) op basis van een congenitale bilaterale afwezigheid van het vas deferens (CBAVD) wordt bij man én vrouw onderzoek naar mutaties in het cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gen verricht (10). Dit is een gen dat behalve cystische fibrose ook CBAVD kan veroorzaken. 85% van de mannen met CBAVD heeft 1 of 2 CFTR-gen mutaties, terwijl dragerschap van 1 mutatie voorkomt bij 1 op de 30 Nederlanders. Als ook de partner een CFTR-mutatie heeft bestaat er, afhankelijk van de betrokken mutaties een kans van 25% op een kind met CF of CBAVD. Verwijzing naar een klinisch geneticus is dan zinvol.

## 2.8 Echografisch onderzoek

Lichamelijk onderzoek heeft een lagere sensitiviteit dan echografisch onderzoek voor het aantonen van intra-scrotale afwijkingen. Routinematig echografisch onderzoek van het scrotum laat bij circa 30% van de subfertiele mannen een varicocele zien. Bij ongeveer 1% van de subfertiele mannen wordt een testistumor echografisch gevonden. Ook testiculaire micro-lithiasis, een potentieel pre-maligne aandoening, kan worden gevonden bij circa 5% van de subfertiele mannen, met name bij een indalingsstoornis van de testis. Vooral bij palpatoir consistentieverschil van de testes is een echografisch onderzoek van het scrotum geïndiceerd om een maligniteit uit te sluiten. Bij mannen met een laag ejaculaat volume (<1,5 ml) is een Trans- Rectaal UltraSonografisch (TRUS,13) onderzoek geïndiceerd, om obstructie ter hoogte van de ductus ejaculatorius uit te sluiten, zoals bij een midline prostaatcyste of een situatie na prostatitis.

## 2.9 Testisbiopsie

De indicaties voor het verrichten van een testisbiopsie is een azoöspermie of extreme OAT met een normaal testisvolume en een normaal FSH. Doel van de testisbiopsie is te differentiëren tussen testiculaire insufficiëntie en een obstructie van de tractus genitalis.

Afwijkingen die gevonden kunnen worden bij de beoordeling van de testisbiopsie zijn:

- het ontbreken van tubuli seminiferi (tubulaire sclerose)
- aanwezigheid van alleen sertolicellen ("sertoli cell only syndroom")
- maturatie arrest: een incomplete spermatogenese, b.v. tot maximaal spermatocyten stadium aanwezig, maar er is een sterke afname van het aantal delende spermatogonia (12).

Naast afwijkingen in de spermatogenese kunnen ook afwijkingen aan het interstitium worden gevonden, waar de testosteron producerende leydigcellen zich bevinden. Soms worden testistumoren gevonden of carcinoma in situ van de testis, met name bij cryptorchisme.



# Behandeling

Met behulp van zorgvuldig andrologisch- en genetisch onderzoek zal bij 70% van de mannen met OAT of azoöspermie een diagnose worden gesteld. Bij ongeveer 30% is er een behandelbare aandoening of kan met gerichte adviezen de spermakwaliteit worden verbeterd.

Soms worden geen afwijkende bevindingen gevonden of alleen “afwijkingen” die ook frequent voorkomen bij vruchtbare mannen met normaal semen.

## 3.1 Counseling

Soms zijn “life-style” gewoontes de oorzaak van de slechte spermakwaliteit: overmatig alcohol gebruik, anabole steroïden, intensieve sportbeoefening (marathon training, intensieve krachtsport training), scrotale temperatuursverhoging door isolerend ondergoed, sauna-bezoek, warme zitbaden of beroepsmatige blootstelling aan warmtebronnen. Een groot aantal geneesmiddelen kan invloed hebben op de spermatogenese: bekende voorbeelden zijn Salazopyrine, Indomethacine, Ranitidine, Cimetididne, Nitrofurantoin, Spironolactone, Allopurinol, Azathioprine, Ciclosporine en diverse hormoonpreparaten.

Ook chronische stress (bijvoorbeeld over het uitblijven van de zwangerschap) lijkt van invloed te zijn op de spermakwaliteit, een gerichte medicamenteuze behandeling hiervoor ontbreekt nog.

## 3.2 Medicamenteuze (hormonale) behandelingen

Er bestaan geen studies die aantonen dat hormonale therapie, zoals HMG/HCG, androgenen, anti-oestrogenen (Clomifeen en Tamoxifeen), prolactine remmers (Bromocriptine) en steroïden een significant betere zwangerschapskansen gaven dan een placebo bij mannen met een idiopatische OAT (13). Sommige primair endocrinologische afwijkingen zijn wel beïnvloedbaar met medicamenten:

- bij ernstig androgeen tekort vindt substitutie met testosteron of een van zijn derivaten, bijvoorbeeld Sustanon® 250 i.m./ 3-4 weken, of oraal testosteron decanoaat (Andriol®), 2 á 3 d.d. 40-80 mg plaats. Substitutie boven fysiologische waarden heeft een negatief effect op de spermatogenese.
- bij hypogonadotroop hypogonadisme: Pulsatiel GnRH, i.v. of sc., beginnend met 5, zo nodig 10 of 20 mg per 90 minuten. Indien onvoldoende response: 1500 IE HCG en 150 IE HMG (FSH) tweemaal per week i.m.
- bij hyperprolactinaemie: Dopamine agonisten. Middelen naar keuze en dosering op geleide van prolactinespiegel, b.v. Bromocriptine (Parlodel®, Norprolac®)

- hoge doseringen corticosteroïden bij auto-antistoffen tegen zaadcellen: niet toepassen i.v.m. ernstige bijwerkingen.

## 3.3 Chirurgische behandelingen

### 3.3.1 De varicocèle

De behandeling van een varicocèle is een controversieel onderwerp in de klinische Andrologie. De controversie berust niet alleen op het belang van de behandeling van de varicocèle, maar ook op de betekenis van de varicocèle als oorzaak van semenafwijkingen. Er is een aanzienlijk hoeveelheid literatuur zonder dat randomisatie heeft plaats gevonden, die “aantoont” dat een varicocèle de oorzaak is van de subfertiliteit (14). Een recent prospectief gerandomiseerd onderzoek liet geen verschil zien in zwangerschapsresultaten tussen behandeling en counseling (15). Kleinere onderzoeken en niet-gepubliceerde studies lieten wel een verschil zien ten gunste van de varicocèle behandeling. Behandeling van een varicocèle kan bestaan uit een embolisatie of verschillende chirurgische technieken, afhankelijk van de expertise van het centrum. Chirurgische of radiologische behandeling van de varicocèle leidt bij 44% van de mannen tot een significante verbetering van de semenkwaliteit.

### 3.3.2 Microchirurgie/ vaso-epididymostomie

Alleen voor de uroloog met microchirurgische vaardigheid. Gezien het zelfs in goede handen lage zwangerschapspercentage (20%-30%) is het goed om een vaso-epididymostomie steeds te combineren met een Microscopische Epididymale Sperma Aspiratie (MESA,16) en het verkregen zaad in te vriezen (Cryopreservatie). In dit kader moet vermeld worden, dat er momenteel in Nederland een moratorium rust op ICSI met gebruikmaking van chirurgisch verkregen zaad.

*Indicaties:* congenitale- en verworven obstructies ter hoogte van de epididymis. Intacte intratesticulaire spermatogenese (testis biopsie).



### 3.3.3 Vaso-vasostomie

Er zijn twee methoden: macroscopisch en microscopisch, waarbij de laatste een voordeel geeft met betrekking tot het zwangerschapspercentage. Indicaties: status na vasectomie en (iatrogene) beschadiging van de zaadleiters. Op grond van een onder de Nederlandse urologen gehouden enquête wordt geschat dat jaarlijks tussen de 30.000 en 40.000 mannen zich laten steriliseren. Gegevens van het landelijk netwerk van huisartsen peilstations wijzen erop dat in de periode van 1972-1991 tenminste 701.500 vasectomieën zijn verricht. Op grond van deze gegevens schat men dat circa 10% van de Nederlandse mannen gesteriliseerd is. Ongeveer 2-3% opteert voor een hersteloperatie (vasovasostomie), hetgeen neerkomt op 600 - 800 hersteloperaties per jaar. De zwangerschapskans is omgekeerd evenredig met het obstructie interval en wordt minder dan 50% na 8 jaar. Tevens heeft het ontstaan van sperma-antistoffen, spermakwaliteit en leeftijd van de partner een belangrijke prognostische rol.

Bij ongeveer 20% van de geopereerde mannen loopt binnen 1 jaar de spermakwaliteit weer terug tot azoöspermie of extreme oligozoöspermie. Een slechte semenkwaliteit en auto-antistoffen verhinderen vaak een spontane

zwangerschap, zodat geassisteerde voortplanting aangewezen is (17).

### 3.3.4 Microscopische Epididymale Sperma Aspiratie (MESA)

MESA in combinatie met ICSI is geïndiceerd wanneer geen reconstructie (vasovaso-, vaso-epididymostomie) gerealiseerd kan worden, zoals bij CBAVD en na mislukte microchirurgie (18). Een alternatief is de percutane aspiratie van zaadcellen uit het caput epididymis (PESA). Indien er bij de MESA/PESA geen zaadcellen verkregen worden kan een testisbiopsie worden verricht met testiculaire sperma extractie (TESE,19) voor ICSI.

### 3.3.4 Trans-urethrale incisie van ductus ejaculatorius/ mediane prostaatcyste

Distale obstructies van de tractus genitalis worden vaak veroorzaakt door infectieuze processen in de urethra en de accessoire geslachtsklieren of door een Müllerse cyste in de midline van de prostaat. Behandeling van de obstructie kan bestaan uit het incideren van de cyste of het endoscopisch openen van de ductus ejaculatorius (20). Ondanks dat deze ingreep wel kan leiden tot een volume verbetering van het semen, neemt de spermaconcentratie niet duidelijk toe en blijven spontane zwangerschappen vaak uit.

Voor behandeling van seksuele dysfunctie: Zie "richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van erectiestoornissen." (No. 3)

### 4.1 Ejaculatiestoornissen

Retrograde ejaculatie en anejaculatie worden gevonden bij neurologische stoornissen, waarbij de blaashals tijdens de emissie niet goed afsluit of de zaadlozingsreflex ontbreekt. Blaashalschirurgie en medicijngebruik kan leiden tot een incompetentie van de interne blaassfincter. Het orgasme is meestal normaal aanwezig. Bekende oorzaken van retrograde ejaculatie zijn multiple sclerose, diabetes mellitus, spina bifida, prostaatoperaties, blaashalsoperaties, sympathectomie, retroperitoneale operaties, zoals lymfeklierdissecties voor testistumoren en het gebruik van sommige psychofarmaca. Regelmatig wordt geen oorzaak gevonden voor de retrograde ejaculatie. De diagnose wordt gesteld op de anamnese en het microscopisch onderzoek van het urinesediment na een orgasme. Verdenking op retrograde ejaculatie be-

staat ook indien er een klein volume ejaculaat bestaat (partiële retrograde ejaculatie).

De behandeling van ejaculatiestoornissen is in principe gericht op het opheffen van de oorzaak. Dit is mogelijk bij de iatrogene oorzaken, zoals het gebruik van antidepressiva, namelijk door het medicijngebruik te staken, de dosis te verlagen of de medicatie te vervangen door middelen zonder deze bijwerking. Psychotherapie is het terrein van de seksuoloog, maar is weinig succesvol wanneer bij primaire anejaculatie kinderwens bestaat.

Urine is een slecht milieu voor zaadcellen: de zuurgraad van urine varieert van 5.0 tot 6,5 en is slechts bij uitzondering alkalisch. Verder is de osmolariteit van urine laag en treedt osmotische schade op van de zaadcellen. Bij onderzoek van de urine na retrograde ejaculatie worden meestal alleen niet-motiele zaadcellen gevonden met veel afwijkende vormen. De opbrengst van het semenmonster is te verbeteren door de pH van de urine te verhogen met behulp van natrium bicarbonaat of de blaas te installeren met een

## Seksuele dysfunctie

## 4.

zaadcelvriendelijk medium via catheterisatie, b.v. Ham's oplossing 50cc. Vervolgens wekt de patiënt een zaadlozing op en plast hij uit. De blaasinhoud wordt bewerkt voor intra-uteriene inseminatie. Bij patiënten met diabetes mellitus en na een retroperitoneale lymfklierdissectie zijn goede therapeutische resultaten beschreven met imipramine (imipramine week 1: 25 mg, vespere) week 2: 50 mg vespere, week 3,4,5,6: 75 mg vespere. In week 5 en 6 resultaat beoordelen, indien geen resultaat medicatie stoppen. Bij patiënten met een hoog gelokaliseerde traumatische dwarslaesie (intacte sacrale reflexboog) is het mogelijk een ejaculatie op te wekken door mechanische stimulatie van de glans penis. In de literatuur zijn goede resultaten beschreven van vibro-ejaculatie (24). Hierbij wordt de penis op een vibrator gelegd of wordt deze rondom de penis bevestigd; na een stimulatie duur van 3-12 min treedt ejaculatie op. Deze behandeling kan poliklinisch, maar liever thuis uitgevoerd worden en kan zonodig meerdere malen worden herhaald,

eventueel in combinatie met intracavernosale erectie ondersteunende behandeling en zelfinseminatie rondom het moment van ovulatie. Zaadlozingen zijn dankzij vibratie of electro-ejaculatie technieken op te wekken bij ruim 90% van de dwarslaesie patiënten. De sperma kwaliteit is meestal slecht: veel niet-motiele zaadcellen worden gevonden naast meerdere abnormale vormen. Dit verklaart de tot nu toe teleurstellende resultaten van geassisteerde voortplantingstechnieken, zoals intra-uteriene inseminatie bij dwarslaesie patiënten. De komst van ICSI zal hierin verandering brengen. Bij intacte anatomie bij patiënten met zowel psychogene als organische ejaculatiestoornissen is een beproefde methode voor semenwinning de transrectale elektro-ejaculatie (EE). Bij deze patiënten dient de procedure in narcose te worden uitgevoerd in verband met pijn bij een intact zenuwstelsel. Electro-ejaculatie kan aanleiding geven tot bloeddrukstijging door autonome dysregulatie en moet daarom altijd in het ziekenhuis plaats vinden. (21)

## 5. Geassisteerde voortplanting (ART)

ART neemt een belangrijke plaats in de behandeling van ernstige mannelijke subfertiliteit. Er zijn drie typen ART:

- Intra-Uteriene Inseminatie (IUI)
- In Vitro Fertilisatie (IVF)
- Intra-Cytoplasmatische Sperma Injectie (ICSI).

### 5.1 IUI

Het doel van IUI is om de kans op bevruchting te vergroten door geconcentreerd en bewerkt sperma in nauw contact te brengen met de eicel. Bij IUI wordt sperma ten tijde van de ovulatie in de baarmoeder gebracht. "Opwerken" van sperma betekent het scheiden van de zaadcellen van de seminaalvloeistof, die onder andere prostaglandine's bevat en die baarmoedercontracties kan veroorzaken. Door het semen te centrifugeren in een medium of de zaadcellen te laten opzwellen in een medium wordt een geconcentreerde hoeveelheid zaadcellen verkregen met goede motiliteit, geschikt voor inseminatie. Voor een kansrijke IUI zijn na opwerken tenminste één miljoen goed bewegende zaadcellen noodzakelijk. IUI is vooral geschikt als behandeling van oligozoöpermie, waarbij een vrouwelijke factor niet kan worden aangetoond. Gebleken is dat een 'milde ovariële stimulatie' de kans op zwangerschap verbetert. Gebruikelijk is om 3 - 6 IUI cycli aan te bieden alvorens tot IVF over te gaan.

### 5.2 IVF

In November 1997 publiceerde de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie nieuwe richtlijnen voor IVF. Eén van de indicaties is: mannelijke subfertiliteit met een duur van tenminste 3 jaar. Ofschoon er geen wetenschappelijk bewijs is dat IVF op deze indicatie, vergeleken met afwachten, de zwangerschapskans verbetert is het in de praktijk zo dat onvruchtbare paren en hun arts de toepassing van IVF na 3 jaar wachten, als meer dan gerechtvaardigd beschouwen.

*De indicaties voor IVF zijn:*

- minstens 3 jaar infertiliteit
- minstens 1 miljoen motiele zaadcellen in het totale ejaculaat
- na mislukte IUI
- tuba pathologie.

*Prognostisch factoren zijn:*

- de leeftijd van de vrouw
- de duur van onvruchtbaarheid

- primaire of secundaire mannelijke onvruchtbaarheid
- de IVF succesratio van het centrum.

Verschillende punten zijn opvallend. Ten eerste is er een groot verschil in de succesratio's van de verschillende Nederlandse IVF-centra. (8-28%) In het licht van de belangrijke vraag 'hoe groot moet het verschil tussen de spontane- en IVF-zwangerschapskans zijn' om een relatief gecompliceerde en kostbare behandeling als IVF te rechtvaardigen is het duidelijk dat een verschil van 10 - 20% niet verkregen kan worden in centra met een succesratio van slechts 10% in de eerste IVF cyclus. Ten tweede is duidelijk dat het verschil tussen de spontane- en IVF-zwangerschapskans ten voordele van IVF toeneemt met het stijgen van de leeftijd van de vrouw, met de kanttekening dat de kans boven de leeftijd van 40 jaar dermate klein is geworden dat de voordelen van IVF niet opwegen tegen de medische risico's en de kosten. In de toekomst zal het mogelijk zijn om deze arbitraire leeftijds-grens te individualiseren. Tenslotte is duidelijk dat de prognose voor wat betreft zwangerschap veel beter is voor secundaire -versus primaire-subfertiliteit.

Meer dan ooit is het een uitdaging voor de andrologisch geïnteresseerde uroloog om het subfertiele paar door het labirint van de voortplantingsgeneeskunde te leiden en open oog te hebben voor behandelbare oorzaken van subfertiliteit en de prognose voor de verschil-

### 5.3 ICSI

Met de komst van ICSI als behandeling van extreme oligozoöpermie in 1993 ontstond een behandelingsoptie voorheen onbehandelbare mannelijke infertilititeit (23). Bij ICSI wordt een morfologisch normale zaadcel direct in de eicel geïnjecteerd. De aanwezigheid van slechts enkele normale zaadcellen is dus voldoende voor een fertilisatie. De bevruchtungskans is hoger dan bij IVF, de zwangerschapskans is echter vergelijkbaar, circa 20% doorgaande zwangerschappen per behandelingscyclus. In de praktijk blijkt dat ongeveer 1 op de 3 paren met IVF of ICSI een zwangerschap bereikt na een of meerdere pogingen.

#### *De indicaties voor ICSI zijn:*

- extreme oligozoöpermie (< 1 miljoen motiele zaadcellen per ejaculaat)
- Total Fertilisation Failure bij IVF
- in combinatie met chirurgisch verkregen zaadcellen bij azoöpermie (MESA/ICSI of TESE/ICSI).

Voor deze laatste indicatie bestaat in Nederland een behandelingsmoratorium van de NVOG, in verband met onbekende genetische risico's, verbonden aan het gebruik van onrijpe of oude zaadcellen. Tevens is de kans op genetische afwijkingen bij azoöpermie duidelijk toegenomen.

## Conclusie

lende behandelingen te definiëren. Het is daarbij zaak te functioneren in het kader van een multidisciplinair team, verder bestaande uit een gynaecoloog, embryoloog, endocrinoloog en klinisch geneticus.

- 1 WHO. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge University Press, 1993
- 2 Guidelines prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility, 1996. Hum Reprod 4, August 1996.
- 3 E.S.H.R.E. Unexplained infertility: proceedings of a Human Society Reproduction workshop. Hum Reprod 1992;8:977-980
- 4 Weber R.F.A., Dohle G.R., van Roijen J.H, te Velde E.R., van Kooij R.J., Vreeburg J.T.M. De rol van andrologie bij de diagnostiek en behandeling van fertiliteitsstoornissen. NTVG 1995: 139(18) 922-925.
- 5 Swerdloff R.S., Wang C., Kandeel F.R. Evaluation of the infertile couple. Endo Metab Clin 1988;17:301-37.
- 6 WHO. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press, 1992
- 7 Sharma R., Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. Urology 1996, 48:835-850.
- 8 Meschede D. and Horst J. The molecular genetics of male infertility. Mol. Hum. Reprod.,1997, 13, 419-430.
- 9 Reijo R., Lee T., Salo P. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. Nat. Genet.,1995,10:383-393.
- 10 Braekeleer de M. and Ferec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. Mol. Hum. Reprod.,1996,2(9), 669-677.
- 11 Jarow J.P., Transrectal ultrasonography in the diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. J. Andr. 1996,17:467-472.
- 12 Johnson S.G. Testicular biopsy score count. A method for registration of spermatogenesis in human testis: normal values and results in 335 hypogonadal males. Hormones,1970,1:1-24.
- 13 Sigman M., Howards S.S. Male infertility. In: Walsh P.C., Retik A.B., Vaughan E.D., Wein A.J., editors. Campbell's urology, 7 th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: 1287-1320.
- 14 Hargreave T.B. Debate on pros and cons of varicocele treatment-in favour of varicocele treatment. Hum Reprod 1995,10:151-157.
- 15 Nieschlag E., Hertle L., Fishedick A., Behre H.M. Treatment of varicocele: counselling as effective occlusion of the vena spermatica. Hum Reprod. 1995, 10:347-353.
- 16 Silber S.J. Results of microsurgical vasoepididymostomy: role of the epididymis in sperm maturation. Hum Reprod 1989;4:298-303.
- 17 Belker A.M., Thomas A.J., Fuchs E.F., Konnak J.W., Sharlip I.D. Results of 1469 microsurgical vasectomy reversals by the vasovasotomy study group. J. Urol 1991;145:505-11.
- 18 Silber S.J., Ord T., Balmaceda J. Congenital absence of the vas deferens. N Engl J Med 1990;323:1788-92.
- 19 Devroey P., Liu J., Nagy Z., Tournaye H., Silber S.J., Van Steirteghem AC. Normal fertilisation of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection (TESE and ICSI). Fert Ster. 1994;62:639-41.
- 20 Meacham R.B., Hellerstein D.K., Lipshultz L.I. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. Fert Ster 1993;59:393-97.
- 21 Nehra A., Werner A. Vibratory stimulation and rectal probe electroejaculation as therapy for patients with spinal cord injury. J.Urol 1996,155:554-559.
- 22 Dohle G.R., Stam H.J., Weber R.F.A.. De behandeling van fertiliteitsstoornissen bij mannelijke dwarslaesie patiënten. Revalidata 1995 17:14-16
- 23 Palermo, G., Joris, H., Devroey, P. Pregnancy after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte. Lancet 1992,340:17-18.