



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Mannelijke subfertiliteit

Inhoudsopgave

Mannelijke subfertiliteit	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Mannelijke subfertiliteit	3
Anamnese bij mannelijke infertiliteit	5
Medicatie	16
Lichamelijk Onderzoek	32
Beeldvormende diagnostiek	39
Endocrinologische diagnostiek	49
Aanvullende tests: Sperma DNA fragmentatie	55
Genetisch onderzoek	64
Leefstijlinterventies	77
Supplementen	87
Varicocèle	116
Hypogonadisme	126
Niet obstructieve azoöspermie (NOA)	139
Seksuele dysfunctie	151
ART	160
Gezondheid van de subfertiele man	178
Organisatie van zorg - Mannelijke subfertiliteit	189

Startpagina - Mannelijke subfertiliteit

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor mannen met subfertiliteit. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Informatie over anamnese en lichamelijk onderzoek bij mannelijke subfertiliteit
- De verschillende onderzoeken die ingezet kunnen worden bij verdenking op mannelijke subfertiliteit
- Leefstijladviezen en specifieke adviezen met als doel de zaadkwaliteit, seksuele functie, algemene en testis gezondheid te bevorderen
- Medicamenteuze en chirurgische behandelingen van verschillende oorzaken van mannelijke subfertiliteit
- De mogelijke voortplantingstechnieken indien sprake is van een verminderde zaadkwaliteit
- De belangrijkste conclusies en aanbevelingen in het geval van (verdenking op) mannelijke subfertiliteit

Definitie Mannelijke subfertiliteit voor deze richtlijn

De werkgroep definieert 'mannelijke subfertiliteit' als volgt:

1. Idiopathische mannelijke subfertiliteit: abnormale zaadanalyse bij een verder blanco medische voorgeschiedenis, een niet afwijkende beoordeling van de geslachtsorganen en normale resultaten van hormonale parameters van de gonadale as en genetische tests.
2. Onverklaarde mannelijke onvruchtbaarheid^{**}: normale semen parameters zonder verklaring voor het uitblijven van de zwangerschap bij onderzoek van de vrouwelijke partner (Deze categorie valt buiten de reikwijdte van deze richtlijn).
3. Mannelijke onvruchtbaarheid verklaard door abnormale semen parameter(s)^{**}, medische voorgeschiedenis, afwijkende bevindingen bij onderzoek, hormonale parameters van de gonadale as en/of genetische aandoeningen.

***Abnormale semen parameters worden gedefinieerd als concentraties die significant afwijken van de overeengekomen referentie-inteval vastgelegd in de WHO laboratory manual for the examination and processing of human sperm, 6th edition, 2021 en daarom klinisch relevant zijn. Een duidelijke afkappunt fertiel vs subfertiel kan niet worden gegeven, aangezien het gaat om multi parametrische resultaten.*

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor stellen met (verdenking op) subfertiliteit. Voor huisartsen is de NHG-Standaard Subfertiliteit leidend.

Voor patiënten

Subfertiliteit is een ander woord voor verminderde vruchtbaarheid. Hiervan is sprake wanneer bij een stel geen zwangerschap is ontstaan binnen een jaar onbeschermd seksueel contact. Ongeveer 1 op de 6 paren krijgt te maken met een vruchtbaarheidsprobleem. In ongeveer een derde van de gevallen ligt de oorzaak bij de man. Bij een aantal ziekten en aangeboren afwijkingen van de man is er een verminderde kwaliteit van het zaad. Maar ook andere factoren zoals het gebruik van medicijnen, leefstijlfactoren of hormonale oorzaken kunnen een rol spelen. Oriënterend vruchtbaarheidsonderzoek, met onder andere zaadonderzoek, kan worden ingezet voor het opsporen van stoornissen die een zwangerschap kunnen verhinderen. Het doel daarvan is om de kans op een zwangerschap te kunnen berekenen, zowel spontaan als ten gevolge van een

behandeling. Bij afwijkende uitslag van het zaadonderzoek of aanknopingspunten voor problemen met de vruchtbaarheid van de man, worden de vervolgstappen voor onderzoek en behandeling van de man uiteengezet in deze richtlijn.

Meer informatie over vruchtbaarheidsonderzoeken is te vinden op Thuisarts:

[Nog niet zwanger geworden](#)

Meer informatie over vruchtbaarheidsonderzoeken is ook te vinden op de website van de gynaecologen:

<https://www.degynaecoloog.nl/onderwerpen/tegel-kinderwens/>

en urologen:

[Home - Alles over urologie](#)

Meer informatie over vruchtbaarheidsonderzoeken en -behandelingen is ook te vinden op de website van de patiëntenvereniging Freya www.freya.nl

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de gynaecologen, urologen, klinisch embryologen, klinisch chemici, fertiliteitsartsen, en een patiëntvertegenwoordiger vanuit de patiëntenvereniging Freya.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Anamnese bij mannelijke infertiliteit

Uitgangsvraag

Welke anamnese dient uitgevraagd te worden bij mannelijke subfertiliteit?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Voer een oriënterende anamnese uit bij alle mannen met infertiliteit/subfertiliteit (zoals gedefinieerd in deze richtlijn)

Bespreek bij de oriënterende anamnese de volgende onderwerpen:

- Verwachtingen van het paar
- Primaire en of secundaire subfertiliteit
- Familieanamnese van beide partners
- Ontwikkeling vanaf conceptie tot en met de puberteit
- Medische en fertiliteitsgerelateerde voorgeschiedenis
- Medicatie gebruik (verleden en heden)
- Blootstelling aan toxische stoffen
- Seksuele anamnese
- Leefstijlanamnese

Aanbeveling-2

Verricht een aanvullende anamnese indien tijdens de oriënterende anamnese of verder in de analyse (lichamelijk en/of laboratoriumonderzoek) afwijkingen worden gevonden, die wijzen op een specifieke aandoening.

Overwegingen

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

De werkgroep heeft een oriënterende literatuurstudie verricht naar de rol van anamnese bij mannen met subfertiliteit. Uit deze literatuurstudie werden geen vergelijkende studies gevonden die helpen om de uitgangsvraag te beantwoorden. De aanbevelingen zijn daarom gebaseerd op minder direct bewijs en expert opinion van de werkgroep. Een volledige anamnese levert voordelen op ten aanzien van het stellen van een adequate diagnose zonder evidente ongewenste effecten.

Aangezien infertiliteit een gevoelig onderwerp is en vaak een aanzienlijke mentale impact heeft, is het goed vooraf aan te geven waar de vragen over gaan. Geef aan dat je ook de man graag een aantal vragen wilt stellen om een goed beeld te krijgen van mogelijke oorzaken en om een goed behandelplan te kunnen maken.

De onderstaande tekst is opgesteld op basis van de oriënterende zoekopdracht die is uitgevoerd voor deze uitgangsvraag. De formulering en adviezen zijn tot stand gekomen in samenspraak met de gehele richtlijnwerkgroep.

Oriënterende Fertiliteitsanamnese:

De anamnese bestaat uit een aantal onderwerpen die allen aan bod dienen te komen:

- Verwachtingen van het paar
- Primaire en of secundaire subfertiliteit
- Medische voorgeschiedenis inclusief medicatiegebruik
- Familieanamnese van het paar
- Ontwikkeling vanaf de conceptie tot en met de puberteit
- Blootstelling aan toxische stoffen
- Leefstijlanamnese
- Seksuele anamnese

Verwachtingen van het paar

Het is van belang een indruk te krijgen van de verwachtingen van het paar en hun voornemens, zo die er zijn, met betrekking tot eventuele grenzen van 'assisted reproductive techniques (ART)' die zij op dat ogenblik voor ogen hebben. Zo zijn goede en eerlijke uitleg over de verschillende onderzoeken en mogelijkheden gewenst. Hierbij is het ook van belang een indruk te krijgen van de kennis en inzicht die er bij het paar al bestaat over ART trajecten, zodat uitleg en voorlichting zo goed mogelijk hierop kunnen aansluiten (Frey, 2008). Naast de medisch technische benadering is het belangrijk begrip te tonen voor de pijn dat het zwanger worden niet lukt.

Primaire en secundaire subfertiliteit/fertiliteitsgerelateerde voorgeschiedenis

Zijn er eerdere zwangerschappen, miskramen, levendgeborenen in huidige of vorige relaties met of zonder geassisteerde voortplantingstechnieken ontstaan?

Medische voorgeschiedenis inclusief medicatiegebruik:

Doorgemaakte ziekten kunnen direct of indirect invloed hebben op de spermatogenese. Van belang is te realiseren dat het aan de ene kant de aandoening zelf kan zijn die de vruchtbaarheid aantast (boforchitis, testis tumor), maar dat in veel gevallen juist de behandeling schade kan aanbrengen (bijvoorbeeld chemotherapie en immuun modulatoren). Infectie of chirurgie in het gebied van de epididymis en verder in de tractus seminalis kunnen obstructie van de afvoer van zaadcellen veroorzaken.

Vragen:

Chronische aandoeningen (auto-immuun ziektes, darm en/of longziekten, nierziekten, leverziekten, hemochromatose)

- Diabetes mellitus?
- Luchtwegproblematiek?
- Maligniteiten

Doorgemaakte operaties die van invloed kunnen zijn op de vruchtbaarheid:

- Orchidopexie bij niet ingedaalde testes (l/r/beiderzijds; leeftijd bij operatie(s))
- Liesbreukcorrectie (l/r/beiderzijds; leeftijd bij operatie(s))
- Torsio testis (l/r/beiderzijds; leeftijd bij operatie? Pexie of orchidectomie?)

- Orchidectomie (l/r/beiderzijds; reden: maligniteit? torsio? infectie? trauma?)
- Andere scrotale ingreep (hydrocele, epididymis cyste, andere reden; l/r/beiderzijds, leeftijd?)
- Endoscopische ingreep urogenitaal (strictuur? Kleppen? Prostaat/blaaas?)
- Varicoceleomie (techniek/l/r/beiderzijds; leeftijd)
- Vasectomie/vaso-vasostomie?
- Operatie klein bekken/retroperitoneaal?
- Operatie hypofyse?
- Andere operatie?

Doorgemaakte infecties aan het genitaal?

- Epididymo-orchitis (l/r/beiderzijds; leeftijd? Welke behandeling?)
- SOA (chlamydia, gonorrhoe, syfilis, HPV, HIV hoe behandeld?)
- Urineweginfecties?
- Bof (orchitis)?

Doorgemaakt trauma?

- Trauma aan het genitaal (hematoom/ruptuur: operatieve ingreep nodig?)
- Trauma aan het (kleine) bekken? Fractuur?
- Trauma aan ruggenwervel? Uitval?

Medicatie gebruik

- Gebruikte medicatie (welke; indicatie; dosis; duur gebruik; tot wanneer; bijwerkingen; effect staken) kan een aanwijzing geven over de algemene gezondheidstoestand van patiënt (bijvoorbeeld recidiverende luchtwegproblematiek). Daarnaast kan medicatie invloed hebben op zaken die direct of indirect verband houden met de vruchtbaarheid van een man (Ding, 2017) door effecten op het seksueel functioneren, potentiële gonadotoxische effecten, danwel middelen die de fertilisatie belemmeren.

Voor uitgebreide informatie over de invloed van medicatie op de mannelijke fertiliteit en potentiële risico's voor het nageslacht wordt u naar [module Medicatie](#) in deze richtlijn verwezen.

Familieanamnese van het paar

Familiaire voorgeschiedenis van subfertiliteit is mogelijk een risico factor voor verminderde fertiliteit in de volgende generatie (Al-Kandari, 2020). Het ligt in de verwachting van met de inmiddels wijdverbreide inzet van ART bij infertiele paren, dat het aantal overerfbare afwijkingen die gepaard gaan met verminderde vruchtbaarheid gaan toenemen. Het nageslacht zal dan mogelijk hiermee ook belast zijn. Gerichte kennis hiervan zal het diagnostisch traject richting kunnen geven.

Vragen:

- Komt ongewenste kinderloosheid voor bij de 1^e en 2^e graads familieleden?
- Is daar een oorzaak voor gevonden?
- Zo ja, is daar een behandeling voor geweest?

- Zijn er aangeboren/genetische afwijkingen of familiale syndromen in de families van de het paar?
- Is er sprake van consanguïteit van ouders van de patiënt?
- Is er sprake van consanguïteit bij het paar?

Bij genetische afwijkingen, familiale syndromen en consanguïteit verdient het aanbeveling specifieke kennis in te roepen van een klinisch geneticus. Dit om overerfbaarheid en mogelijke consequenties voor (geassisteerde)conceptie, zwangerschap en eventueel kind in kaart te brengen. Zie Module Genetisch onderzoek van deze richtlijn.

Ontwikkeling vanaf de conceptie tot en met de puberteit

In theorie kunnen tijdens de zwangerschap blootstelling aan chemicaliën en medicatie van invloed zijn op de vruchtbaarheid van mannelijk nageslacht. Veel betrouwbare informatie is hier echter niet voorhanden, met mogelijk de uitzondering van Diethylstilbestrol (DES) dat in de jaren 1947-1976 aan zwangere vrouwen werd voorgeschreven om een miskraam te voorkomen. Bij de zonen die hieraan blootgesteld waren, werden aangeboren afwijkingen aan het genitaal gezien alsmede een verhoogde incidentie van testistumoren. De literatuur is niet eenduidig over een eventueel effect op vruchtbaarheid (Ho, 2016).

Aangeboren afwijkingen (zoals hypospadie, niet ingedaalde testes) kunnen een aanwijzing zijn van een ontwikkelingsstoornis van het genitaal. Dat kan gepaard gaan met sub-/infertiliteit of andere risico's (zoals maligniteit bij, bijvoorbeeld kenmerken van het zgn. 'tesicular dysgenesis syndrome') (Skakkebaek, 2001). Vooral rond de puberteit kan een afwijking in de Hypothalamus-hypofyse-testis as aan het licht komen (hypogonadotroop hypogonadisme, Klinefelter syndroom etc.) door uitblijven van een groeispurt, geen stemverlaging. Uiteraard kunnen zich in de (pre-)puberteit ziektes of andere zaken hebben voorgedaan, die van invloed kunnen zijn op de latere vruchtbaarheidsontwikkeling. Deze zaken komen in de volgende paragraaf aan bod.

Vragen:

- Medicatiegebruik tijdens zwangerschap door moeder (met name DES)?
- Niet ingedaalde testis (l/r/beiderzijds)?
- Hypospadie
- Aangeboren afwijkingen (met name genitaal)?
- Liesbreuk/hydrocele (l/r/beiderzijds)
- Bijzonderheden bij puberteitsontwikkeling?
- Puberteitsinductie gehad?

Blootstelling aan toxische stoffen

Blootstelling aan toxische stoffen is mogelijk door gebruik van (genots- of spierversterkende) middelen, middelen gebruikt tijdens uitoefenen beroep of omgevingsstoffen. De invloed van deze blootstellingen kan voor, tijdens en na de puberteit effecten hebben op verschillende facetten van de mannelijke vruchtbaarheid (Cargnelutti, 2022; Rotimi, 2024; Smit, 2021):

- Anabolen (welke middelen, hoeveel kuren. Wanneer is de laatste kuur beëindigd?)
- Beroepsblootstelling (pesticiden; vooral boven het hoofd en met name pyrethroiden, organofosfaten en

abamectine), lasdampen, oplosmiddelen, etc.) (Rim, 2017).

- Middelen in het milieu (oa luchtvervuiling, chemicaliën als zware metalen, dioxine, phthalaten kunnen negatief effect hebben op mannelijke fertiliteit (Kumar, 2022).

Leefstijlanamnese

Buiten de hierboven beschreven blootstelling aan gonadotoxische stoffen is het aannemelijk dat een aantal leefstijlfactoren invloed heeft op de spermatogenese en daarmee de mannelijke vruchtbaarheid. Voor een groot aantal van deze factoren is de invloed op de mannelijke vruchtbaarheid niet onomstotelijk aangetoond. Counseling dient zich te richten op zaken die aantoonbaar een klinisch significant effect kunnen hebben op de vruchtbaarheid of algemene gezondheid van de man (zie module Leefstijlinterventies). In de al onaangename en stressvolle situatie die kinderloosheid met zich meebrengt, is 'gedwongen' leefstijlverandering een extra stressor en ongewenst als het niet een evident gunstige uitkomst kan hebben (Sigman, 2020).

Obesitas: Obesitas is geassocieerd met een slechtere semenkwaliteit (Frey, 2008). Waarschijnlijk geldt dit voor het metabool syndroom als geheel (Dupont, 2019). Naast invloed op de vruchtbaarheid is obesitas een risico factor voor hart- en vaatziekten, maligniteiten en andere aandoeningen. Indien hier sprake van is, verdient het aanbeveling hier aandacht aan te besteden. Daarnaast heeft recent onderzoek in muizen een belangrijk effect van het paternaal dieet op epigenetische veranderingen in het mitochondriaal mRNA en daarmee de glucose stofwisseling van het nageslacht aangetoond (Tomar, 2024). Zie ook module Leefstijlinterventies.

Thermische invloed: In de populaire pers en wetenschappelijke literatuur is vrij veel aandacht voor een mogelijk negatieve invloed van verhoogde scrotale temperatuur (sauna, langdurig zitten, laptop op schoot, beroepsblootstelling en vermeende straling van mobiele telefoon) op de kwaliteit van het sperma en daarmee mogelijk de kans op conceptie. Al zijn er wel aanwijzingen in die richting, het ontbreekt aan goede gecontroleerde studies van deze factoren op semenkwaliteit en zeker op de kans op conceptie. Een eenduidig advies is dus niet eenvoudig te geven. Zie voor verdere informatie en referenties de module Leefstijlinterventies.

Roken: Het verdient aanbeveling anamnestic informatie in te winnen over of de patiënt rookt dan wel gerookt heeft. Daarbij is het aantal sigaretten/vapes/snus per dag en het aantal pack-years van belang. Vraag bij roken of de patiënt eerder een poging heeft gedaan om te stoppen en informeer of hij hier hulp bij heeft ontvangen. Zie ook module Leefstijlinterventies.

Drugs: Het verdient aanbeveling anamnestic informatie in te winnen of de patiënt drugs gebruikt, de frequentie en hoeveelheid, zijn afhankelijkheid en of er begeleiding is geweest om te stoppen. Zie ook module Leefstijlinterventies.

Alcohol: Het verdient aanbeveling anamnestic informatie in te winnen over het gebruik van alcohol inclusief frequentie en hoeveelheden. Vraag ook na of er begeleiding is geweest om te stoppen. Zie ook module Leefstijlinterventies.

Oriënterend seksuele anamnese:

Voor de seksuele anamnese zijn de volgende gegevens van belang.

Frequentie en timing van gemeenschap kunnen belangrijke informatie geven over het begrip van het paar ten aanzien van het 'vruchtbare moment van de maand' en wanneer gemeenschap het beste kan plaatsvinden. Indien frequentie en/of timing belemmerend zouden kunnen zijn voor conceptie, dan dient de oorzaak hiervan te worden uitgediept en behandeld (voorlichting). Voor de verdere anamnese van de seksuologische aspecten verwijzen we naar module Seksuele dysfunctie.

Hoe is het met het "de zin in seks en opwinding" van de man? Een laag seksueel verlangen kan verband houden met een laag serum testosteron, maar kan ook psychologische oorzaken hebben. Zoals gezegd is voor conceptie enige regelmaat van coitus van belang, juist vlak voor de maandelijks eisprong. Veel paren hebben het moeilijk met het feit dat conceptie niet gemakkelijk gaat en dat gemeenschap op de kalender moet worden afgestemd. Dit heeft vaak effect op de zin in seks en de opwinding. Vraag daarom naar deze aspecten en geef aan dat hulp om hier mee om te gaan beschikbaar is.

Erectiele functie dient voldoende te zijn voor coitus en intravaginale ejaculatie. Van belang is te weten of erecties gemakkelijk optreden en of zij van voldoende rigiditeit en duur zijn om tot intravaginale ejaculatie te komen. Ook erectiele disfunctie kan een lichamelijke en/of psychologische oorzaak hebben.

Ejaculatio praecox is een zeer veel voorkomende vorm van seksuele disfunctie. Slechts in uitzonderlijke gevallen vindt ejaculatie steeds plaats voor intromissie en kan het zo een belemmering voor conceptie zijn. Meestal speelt het voor de fertiliteit geen grote rol, maar kan het wel belastend zijn voor de man en zijn partner en is aandacht hiervoor van belang.

Bij retrograde ejaculatie verdwijnt het semen bij ejaculatie in de blaas. Deze situatie ontstaat als de interne sfincter van de blaas minder goed functioneert door medicatie, een voorgaande (endoscopische) operatie of neurogene disfunctie, zoals kan voorkomen bij diabetes mellitus (neuropathie) of na een operatie in het retroperitoneum of klein bekken. Bij retrograde ejaculatie komt de man 'droog klaar'.

Bij problemen op gebied van erecties en/of ejaculaties dient dit onderwerp verder uitgediept te worden (zie module Seksuele dysfunctie).

SPECIFIEKE ANAMNESE

Hier onder volgt een aantal aandoeningen of factoren waarbij een gerichte anamnese belangrijke aanvullende informatie kan opleveren.

Maligniteit in het verleden

Type maligniteit? TNM classificatie

Datum diagnose

Behandeling: Chirurgie (zo ja welke, datum)

Chemotherapie (zo ja, welke middelen, doses en data kuren)

Radiotherapie (zo ja, bestralingsveld, bestralingsdosis, datum einde behandeling)

Aanvullende behandeling (zo ja, welke en data)

Complete remissie?
Late effecten behandeling?
Follow-up/prognose?

Indicatie operatie en type operatie?

Datum operatie

Waar van toepassing: links/rechts/beiderzijds

Postoperatieve complicatie (zo ja, welke? Aanvullende behandeling noodzakelijk?)

Postoperatieve veranderingen (met name verandering testis ligging, grootte en consistentie na lies of scrotale ingreep. Retrograde ejaculatie na endoscopische ingreep)

Benigne chirurgie abdominaal/retroperitoneaal

Indicatie operatie en type operatie?

Datum operatie

Postoperatieve complicatie (zo ja, welke? Aanvullende behandeling noodzakelijk?)

Postoperatieve veranderingen (met name erectiestoornissen? Anejaculatie of retrograde ejaculatie?)

Gevoelstoornissen genitaal?)

Verdenking CBAVD/CFTR gen

Voorkomen mannelijke infertiliteit en/of CF in de familie (ook van partner)?

Luchtwegproblematiek (chronisch hoesten of recidiverend luchtweginfecties)?

Stinkende vette ontlasting?

Geringe eetlust (met name bij luchtweginfectie)?

Obstipatie?

Recidiverende pancreatiden?

Verdenking hypogonadotroop hypogonadisme (inclusief Kallmann syndroom)

Familiair voorkomen hypogonadisme?

Nauwkeurige (nogmaals) puberteitsontwikkeling anamnese

Anosmie?

Verdenking Klinefelter syndroom (47,XXY)

Nauwkeurige puberteitsontwikkeling anamnese (volumeontwikkeling testes, gynaecomastie)

Neurocognitieve bijzonderheden (met name taal en taalbegrip ontwikkeling, sociale ontwikkeling, ADHD/dyslexie)

Ontwikkeling fijne motoriek (on)handigheid

Verdenking immotiel cilia syndroom (bijvoorbeeld Kartagener syndroom)

Luchtweg problemen (recidiverend infecties, chronische hoest, sinusitiden)

Oorontstekingen, gehoorverlies.

Hydrocephalus

(Zie voor bovenstaande vier voorbeelden ook module Genetisch Onderzoek en module Hypogonadisme voor een meer uitgebreide uiteenzetting)

Verdenking doorgemaakte Boforchitis na de puberteit

Leeftijd infectie?

Tekenen van boforchitis (l/r/beiderzijds)

Testis atrofie na infectie?

Kwaliteit van bewijs

Ten aanzien van de anamnese zijn er geen studies beschikbaar die expliciet de waarde van anamnese bij mannelijke subfertiliteit onderzoeken. Echter op basis van de basisprincipes zal een volledige anamnese bijdragen aan de diagnose van mannelijke subfertiliteit. Er is niet aangetoond dat dit effect bij een specifieke groep mannen groter is.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun partner)

Het is voor mannen vaak lastig dat er in het traject vooral veel aandacht is voor de vrouw, maar ook dat in fysiek opzicht zoveel bij de vrouw terecht komt. Het helpt aanzienlijk als in gesprekken beide partners evenredig gezien en gehoord worden. Een vruchtbaarheidstraject duurt lang. Ga begripvol om met dit gegeven en probeer het onderzoek en behandeling van het paar zoveel mogelijk op elkaar af te stemmen en efficiënt te laten verlopen. Het verdient aanbeveling de manier waarop de uitslagen en (leefstijl)adviezen gecommuniceerd worden, overlegd wordt met het paar (in persoon, versus telefonisch danwel schriftelijk).

Kostenaspecten

Er zijn geen kosten-effectiviteitsstudies bij de werkgroep bekend.

Op het moment dat een volledige anamnese leidt tot een specifieke differentiaaldiagnose kan dit kosten besparen door een gericht en relevant aanvullend onderzoek. Daarnaast zal een volledige anamnese kunnen leiden tot een kortere tijd tot diagnose met potentieel minder arbeidsverzuim en kortere duur van onzekerheid.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Een volledige en gestructureerde anamnese bij elke intake in elk ziekenhuis kan juist tot een grotere gelijkheid leiden door verlagen van de praktijkvariatie.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie is aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Er moet afgewogen worden in hoeverre de voordelen een volledige anamnese opwegen tegen de nadelen voor de individuele patiënt (persoonlijke vragen).

Duurzaamheid

Bij een kortere tijd tot diagnose kan dit het aantal bezoeken aan het ziekenhuis mogelijk verlagen.

Haalbaarheid

Diagnostiek in de vorm van een anamnese is al standaardzorg in de praktijk. De haalbaarheid van een volledige anamnese hangt van succesvolle implementatie van de huidige richtlijn zodat alle professionals die mannen met subfertiliteit zien, op de hoogte zijn van wat een volledige anamnese inhoudt.

Rationale van aanbeveling-1

Het afnemen van een gedegen anamnese bij een patiënt wordt als 'good clinical practice' beschouwd. Wetenschappelijk onderzoek naar de noodzaak en invloed van uitvragen van specifieke anamnestiche onderwerpen ontbreekt. Deze richtlijn behandelt die onderwerpen die wel invloed (kunnen) hebben op de kwaliteit van de mannelijk vruchtbaarheid.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor het uitvragen van een anamnese.

Rationale van aanbeveling-2

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor een aanvullende anamnese.

Onderbouwing

Achtergrond

De richtlijnen mannelijke infertiliteit die op het ogenblik beschikbaar zijn (NVU, EAU en AUA) zijn allen vrij summier waar het gaat om het format van een anamnese. Allen geven aan dat een gedegen anamnese onontbeerlijk is en beschrijven in de verdere vrij uitgebreide richtlijnen wel een aantal ziektebeelden waar een anamnese een belangrijke rol kan hebben. Een bekende moeilijkheid is dat een wetenschappelijke analyse van alle onderwerpen die van belang zijn in een anamnese van een subfertiele man ontbreekt en dat dus de expert opinion van de richtlijn commissie hierin leidend zal zijn. Uiteraard laat de commissie zich hierin leiden door de wetenschappelijk kennis die wel voorhanden is en zal gezond verstand de weg moeten leiden, daar waar deze kennis ontbreekt.

Met de anamnese wordt bedoeld een oriënterend fertiliteitsanamnese van de mannelijke partner van een paar die zonder succes langer dan een jaar poogt een conceptie te bewerkstelligen.

Indien tijdens de oriënterende anamnese of verder in de analyse (lichamelijk en/of laboratoriumonderzoek) zaken aan het licht komen die een aanvullende anamnese noodzakelijk maken, dan dient die ook te worden afgenomen. Enkele voorbeelden van een aanvullende anamnese komen aan het einde van de oriënterende anamnese aan bod.

Zoeken en selecteren

To answer our clinical question a systematic literature analysis was performed. This was an orientational search to examine the role of anamnesis/medical history in male infertile patients.

P: patients	Men with subfertility or infertility, men with desire to have children
I: intervention	Anamnesis
C: control	Not applicable
O: outcome measure	Not applicable

Relevant outcome measures

The guideline development group did not formulate relevant outcome measures for this orientational search.

Search and select (Methods)

The database Embase (via Embase.com) was searched with relevant search terms from 01-01-2010 until 22-2-2024 using relevant search terms for systematic reviews (SRs), randomized controlled trials (RCTs) and observational studies (OBS). The detailed search strategy of this orientational search is depicted under the tab Methods. The literature search resulted in 354 hits. The screening of abstracts was performed in the same manner as for a PICO oriented search as described in the tab 'Verantwoording'. A total of 33 abstracts were selected. Based on the literature, the narrative review shown below was written by the guideline committee.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Al-Kandari AM, Al-Enezi AN, Ibrahim H, Alkandari O. A population-based study of the epidemiology and the risk factors for male infertility in Kuwait. *Urol Ann.* 2020 Oct-Dec;12(4):319-323. doi: 10.4103/UA.UA_50_20. Epub 2020 Aug 10. PMID: 33776326; PMCID: PMC7992523.

Campbell MJ, Lotti F, Baldi E, Schlatt S, Festin MPR, Björndahl L, Toskin I, Barratt CLR. Distribution of semen examination results 2020 - A follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010. *Andrology.* 2021 May;9(3):817-822. doi: 10.1111/andr.12983. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33528873.

Cargnelutti F, Di Nisio A, Pallotti F, Spaziani M, Tarsitano MG, Paoli D, Foresta C; Talent Group. Risk factors on testicular function in adolescents. *J Endocrinol Invest.* 2022 Sep;45(9):1625-1639. doi: 10.1007/s40618-022-01769-8. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35286610; PMCID: PMC9360118.

Ding J, Shang X, Zhang Z, Jing H, Shao J, Fei Q, Rayburn ER, Li H. FDA-approved medications that impair human spermatogenesis. *Oncotarget.* 2017 Feb 7;8(6):10714-10725. doi: 10.18632/oncotarget.12956. PMID: 27801671; PMCID: PMC5354694.

Dupont C, Faure C, Daoud F, Gautier B, Czernichow S, Lévy R; ALIFERT collaborative group. Metabolic syndrome and smoking are independent risk factors of male idiopathic infertility. *Basic Clin Androl.* 2019 Jul 1;29:9. doi: 10.1186/s12610-019-0090-x. PMID: 31304019; PMCID: PMC6600889.

Frey KA, Navarro SM, Kotelchuck M, Lu MC. The clinical content of preconception care: preconception care for men. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Dec;199(6 Suppl 2):S389-95. doi: 10.1016/j.ajog.2008.10.024. PMID: 19081435.

Ho SM, Cheong A, Adgent MA, Veevers J, Suen AA, Tam NNC, Leung YK, Jefferson WN, Williams CJ. Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. *Reprod Toxicol.* 2017 Mar;68:85-104. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.07.011. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27421580; PMCID: PMC5233640.

Kumar, N., Singh, A.K. Impact of environmental factors on human semen quality and male fertility: a narrative review. *Environ Sci Eur* 34, 6 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12302-021-00585-w>.

- Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril.* 2011 Jan;95(1):116-23. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.031. Epub 2010 Aug 2. PMID: 20674912.
- Rim KT. Reproductive Toxic Chemicals at Work and Efforts to Protect Workers' Health: A Literature Review. *Saf Health Work.* 2017 Jun;8(2):143-150. doi: 10.1016/j.shaw.2017.04.003. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28593069; PMCID: PMC5447413.
- Rotimi DE, Singh SK. Implications of lifestyle factors on male reproductive health. *JBRA Assist Reprod.* 2024 Jun 1;28(2):320-330. doi: 10.5935/1518-0557.20240007. PMID: 38289202; PMCID: PMC11152437.
- Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol.* 2016 Oct;70(4):635-645. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.010. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27113031.
- Sigman M. Empiric and lifestyle therapies for male infertility-should we recommend them? *Fertil Steril.* 2020 Jun;113(6):1120. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.014. Epub 2020 May 6. PMID: 32386870.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001 May;16(5):972-8. doi: 10.1093/humrep/16.5.972. PMID: 11331648.
- Smit DL, Buijs MM, de Hon O, den Heijer M, de Ronde W. Disruption and recovery of testicular function during and after androgen abuse: the HAARLEM study. *Hum Reprod.* 2021 Mar 18;36(4):880-890. doi: 10.1093/humrep/deaa366. PMID: 33550376.
- Tomar A, Gomez-Velazquez M, Gerlini R, Comas-Armangué G, Makharadze L, Kolbe T, Boersma A, Dahlhoff M, Burgstaller JP, Lassi M, Darr J, Toppari J, Virtanen H, Kühnapfel A, Scholz M, Landgraf K, Kiess W, Vogel M, Gailus-Durner V, Fuchs H, Marschall S, Hrabě de Angelis M, Kotaja N, Körner A, Teperino R. Epigenetic inheritance of diet-induced and sperm-borne mitochondrial RNAs. *Nature.* 2024 Jun;630(8017):720-727. doi: 10.1038/s41586-024-07472-3. Epub 2024 Jun 5. PMID: 38839949; PMCID: PMC11186758.
- World Health Organization . WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 6th ed. WHO Press; Geneva, Switzerland: 2021. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>.

Medicatie

Uitgangsvraag

Hoe om te gaan met geneesmiddelengebruik bij mannen met kinderwens en mannen met subfertiliteit?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Vraag altijd naar medicatiegebruik bij een man die onderdeel is van een paar met kinderwens.

Raadpleeg het Lareb bij geneesmiddelengebruik of voorschrijven van geneesmiddelen aan de man met kinderwens. Neem kennis van de overwegingen en adviezen bij gebruik van de man met kinderwens van finasteride, anti-inflammatoire geneesmiddelen en immuunsuppressiva, sulfasalazine, methylfenidaat, selectieve serotonine reuptake inhibitors, anit-epileptica, alfa-A1-sympatholytica, CFTR-regulatoren, opioden en oncolytica bij de man met kinderwens.

Aanbeveling-2

Bespreek en biedt laagdrempelig semen cryopreservatie aan bij noodzaak tot gonadotoxische geneesmiddelen of behandelingen.

Overwegingen

De werkgroep heeft een oriënterende literatuurstudie verricht naar de rol van medicatie bij mannen met subfertiliteit. Uit deze literatuurstudie werden geen vergelijkende studies gevonden die helpen om de uitgangsvraag te beantwoorden. De aanbevelingen zijn daarom gebaseerd op minder directe evidence en expert opinion van de werkgroep.

Onderwerpen in deze module:

1. Welke kennisbronnen kan een zorgverlener raadplegen om veilig gebruik van geneesmiddelen door de man met kinderwens vast te stellen?
2. Welke geneesmiddelen beïnvloeden de spermatogenese?

Er is gekozen om aanbevelingen te doen over geneesmiddelen die de spermatogenese beïnvloeden op testiculair niveau en die post-testiculaire schade kunnen veroorzaken. Geneesmiddelen die geassocieerd zijn met erectiele disfunctie zijn voor deze richtlijn buiten beschouwing gelaten. Geneesmiddelen die specifiek ejaculatiestoornissen kunnen veroorzaken worden wel besproken.

Geneesmiddelen of anabolen steroïden die de hypofyse gonade as remmen worden kort opgesomd. De invloed van testosteron therapie en anabolen gebruik op de vruchtbaarheid worden behandeld in module Hypogonadisme.

3. Welke scenario's leiden tot generieke aanbevelingen?

- Wanneer dient fertiliteitspreservatie aangeboden te worden voorafgaand aan start gonadotoxisch geneesmiddelengebruik?

- Wat zijn de overwegingen wanneer een natuurlijke zwangerschap optreedt bij gebruik van potentieel teratogene geneesmiddelen door de man?

1. Welke kennisbronnen kan een zorgverlener raadplegen om veilig gebruik van geneesmiddelen door de man met kinderwens vast te stellen?

Inleiding

Zowel in de NHG standaard subfertiliteit als in de Richtlijn Oriënterend Fertiliteit Onderzoek en deze richtlijn wordt aanbevolen medicatie gebruik van de man die onderdeel is van een paar met kinderwens uit te vragen. De zorgverlener die geneesmiddelen voorschrijft aan een man wordt geadviseerd na te gaan of de mannelijke patiënt een voltooide kinderwens heeft en eventuele risico's voor de vruchtbaarheid, zwangerschap of nageslacht te bespreken.

Een negatief effect op de spermatogenese en hypofyse gonade as is in veel gevallen afhankelijk van dosis, duur van behandeling, leeftijd van de man, leefstijl, en individuele gevoeligheid. Het ziektebeeld zelf of de daarmee gepaarde ziekteactiviteit en gezondheidstoestand van de man kan ook geassocieerd zijn met mannelijke subfertiliteit. Het staken van geneesmiddelen of overstappen op een alternatief middel kan negatieve consequenties hebben voor de gezondheid of het welbevinden van de man. Zowel de zorgverlener als de patiënt kunnen in de klinische praktijk onzekerheid ervaren over de impact van medicatiegebruik.

Hulpbronnen

Er is geen complete en actuele bron die een volledig overzicht biedt van medicatie met een negatief effect op mannelijke vruchtbaarheid. Aanbevelingen zijn vaak gebaseerd op studies met indirecte uitkomstmaten, zoals semenanalyse, ondanks de beperkingen daarvan. De invloed van medicatie op testisfunctie, spermatogenese, testosteronproductie en de hormonale regulatie is zelden grootschalig onderzocht. Ook populatiestudies naar effecten op vruchtbaarheid en nageslacht zijn schaars en beperkt door versturende factoren. Hieronder worden beschikbare bronnen en hun beperkingen besproken.

Algemene hulpbronnen:

In de praktijk zullen reguliere hulpbronnen zoals bijsluiters en het Farmacotherapeutisch in de meeste gevallen geen gerichte adviezen geven met betrekking tot gebruik bij mannelijke subfertiliteit of mannen met kinderwens.

Het Lareb publiceert op haar website [achtergrondinformatie over geneesmiddelengebruik door de man met kinderwens](#), en informatiepagina's over het gebruik van specifieke geneesmiddelen door de man met kinderwens (2025: Finasteride, Methotrexaat, Methylfenidaat en Dexamfetamine, SSRI's, Thiopurines, Tumour Necrosis Factor (TNF) -alfa-blokkers, Valproïnezuur).

Afhankelijk van het medicatiebewaking systeem van apothekers worden verschillende bronnen geraadpleegd maar deze zijn zeker niet uitputtend. De KNMP-kennisbank geeft in 2025 bij methotrexaat, chemotherapie en testosteron antagonist bewaking af. Health Base geeft op het moment van publiceren van deze richtlijn in 2025 een bewaking af voor Alfa-1A-sympathicolytica, antivirale middelen bij hepatitis C, hormonen en anti-hormonen (GnRH-agonisten/antagonisten, testosteron, anti-androgenen en finasteride/dutasteride), Sulfasalazine, Opioïden, Sirolimus en Oncolytica.

Richtlijn en evidence ontwikkeling

Richtlijnen, opgenomen in de Richtlijnen database die adviezen bevatten over het gebruik van geneesmiddelen, geven vaak geen of onvoldoende informatie en adviezen over de toepassing van deze geneesmiddelen bij de man met subfertiliteit of kinderwens. Om dit in de toekomst te verbeteren werd in 2025 de "Handreiking voor het opstellen van adviezen bij richtlijnen met medicatie adviezen" gepubliceerd. Hierin wordt aanbevolen om een expertise groep van een apotheker, gynaecoloog en kinderarts op te nemen in werkgroepen die richtlijnen gaan reviseren of ontwikkelen waarin medicatie gebruik in grote doelpopulaties van vrouwen en mannen in de vruchtbare leeftijd aan bod komen.

De US Food and Drug Administration (FDA) bracht in 2018 een rapport uit met overwegingen en adviezen hoe reproductieve testiculaire toxiciteit onderzocht kan worden in de context van geneesmiddelen ontwikkeling. Er wordt aanbevolen een toxisch effect van geneesmiddelen te evalueren door middel van klassieke semen analyse of endocrinologische parameters die een reflectie zijn van testisfunctie en spermatogenese (zie module Endocrinologische diagnostiek; LH, FSH, Testosteron). Wanneer in studieverband toediening van een geneesmiddel leidt tot verslechtering van de sperma kwaliteit of zelfs azoöspermie, kan reversibiliteit uitgedrukt worden als de testen na 1 of 2 spermatogenese cycli (duur ~13 weken) herstellen of na 5x de halfwaardetijd staken van het toegediende geneesmiddel.

De werkgroep is van mening dat klassieke semenanalyse parameters en endocrinologisch laboratoriumonderzoek onvoldoende testiculaire toxiciteit in beeld kunnen brengen.

De European Medicines Agency (EMA) bracht in 2020 de ICH S5 (R3) "Guideline on detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals- scientific guideline" uit. Hierin worden aanbevelingen gedaan om reproductieve toxiciteit van farmaceuticals toegepast bij mensen te onderzoeken door middel van in vitro, ex vivo dierexperimentele Fertility and Early Embryonic Development (FEED), Embryo-Fetal Development (EFD) en Pre-and PostNatal Development (PPND) studies.

2. Welke medicatie beïnvloedt de spermatogenese?

Hieronder volgt een overzicht van geneesmiddelen waarvan op het moment van schrijven van deze richtlijn bekend is dat er een negatief effect kan zijn op mannelijke fertiliteit. Dit overzicht is gemaakt aan de hand van Lareb, Health Base medicatiebewaking systeem en expert opinions vanuit de werkgroep. Daarnaast hebben de werkgroep leden een overzicht van geneesmiddelen samengesteld waar in de Nederlandse praktijk zorgverleners en patiënten vragen stellen over fertiliteit preservatie indicatie. Er is oriënterend literatuuronderzoek gedaan om de aanbevelingen te onderbouwen.

Finasteride

Langdurig gebruik van finasteride bij Benigne Prostaat Hyperplasie (5mg) of alopecia androgenetica (1 mg) kan een nadelige invloed hebben op de spermakwaliteit van de man (Lareb en (Santana, 2023). Een data-mining studie uit 2024 in een "FDA adverse event reporting system" rapporteerde een correlatie tussen gebruik van Finasteride van de vader met cryptorchisme bij nakomelingen (Zeng, 2024).

Gerapporteerde bijwerkingen als verminderd libido, erectiestoornis, ejaculatiestoornis (waaronder verminderd volume van het ejaculaat) kunnen ook na stoppen van de behandeling aanhouden.

Advies:

- Counsel voor start van behandeling met Finasteride patiënten over de potentiële bijwerkingen op spermakwaliteit en seksuele functie die meestal herstellen nadat het middel wordt gestopt.
- Adviseer finasteride te stoppen bij kinderwens, afwijkende semenanalyse en uitblijven van zwangerschap.

Chronische nierschade / Transplantatie geneeskunde / Reumatoïde Arthritis

Voor adviezen over het gebruik **cyclofosfamide, sirolimus, Tacrolimus, Ciclosporine** en **Mycofenolaat mofetil (MMF)** wordt verwezen naar de Nederlandse richtlijn "Zwangerschap en chronische nierschade" uit 2021 en naar een veldnorm van de Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV) uit 2018.

De Veldnorm concludeert dat er géén verhoogd risico is waargenomen op geboortefwijkingen of miskramen bij zwangerschappen waarbij de vader mycofenolaat-bevattende middelen gebruikte. Uiteraard moet de patiënt goed worden voorgelicht over de voor- en nadelen van het continueren van de MMF-behandeling. Samen met de behandelaar kan gekozen worden voor de behandeling van voorkeur. De veldnorm uit 2018 concludeerde dat als in de toekomst gegevens beschikbaar komen die bewijs leveren voor teratogeniciteit van MMF bij gebruik door mannen, dit advies zal worden aangepast.

Het risico op een miskraam of een congenitale afwijking was in een retrospectieve studie uit 2021 onder mannelijke Spaanse niertransplantatie patiënten die wel of geen MMF gebruikten, niet hoger dan het populatie risico (respectievelijk 10 en 4%) (Martin-Moreno, 2021). Er is geen literatuur gevonden die blootstelling van de vrucht aan MMF via het sperma onderzoekt.

Voor adviezen met gebruik van anti-inflammatoire medicatie door een man met reuma wordt verwezen naar de richtlijn "Gebruik van anti-inflammatoire en immunosuppressieve medicatie rondom de zwangerschap" uit 2022, "recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy and lactation" van de De European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) uit 2024 en naar Lareb.

Het meeste onderzoek is verricht naar methotrexaat. Een grote Zweedse epidemiologische studie uit 2023 onder vaders met periconceptionele methotrexaat blootstelling toonde geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte of laag geboortegewicht. Het gebruik van ICSI om tot zwangerschap te komen was wel 4x hoger onder vaders die MTX gebruikten, dan onder vaders die meer dan 2 jaar gestopt waren met MTX of mannen die nooit aan het middel waren blootgesteld (Zarén, 2023).

Een prospectieve studie uit 2023 onder 20 mannen die MTX startten en 25 controles vond geen significante testis toxiciteit 13 weken na start van MTX uitgedrukt als verandering in klassieke semen parameters en Sperm DNA Fragmentation (SDF). Er werd zeer lage MTX-polyglutamates aangetoond in seminaal plasma en spermatozoa (Perez-Garcia, 2023).

Een Nederlandse cross-sectionele studie uit 2021 onder 628 mannen met inflammatoire artritis toonde een significante associatie aan tussen jongere leeftijd van diagnose en kinderloosheid of fertiliteit analyse (Perez-

Garcia, 2021).

Advies:

- Bespreek het risico op irreversibele azoöspermie voorafgaand aan behandeling met cyclofosfamide en sirolimus, en biedt semen cryopreservatie aan.
- **Tacrolimus en Ciclosporine kunnen, op basis van beperkte bewijslast, veilig door gebruikt worden door mannen met actieve wens tot voortplanting**
- Counsel de man met kinderwens over beschikbare aanwijzingen, dat MMF gebruik geen nadelig gevolg lijkt te hebben voor de spermakwaliteit en eventueel nageslacht.
- Informeer mannen met reuma dat hogere ziekteactiviteit geassocieerd is met verminderde sperma kwaliteit.
- Bespreek dat methotrexaat > 25mg/week hooguit reversibele oligospermie kan geven, maar dat er geen aanwijzingen zijn voor een hoger risico op nadelige zwangerschapsuitkomsten of afwijkingen bij kinderen.
- Stel de man die TNF-alfa blokker infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept en gromumab gerust: er zijn geen nadelige effecten op de spermakwaliteit of hogere risico's op nadelige zwangerschapsuitkomsten gemeld.
- Stel de man die azathioprine, mercaptopurine of tioguanine gebruiken gerust: het is onduidelijk of gebruik van deze middelen effect heeft op de spermakwaliteit. Er zijn geen aanwijzingen voor een hoger risico op nadelige zwangerschapsuitkomsten.
- **Azathioprine of mercaptopurine, colchicine, cyclosporine, hydroxychloroquine en chloroquine, IVIG, leflunomide, methotrexaat ≤25mg/week, MMF, NSAIDs, prednison en prednisolon, sildenafil, sulfasalazine, tacrolimus, TNF-alfa blokker, TNFi b Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) en non-TNFi bDMARDs hebben geen nadelige gevolgen bij gebruik door de man met kinderwens (EULAR en Nederlandse richtlijn, Lareb)**
- Er kan geen aanbeveling geformuleerd kan worden over de invloed op de mannelijke vruchtbaarheid van: abatacept, anakinra, anifolumab, apremilast, avacopan, baricitinif, belimumab, bosentan, canakinumab, eculizumab, filgotinif, guselkumab, hydroxychloroquine, ixekizumab, leflunomide, mepolizumab, mycofenolaat mofetil, risankizumab, rituximab, sarilumab, secukinumab, tofacitinib, DMARDs, tacrolimus, tocilizumab en ustekinumap, upadacitinib en voclosporin.

Inflammatoire darmziekten - Sulfasalazine

Voor adviezen over module IBD-medicatie tijdens zwangerschap medicatie voor inflammatoire darmziekte wordt verwezen naar de module Fertilititeit, zwangerschap en borstvoeding bij IBD- patiënten van de richtlijn inflammatoire darmziekten uit 2022 . Helaas wordt de mannelijke patient met IBD en kinderwens niet beschreven.

Advies:

- Sulfasalazine geeft een reversibele vermindering van de beweeglijkheid van sperma. Bij uitblijven van natuurlijke conceptie wordt geadviseerd sulfasalazine te staken of vervanging door een ander middel te overwegen.

Methylfenidaat

Lareb concludeert dat er geen literatuur beschikbaar is over effecten van methylfenidaat of dexamfetamine gebruik door de man op de spermakwaliteit, de zwangerschap en de gezondheid van het kind.

In een nationale cohortstudie in Taiwan onder 59746 jongens met ADHD en 52008 gezonde controles was methylfenidaat gebruik niet geassocieerd met lange termijneffecten op testisfunctie (Wang, 2019). Een Israëlische studie vergeleek semen parameters in 379 mannen die methylfenidaat kregen voorgeschreven, met 9393 mannen die het middel nooit gebruikten en vond geen verschillen (Shalev, 2021).

Advies:

- Informeer mannen met kinderwens en subfertiliteit, die methylfenidaat gebruiken dat er geen aanwijzingen zijn voor negatieve invloed op de testisfunctie en zaadkwaliteit.

Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitors SSRIs

SSRIs hebben een potentieel negatief effect op zaadcelkwaliteit. Het mechanisme is enerzijds mogelijk gerelateerd aan de bijwerking vertraagde ejaculatie, anejaculatie of anorgasmie aangezien lage frequentie van zaadlozingen oxidatieve stress en post-testiculaire schade aan zaadcellen kan veroorzaken waardoor bijvoorbeeld sperm DNA fragmentation toe kan nemen.

Ook kunnen SSRIs invloed hebben op neuro-endocrine processen, mitochondriale functie en calcium kanalen in de zaadcelstaart waardoor de kiemcel activiteit verlaagt of zaadcel dysfunctie toeneemt (Beltrame, 2024). Deze effecten zijn aangetoond in dier experimentele studies (Chen, 2025). Een in vitro studie in humane zaadcellen bevestigde dat sertraline CatSperm calcium kanalen inhibeert (Rahban, 2021). Of Sertraline gebruik door de man in vivo consequenties heeft voor de fertilisatie is onbekend. Rat modelstudies suggereren een effect van sertraline en fluoxetine op testisfunctie en volume (Feng, 2025), maar studies naar negatieve effecten van SSRI gebruik op humane voortplantingsorganen ontbreken.

Het Lareb refereert aan Deense en Zweedse studies van vaders die een SSRI gebruikten, voor de conceptie, waarin geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen werd gezien. Een licht verhoogd risico op ADHD en autismespectrumstoornissen werd wel beschreven, waarbij niet kon worden vastgesteld of dit veroorzaakt wordt door gebruik van de SSRI of door de onderliggende aandoening van de vader. Er zijn aanwijzingen dat de spermakwaliteit verbetert, 3 maanden na staken van de SSRI.

Advies:

- Staak, zo mogelijk, SSRI gebruik door de man bij kinderwens en afwijkende semenparameters en uitblijven van zwangerschap.

Anti epileptica – Valproïnezuur

Voor het gebruik van het anti-epilepticum Valproïnezuur wordt verwezen naar Het Lareb. Valproïnezuur kan een negatieve invloed hebben op de spermakwaliteit, maar de epilepsie zelf, kan hierbij ook een rol spelen. Valproïnezuur komt nauwelijks in het sperma en kan naar verwachting veilig gebruikt worden tijdens de zwangerschap van de partner.

Door Lareb niet gerefereerde artikelen zijn een meta-analyse van 5 klinische studies met 274 mannen die concludeerde dat alleen de zaadcelmotiliteit significant lager was, na gebruik van valproïnezuur (Asghar, 2024). En een systematische review en meta-analyse naar gebruik van andere anti-epileptica door mannen en reproductieve hormonen concludeerde dat de studies heterogeen en beperkt waren (Couper, 2025).

Advies:

- Informeer de man met kinderwens dat gebruik van valproïnezuur een nadelige invloed kan hebben op de spermakwaliteit, maar dat ook de epilepsie zelf hierbij een rol kan spelen.
- Informeer de man met kinderwens dat valproïnezuur gebruik waarschijnlijk geen verhoogd risico geeft op afwijkingen bij het kind, maar dat dit onvoldoende onderzocht is.

Alfa-A1-sympatholytica

Alfablokkers (b.v. tamsulosine) kunnen reversibele retrograde ejaculatie of anejaculatie veroorzaken (bijsluiter).

Advies:

Stak alfablokkers bij kinderwens en retrograde of anejaculatie

Cystic Fibrosis (CF) – CFTR-regulatoren

Voor advies met betrekking tot gebruik van CFTR regulatoren bij CF wordt verwezen naar het standpunt "Cystic Fibrosis (CF) en zwangerschap" van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose.

Mannen met CF kunnen doorgaans alleen door middel van chirurgisch verkregen zaadcellen uit de epididymis of testis in combinatie met ICSI biologisch vaderschap bereiken. In de bijsluiter van CFTR-regulatoren ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor staat vermeld dat gebruik ontraden moet worden in verband met onvoldoende gegevens bij mens over teratogenese. De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) stelde het standpunt "Cystic Fibrosis (CF) en zwangerschap" op. Geconcludeerd wordt dat CFTR-modulatoren op basis van onvoldoende literatuur niet gezien worden als contra-indicatie bij gebruik door de man voor een fertiliteit behandel traject. Geadviseerd wordt mannen voorafgaand aan chirurgische zaadwinning te counselen en een risico-afweging te maken over continueren van de medicatie of 3 maanden onderbreken.

Een recent narratief review concludeert dat retrospectieve studies niet meer miskramen of congenitale anomalieën lieten zien bij mannen met CF die CFTR-modulatoren gebruikten voor conceptie (Felton, 2024).

Advies:

- Informeer de man met CF en kinderwens die chirurgische zaadwinning overweegt en een CFTR-regulator gebruikt dat het onvoldoende onderzocht is, of de medicatie invloed heeft op de kwaliteit van de zaadcellen of het nageslacht, maar dat continueren van de medicatie veilig lijkt.

Opioïden

Gebruik van Opioïden langer dan 4 weken kan de hypofyse gonade as beïnvloeden en leiden tot symptomatisch hypogonadisme wat niet in alle gevallen reversibel is (Bradley 2023).

Advies:

- Voorkomt gebruik van langdurig opioïden of adviseer te staken bij actieve kinderwens.

Oncolytica

Adviezen met betrekking tot gebruik van verschillende oncolytica zijn afkomstig van de American Society of Clinical Oncology (ASCO) en European Society of Medical Oncology (ESMO) en ESHRE (oa ESHRE FP for Boys Working Group, 2025).

De Nederlandse richtlijn Gliomen met betrekking tot Temozolomide gebruik. Aangevuld met adviezen door lareb en cohortstudies. Hoewel de spermakwaliteit ook kan herstellen na tenminste 3-6 maanden staken van Hydrea.

Advies:

Behandeling met chemotherapeutica en stamceltransplantatie behandelingen kunnen leiden tot tijdelijke of permanente oligo- of azoöspermie. Zowel stamceltransplantaties voor oncologische als niet-oncologische aandoeningen (sikkelcelziekte, anaplastische anemie) kunnen leiden tot postchemotherapie azoöspermie of oligospermie, maar zijn afhankelijk van dosis, middel en individuele gevoeligheid. De werkgroep neemt algemene aanbevelingen uit internationale richtlijnen met betrekking tot indicatie voor semencryopreservatie over, en formuleerde specifieke aanbevelingen voor oncolytica waar in de Nederlandse praktijk vragen over zijn. Detailinformatie kan nagelezen worden in bijlage C.

- Bespreek vruchtbaarheid en kinderwens met alle mannen met kanker, biedt semen cryopreservatie aan, zo ruim mogelijk **voor** de start met chemotherapie.
- Raadpleeg schematische informatie uit richtlijnen en review artikelen, om de risico's op gestoorde vruchtbaarheid te inventariseren maar counsel individueel en naar behoefte.
- Bespreek het risico op irreversibele azoöspermie voorafgaand aan behandeling met temozolomide en biedt semen cryopreservatie aan. Adviseer mannen tijdens en tot 3 maanden na de behandeling effectieve anticonceptie toe te passen.
- Biedt zo mogelijk voor start van Hydrea semencryopreservatie aan, omdat er aanwijzingen zijn dat Hydrea de semenkwaliteit negatief kan beïnvloeden. Bespreek de lage bewijslast voor teratogeniciteit bij paternaal Hydrea gebruik en overweeg Hydrea te continueren bij chronisch gebruik wanneer een indicatie voor semen cryopreservatie ontstaat.
- Biedt counseling voor fertiliteitspreservatie aan bij mannen die behandeld gaan worden met TKIs.
- Overweeg fertiliteitspreservatie en counseling aan te bieden bij mannen die behandeld gaan worden met ICIs.

3. Welke scenario's leiden tot generieke aanbevelingen?

Counseling m.b.t. semencryopreservatie

De werkgroep neemt de aanbevelingen van internationale en nationale oncologie richtlijnen over: maak samen met de patiënt (en partner) een afweging of er wens en noodzaak is voor semencryopreservatie voorafgaand aan de start van de behandeling met potentieel gonadotoxische middelen. Verwijs op indicatie naar een centrum voor voortplantingsgeneeskunde waar semencryopreservatie en counseling over eventueel gebruik van ingevroren zaadcellen plaats kan vinden.

Denk zo vroeg mogelijk in het behandel traject aan fertiliteitspreservatie en bied de patiënt gelegenheid dit te overdenken en zo nodig meerdere keren sperma in te laten vriezen. Het veiligstellen van zaad dient voor toediening van het eerste gift van de fertiliteit bedreigende medicijn/interventie te gebeuren.

Het is onwenselijk om onder gebruik van de (potentieel) schadelijke medicatie of tussen twee behandelcycli in fertiliteitspreservatie uit te voeren, aangezien oligo- of azoöspermie of niet direct meetbare schade aan zaadcel DNA of chromatine dan al aanwezig kunnen zijn.

Bedenk ook dat er na een eerder mild beloop en indicatie voor chemotherapie met weinig risico op irreversibele azoöspermie de ziekte kan recidiveren in de hersteltijd van spermatogenese waardoor voorafgaand aan 2^e lijns behandeling meer risicovolle chemotherapie fertiliteit preservatie niet meer plaats kan vinden.

Afhankelijk van de onderliggende aandoening en de beschikbare tijd voordat de behandeling gestart moet worden kan bij azoöspermie of ongeschikte kwaliteit van het ingevroren semen een operatieve zaadwinning overwogen worden. Verwijs hiervoor door naar een van de zes TESE centra in Nederland (2025: RadboudUMC Nijmegen, Erasmus MC Rotterdam, Amsterdam UMC, locatie AMC, UMC Utrecht, UMC Groningen, ETZ Elisabeth Tilburg).

De werkgroep stelt dat algemene principes ten aanzien van counseling m.b.t. semen cryopreservatie zijn:

1. Idealiter is de voorschrijver van geneesmiddelen op de hoogte van de invloed van de medicijn/interventie op de fertiliteit, zwangerschap en op het nageslacht.
2. Counseling is cruciaal en dient zo vroeg mogelijk plaats te vinden.
3. Neem in acht dat leeftijd of seksuele voorkeur bij mannelijke patiënten kinderwens niet uitsluiten.
4. Schets de voor- en nadelen van voorgenomen of huidige geneesmiddelengebruik, en neem samen met de patiënt een beslissing over starten, staken of continueren van het geneesmiddel.
5. Als er een minder de fertiliteit belastende maar net zo effectieve therapie bestaat kies dan voor dit alternatief.
6. Als de invloed van de geplande behandeling potentieel tijdelijke of blijvende schade aan de fertiliteit kan veroorzaken, licht dan de mogelijkheden van fertiliteitspreservatie voor of verwijs patiënt direct door naar een centrum waar hij deze kan (laten) uitvoeren indien toestand van de patiënt dit toelaat.
7. Uiteindelijk is patiënt zelf verantwoordelijk of hij wel of niet fertiliteitspreservatie wil ondergaan. Zorgverleners accepteren het besluit en documenteren de afwegingen.
8. Steun bij twijfel fertiliteitspreservatie. Gebruik van ingevroren materiaal later is geen verplichting maar een soort "verzekering".
9. Patiënt moet weten dat het zijn verantwoordelijkheid is om desnoods voorbehoedsmiddelen te gebruiken tijdens en soms ook nog een bepaalde periode na de behandeling om geen kind met

aangeboren afwijkingen te verwekken.

10. Ook als een bepaald medicijn/interventie in eerste instantie minder belastend op de fertiliteit is maar een vervolgbehandeling bij verergering van de ziekte dan wel sterk belastend bespreek dit ook al met de patiënt en laat hem dan de keuze maken om toch zo vroeg mogelijk in het behandeltraject zijn fertiliteit veilig te stellen.

Teratogene/ mutagene effecten van gonadotoxische medicatie en chemotherapeutica

In de Nederlandse praktijk is sprake van niet gelijkgeschakelde adviezen m.b.t. gebruik van anticonceptie tijdens en na toediening van potentieel teratogene geneesmiddelen.

De werkgroep adviseert minimaal 12 maanden na chemotherapie behandelingen anticonceptie te gebruiken. Het gebruik van condoms wordt soms geadviseerd om blootstelling van de partner aan toxische middelen via het ejaculaat te voorkomen. De bewijslast voor transmissie van toxische geneesmiddelen via seksueel contact is echter laag.

Zwangerschap ontstaan tijdens gebruik gonadotoxische medicatie

Ontstaat er tijdens gebruik van potentieel gonadotoxische geneesmiddelen of chemotherapie of binnen 6 maanden na gebruik een zwangerschap dan stelt het Lareb dat er geen verhoogd risico lijkt te zijn op aangeboren afwijkingen bij het kind. De spermatogenese duurt een kleine 3 maanden. Dierexperimentele studies suggereren dat blootstelling aan chemotherapie lange termijn, transgenerationale epigenetische veranderingen kan geven (Thompson, 2022 & Patel, 2020).

Een Zweedse registratie studies onder kinderen van vaders met een kanker diagnose, vond een associatie met malformaties, zowel bij kinderen geboren voor de kankertherapie als daarna. De auteurs concluderen dat een onderliggende paternale factor, bijvoorbeeld genomische instabiliteit hieraan ten grondslag kan liggen, en niet alleen de oncologische behandeling zelf (Al-Jebari, 2018 & Al-Jebari, 2019).

De werkgroep volgt de stellingname van het Lareb en concludeert dat geen reden is zwangerschapsafbreking te bespreken of specifieke prenatale diagnostiek te adviseren, bij zwangerschappen die tot stand zijn gekomen tijdens potentieel gonadotoxisch geneesmiddelengebruik door de man.

Medicatie staken of continueren

Als er sprake is van uitblijven van zwangerschap en keuze is tussen verschillende geneesmiddelen, wordt gebruik van het middel met de geringste negatieve invloed op de fertiliteit geadviseerd. Vraag de behandelaar of medicijnen geswitcht, tijdelijk gestopt of de dosering verlaagd kan worden, zodat de fertiliteit (gedeeltelijk) kan herstellen. Houdt er rekening mee dat de stop periode tenminste 3-6 maanden lang moet zijn om effect te hebben op de spermatogenese. Zie andere adviezen voor chemotherapie.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

1. Het staken, vertragen of omzetten van de medicatie mag niet ten koste gaan van de gezondheid van de patiënt. Anderzijds is continueren van geneesmiddelen door de man die invloed kan hebben op de zwangerschap of op het nageslacht onwenselijk.
2. Voor vele geneesmiddelen is het moeilijk aan te tonen of uit te sluiten in hoeverre zij invloed hebben op

- de spermakwaliteit, zwangerschap of de gezondheid van het nageslacht. Het moet duidelijk zijn dat als hier een middel niet is opgenomen men niet automatisch van uit kan gaan dat het onbedenkkelijk gebruikt mag worden. De ziekte of ziekteactiviteit kan ook de bovengenoemde uitkomsten beïnvloeden.
3. Semencryopreservatie als gouden standaard dient laagdrempelig besproken en toegepast te worden, maar dit wil niet zeggen dat gebruik van het ingevroren zaad later nodig zal blijken of gebruikt gaat worden.
 4. Als semencryopreservatie niet mogelijk of niet succesvol is kan testiculaire sperma extractie worden besproken en toegepast. Ook hier is niet gezegd dat het gewonnen materiaal gebruikt gaat worden, maar het risico van de invasieve behandeling in de huidige situatie moet opgewogen worden tegen het ingeschatte risico op (permanente) onvruchtbaarheid van de te starten medicatie en toekomstige kindwens.
 5. Generieke adviezen moeten in combinatie met individuele counseling aangeboden worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun partner)

Vertel de man dat het bij vele geneesmiddelen moeilijk is om aan te tonen in hoeverre zij al dan niet invloed hebben op de spermakwaliteit, zwangerschap of de gezondheid van het nageslacht. Geef de man advies op basis van de genoemde aanbevelingen per medicatiegroep. Dit ondersteunt de man met kindwens over de zekerheid van veilig gebruik van geneesmiddelen enerzijds en optimale behandeling en gezondheidstoestand anderzijds. Het is een grote wens van patiënten volledig geïnformeerd te worden over de bewijskracht en/of argumenten om medicatie te continueren of (tijdelijk) te staken.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten bestaan uit counseling en zo nodig fertiliteitspreservatie waarbij initiatie en opslagkosten gerekend worden. De NZA bepaald de tarieven jaarlijks. Gonadotoxische behandeling is een indicatie voor vergoeding van de semencryopreservatie. Patiënten moeten geïnformeerd worden, dat de kosten en jaarlijkse opslag kosten van het eigen risico afgaan.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De implementatie van de aanbevelingen kan de aandacht voor geneesmiddelengebruik door de man met kindwens verhogen en de centrale rol van het Lareb als kenniscentrum bestendigen.

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De werkgroep maakte op basis van beschikbare nationale en internationale richtlijnen en bronnen een overzicht, van medicatie met contra-indicatie voor kindwens bij de man, indicatie voor semencryopreservatie en consensus adviezen over veilig gebruik door de man met kindwens). De werkgroep stelt vast dat deze consensus aanbevelingen vaak gebaseerd zijn op gebrekkige bewijslast.

Om de beperkingen van beschikbare bewijslast inzichtelijk te maken voor geneesmiddelen waarvoor geen consensus is, werden argumenten en overwegingen over gebruik door de man uitgewerkt door de werkgroep. Daarom zijn deze adviezen opgenomen in de richtlijntekst en niet geformuleerd als aanbevelingen.

Om de beperkingen van beschikbare bewijslast inzichtelijk te maken voor geneesmiddelen waarvoor geen consensus is, werden argumenten en overwegingen over gebruik door de man uitgewerkt door de werkgroep. Gedetailleerde informatie over chemotherapie is opgenomen in [Bijlage Gedetailleerde informatie medicatie, ziekte gespecificeerd](#).

De werkgroep beveelt aan het Lareb te raadplegen bij vraagstukken over veilig geneesmiddelengebruik door de man met kinderwens. In de richtlijntekst kan informatie opgezocht worden over adviezen bij finasteride, anti-inflammatoire geneesmiddelen en immuunsuppressiva, sulfasalazine, methylfenidaat, selectieve serotonine reuptake inhibitors, anit epileptica, alfa-A1-sympatholytica, CFTR-regulators, opioden en oncolytica. Indien geen conclusie gegeven kan worden, kan een oriënterend literatuuronderzoek en lokaal overleg tussen zorgverleners fertiliteit, voorschrijver en apotheker geïnitieerd worden, om de overwegingen voor counseling van de man met kinderwens voor te bereiden.

Onderbouwing

Achtergrond

Medication may impact sperm quality, male hormones, male fertilizing potential or negatively influence the health of the forthcoming child. Unfortunately, the dose response effect of medication prescribed to males interested in siring a pregnancy is scarcely investigated and contradictory effects of paternal medication use are reported. Evidence based recommendations for the indication to discontinue medication, or replacement with less harmful alternatives is limited. Gonadotoxic medical therapy with a transient or permanent impact on the spermatogenesis warrants sperm cryopreservation, but use of cryopreserved sperm for medically assisted reproduction may not be indicated when spermatogenesis recovers over time after cessation of gonadotoxic therapy. This chapter aims to shed light on where health care providers can find evidence-based information on medication use in men wishing to conceive and how to act in case of doubt when counseling men.

Zoeken en selecteren

To answer our clinical question, a systematic literature analysis was conducted. This was an orientational search to examine which medications may have a negative or reversible effect on male fertility.

P: patients	Men with desire to have children (in the future)
I: intervention	Medication (selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), immunosuppressants, cystic fibrosis medication, chemotherapy, testosterone replacement therapy (TRT))
C: control	Stopping medication use, changing medication dose, changing type of medication, fertility preservation, contraceptive use
O: outcome measure	Fertility, sexual function, erectile function, testicular function, ejaculation disorder

During the development of this module, the guideline working group concluded that the systematic literature search yielded many articles, but a meaningful analysis was not feasible. Consequently, the strategy was adjusted to a more descriptive approach. This involved summarizing Dutch and international guidelines, good clinical practice and consensus statements by the Dutch knowledge center for pharmaceuticals Lareb and Dutch national scientific societies. In addition, focused literature search and expert opinions were collected to formulate recommendations for pharmaceuticals prescribed to men that raise questions in the field of reproductive medicine but lack consensus.

Relevant outcome measures

The guideline development group did not formulate relevant outcome measures for this orientational search.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Al-Jebari Y, Glimelius I, Berglund Nord C, Cohn-Cedermark G, Ståhl O, Tandstad T, Jensen A, Sagstuen Haugnes H, Daugaard G, Rylander L, Giwercman A. Cancer therapy and risk of congenital malformations in children fathered by men treated for testicular germ-cell cancer: A nationwide register study. *PLoS Med.* 2019 Jun 4;16(6):e1002816.
- Al-Jebari Y, Rylander L, Ståhl O, Giwercman A. Risk of Congenital Malformations in Children Born Before Paternal Cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2018 Jun 26;2(2):pky027.
- Asghar MA, Tang S, Wan B, Han H, Wong LP, Zhang X, Zhao Q. Understanding the impact of valproate on male fertility: insights from preclinical and clinical meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2024 Sep 27;25(1):69.
- Beltrame FL, Moysés THP, Coelho MP, Steinvascher MCR, de Oliveira SA, da Silva AAS, Cerri PS, Sasso-Cerri E. Role of serotonin, estrogen, and TNF- α in the paroxetine-impaired steroidogenesis and testicular macrophages polarization. *Andrology.* 2024 Mar;12(3):655-673.
- Bradley A, Boland JW. Effects of Opioids on Immune and Endocrine Function in Patients with Cancer Pain. *Curr Treat Options Oncol.* 2023 Jul;24(7):867-879. doi: 10.1007/s11864-023-01091-2. Epub 2023 May 5. PMID: 37145383; PMCID: PMC10271882.
- Chen Y, Xiong Y, Zhu L, Gu L, Liu Y. Long-term oral fluoxetine leads to reduced male reproductive function in mice and gradual recovery after discontinuation. *Reprod Toxicol.* 2025 Mar;132:108840.
- Couper RG, Espino PH, Vicuna MP, Burneo JG. Effects of antiseizure medications on sexual hormones and functions in males with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2025 May 5.
- Delessard M, Saulnier J, Rives A, Dumont L, Rondanino C, Rives N. Exposure to Chemotherapy During Childhood or Adulthood and Consequences on Spermatogenesis and Male Fertility. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 20;21(4):1454.
- ESHRE FP for Boys Working Group; Mitchell RT, Eguizabal C, Goossens E, Grynberg M, Jahnukainen K, Le Clef N, Mulder CL, Neuhaus N, Rimmer MP, Stukenborg JB, van de Wetering MD, van Pelt AMM, Wyns C. ESHRE good practice recommendations on fertility preservation involving testicular tissue cryopreservation in children receiving gonadotoxic therapies†. *Hum Reprod.* 2025 Aug 1;40(8):1391-1431.
- Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013 Nov;100(5):1224-31.
- Felton I, Downes A, Bokobza I, Weitnauer L, Davies JC. "Shifting sands in cystic fibrosis": impacts of CFTR modulators on reproductive health in people with cystic fibrosis and challenges related to in utero exposure. *Expert Opin Pharmacother.* 2024 Dec;25(17):2243-2252.
- Feng Y, Qu X, Hao H. Progress in the study of the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on the reproductive system. *Front Pharmacol.* 2025 May 1;16:1567863.
- Handelsman DJ, Idan A, Sleiman S, Bacha F, Long GV, Menzies AM, Vaishnav T, Litkouhi N, Volckmar X, Ledger W, Anazodo A. Testicular function after non-cytotoxic and immunotherapy drug treatment. *Andrology.* 2024 May;12(4):891-898.
- Himpe J, Lammerant S, Van den Bergh L, Lapeire L, De Roo C. The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults-A Systematic Review. *Life (Basel).* 2023 May 18;13(5):1209.
- Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, Higham CE, Lupi I, Paschou SA, Toth M, van der Kooij M, Dekkers OM. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol.* 2022 Oct 25;187(6):G1-G21.

- Joseph L, Jean C, Manceau S, Chalas C, Arnaud C, Kamdem A, Pondarré C, Habibi A, Bernaudin F, Allali S, de Montalembert M, Boutonnat-Faucher B, Arlet JB, Koehl B, Cavazzana M, Ribeil JA, Lionnet F, Berthaut I, Brousse V. Effect of hydroxyurea exposure before puberty on sperm parameters in males with sickle cell disease. *Blood*. 2021 Feb 11;137(6):826-829.
- Marino M, Cannarella R, Condorelli RA, Crafa A, La Vignera S, Calogero AE. New Insights of Target Therapy: Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors on Male Gonadal Function: A Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer*. 2024 Oct;22(5):102131.
- Martin-Moreno PL, Sánchez-Fructuoso AI, Mazuecos A, Mir M, Lopez-Lopez I, González-Rinne A, Coca A, Valero R, Ventura Galiano A, Ridao N, Toapanta-Gaibor NG, Fernández-Tagarro E, Cruzado-Vega L, Pérez-Mir M, Jiménez C. Paternal safety of the use of mycophenolic acid in kidney transplant recipients. Results of the EMVARON study. *Clin Transplant*. 2021 May;35(5):e14256. doi: 10.1111/ctr.14256. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33599030.
- Ntemou E, Delgouffe E, Goossens E. Immune Checkpoint Inhibitors and Male Fertility: Should Fertility Preservation Options Be Considered before Treatment? *Cancers (Basel)*. 2024 Mar 17;16(6):1176.
- Patel BV, Hotaling JM. Impact of chemotherapy on subsequent generations. *Urol Oncol*. 2020 Jan;38(1):10-13.
- Perez-Garcia LF, Röder E, Goekoop RJ, Hazes JMW, Kok MR, Smeele HTW, Tchetverikov I, van der Helm-van Mil AHM, van der Kaap JH, Kok P, Krijthe BP, Dolhain RJEM. Impaired fertility in men diagnosed with inflammatory arthritis: results of a large multicentre study (iFAME-Fertility). *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec;80(12):1545-1552.
- Perez-Garcia LF, Röder E, Krijthe BP, Kranenburg-van Koppen LJ, van Adrichem R, Zirkzee E, Griffioen PH, Peeters K, Lin M, Struys EA, Jansen G, van Doorn MB, de Jonge R, Dohle GR, Dolhain RJ. Is methotrexate safe for men with an immune-mediated inflammatory disease and an active desire to become a father? Results of a prospective cohort study (iFAME-MTX). *Ann Rheum Dis*. 2023 Aug;82(8):1068-1075.
- Rahban R, Rehfeld A, Schiffer C, Brenker C, Egeberg Palme DL, Wang T, Lorenz J, Almstrup K, Skakkebaek NE, Strünker T, Nef S. The antidepressant Sertraline inhibits CatSper Ca²⁺ channels in human sperm. *Hum Reprod*. 2021 Sep 18;36(10):2638-2648.
- Rüegg L, Pluma A, Hamroun S, Cecchi I, Perez-Garcia LF, Anderson PO, Andreoli L, Wirström SB, Boyadzieva V, Chambers C, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain RJEM, Fischer-Betz R, Giles I, Gøtestam-Skorpen C, Hoeltzenbein M, Marchiori F, Mayer-Pickel K, Molto A, Nelson-Piercy C, Nielsen OH, Tincani A, Wallenius M, Zbinden A, Meissner Y, Finckh A, Förger F. EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis*. 2025 Jun;84(6):910-926.
- Santana FFV, Lozi AA, Gonçalves RV, Da Silva J, Da Matta SLP. Comparative effects of finasteride and minoxidil on the male reproductive organs: A systematic review of in vitro and in vivo evidence. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2023 Nov 1;478:116710.
- Scialli AR, Bailey G, Beyer BK, Bøgh IB, Breslin WJ, Chen CL, DeLise AM, Hui JY, Moffat GJ, Stewart J, Thompson KE. Potential seminal transport of pharmaceuticals to the conceptus. *Reprod Toxicol*. 2015 Dec;58:213-21.
- Sewaralthahab S, Alsubki LA, Alhrabi MS, Alsultan A. Effects of hydroxyurea on fertility in male and female sickle cell disease patients. A systemic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024 Jun 7;19(6):e0304241.
- Shalev H, Mizrakli Y, Zeadna A, Harlev A, Levitas E, Ifergane G, Lunenfeld E, Novack V, Har-Vardi I, Levitas E. Does methylphenidate use affect sperm parameters in patients undergoing infertility investigation? A retrospective analysis of 9769 semen samples. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Aug;304(2):539-546.
- Sriram S, Macedo T, Mavinkurve-Groothuis A, van de Wetering M, Looijenga LHJ. Alkylating agents-induced gonadotoxicity in prepubertal males: Insights on the clinical and preclinical front. *Clin Transl Sci*. 2024a Jul;17(7):e13866.
- Sriram S, Macedo T, Mavinkurve-Groothuis A, van de Wetering M, Looijenga LHJ. Non-alkylating agents-induced gonadotoxicity in pre-pubertal males: Insights on the clinical and pre-clinical front. *Clin Transl Sci*. 2024b Nov;17(11):e70075.
- Stevenson E, Tanabe P, Knisely M, Masese R, Bulgin D, Preiss L, Hankins JS, King AA, Gordeuk V, Shah N. Infertility and treatment-seeking practices among females and males with sickle cell disease in the Sickle Cell Disease Implementation Consortium registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Jul;70(7):e30356.
- Thompson RP, Beck D, Nilsson E, Ben Maamar M, Shnorhavorian M, Skinner MK. Examination of generational impacts of adolescent chemotherapy: Ifosfamide and potential for epigenetic transgenerational inheritance. *iScience*. 2022 Nov 12;25(12):105570.
- Tuerxun H, Zhao Y, Li Y, Liu X, Wen S, Cao J, Cui J, Zhao Y. Immune checkpoint inhibitors as a threat to reproductive function: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Aug;188:104064.
- Wang LJ, Lee SY, Chou WJ, Lee MJ, Tsai CS, Lee TL, Yang CJ, Yang KC, Chen CK, Shyu YC. Testicular Function After Long-Term Methylphenidate Treatment in Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019 Aug;29(6):433-438.

- Yasin F, McGann P, Van Doren L. Hydroxyurea in pregnancy: Reframing the conversation. Am J Hematol. 2024 Jul;99(7):1214-1216.
- Zarén P, Turesson C, Giwercman A. Methotrexate use among men-association with fertility and the perinatal health of their children: a Swedish nationwide register study. Fertil Steril. 2023 Sep;120(3 Pt 2):661-669.
- Zeng Y, Lin W, Zhuang W. Safety concerns of paternal drug exposure on fertility, pregnancy and offspring: An analysis based on the FDA adverse event reporting system. Andrology. 2024 Oct 26.
- Brannigan RE, Hermanson L, Kaczmarek J, Kim SK, Kirkby E, Tanrikut C. Updates to male infertility: AUA/ASRM guideline (2024). J Urol. Published online August 15, 2024.
- Damkier P, Passier A, Bo Petersen L, Havnen G, Thestrup Pedersen AJ. Changing of the guards: EMA warning on paternal use of mycophenolate mofetil: An unnecessary and insufficiently substantiated precaution. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2016 Oct;106(10):860-861.
- Garey JD, Damkier P, Scialli AR, Lusskin S, Braddock SR, Chouchana L, Cleary B, Conover EA, Diav-Citrin O, Dragovich RS, Garcia-Bournissen F, Hodson K, Kennedy D, Lamm SH, Lavigne SA, Običan SG, Panchaud A, Perrotta K, Romeo AN, Shechtman S, Weber-Schoendorfer C. Paternal Valproate Treatment and Risk of Childhood Neurodevelopmental Disorders: Precautionary Regulatory Measures Are Insufficiently Substantiated. Birth Defects Res. 2024 Aug;116(8):e2392. doi: 10.1002/bdr2.2392. Erratum in: Birth Defects Res. 2025 Jan;117(1):e2430.
- Gelder, T., et al. (2016). Veldnorm MMF en zwangerschap.
- Mulder RL, Font-Gonzalez A, Green DM, Loeffen EAH, Hudson MM, Loonen J, Yu R, Ginsberg JP, Mitchell RT, Byrne J, Skinner R, Anazodo A, Constine LS, de Vries A, Jahnukainen K, Lorenzo A, Meissner A, Nahata L, Dinkelman-Smit M, Tournaye H, Haupt R, van den Heuvel-Eibrink MM, van Santen HM, van Pelt AMM, Dirksen U, den Hartogh J, van Dulmen-den Broeder E, Wallace WH, Levine J, Tissing WJE, Kremer LCM, Kenney LB, van de Wetering MD; PanCareLIFE Consortium. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol. 2021 Feb;22(2):e57-e67.
- Mulder RL, Font-Gonzalez A, van Dulmen-den Broeder E, Quinn GP, Ginsberg JP, Loeffen EAH, Hudson MM, Burns KC, van Santen HM, Berger C, Diesch T, Dirksen U, Giwercman A, Gracia C, Hunter SE, Kelvin JF, Klosky JL, Laven JSE, Lockart BA, Neggers SJCMM, Peate M, Phillips B, Reed DR, Tinner EME, Byrne J, Veening M, van de Berg M, Verhaak CM, Anazodo A, Rodriguez-Wallberg K, van den Heuvel-Eibrink MM, Asogwa OA, Brownsdon A, Wallace WH, Green DM, Skinner R, Haupt R, Kenney LB, Levine J, van de Wetering MD, Tissing WJE, Paul NW, Kremer LCM, Inthorn J; PanCareLIFE Consortium. Communication and ethical considerations for fertility preservation for patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol. 2021 Feb;22(2):e68-e80.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines on fertility preservation.
- Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, Bramer W, van Puijenbroek E, Hazes JMW, Te Winkel B. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: a systematic review. Hum Reprod Update. 2020 Nov 1;26(6):961-1001.
- Pluma A, Hamroun S, Rüegg L, Cecchi I, Kramer M, Perez-Garcia LF, Rivero T, Finckh A, Meissner Y, Förger F. Antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: a systematic literature review informing the 2024 update of the EULAR recommendations. Ann Rheum Dis. 2025 Apr 15:S0003-4967(25)00814-3.
- Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, Frishman M, Gayed M, Hodson K, Khamashta M, Moore L, Panchal S, Piper M, Reid C, Saxby K, Schreiber K, Senvar N, Tosounidou S, van de Venne M, Warburton L, Williams D, Yee CS, Gordon C, Giles I; BSR Standards, Audit and Guidelines Working Group. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology (Oxford). 2023 Apr 3;62(4):e48-e88. doi: 10.1093/rheumatology/keac551. Erratum in: Rheumatology (Oxford). 2023 May 2;62(5):2021.
- Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, Marder W, Guyatt G, Branch DW, Buyon J, Christopher-Stine L, Crow-Hercher R, Cush J, Druzin M, Kavanaugh A, Laskin CA, Plante L, Salmon J, Simard J, Somers EC, Steen V, Tedeschi SK, Vinet E, White CW, Yazdany J, Barbhuiya M, Bettendorf B, Eudy A, Jayatileke A, Shah AA, Sullivan N, Tarter LL, Birru Talabi M, Turgunbaev M, Turner A, D'Anci KE. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 Apr;72(4):461-488.

Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, Mulhall JP, Niederberger C, Sandlow JI, Sokol RZ, Spandorfer SD, Tanrikut C, Treadwell JR, Oristaglio JT, Zini A. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. *J Urol.* 2021 Jan;205(1):44-51.

Su HI, Lacchetti C, Letourneau J, Partridge AH, Qamar R, Quinn GP, Reinecke J, Smith JF, Tesch M, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in People With Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2025 Apr 20;43(12):1488-1515. doi: 10.1200/JCO-24-02782. Epub 2025 Mar 19. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2025 May 20;43(15):1847.

Szymańska E, Kisielewski R, Kierkuś J. Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease - Management and Treatment Based on Current Guidelines. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Mar;50(3):101777.

van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, Kolacek S, Juillerat P, Mulders AG, Pedersen N, Selinger C, Sebastian S, Sturm A, Zelinkova Z, Magro F; European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015 Feb;9(2):107-24.

Vaz-Luis I, Masiero M, Cavaletti G, Cervantes A, Chlebowski RT, Curigliano G, Filip E, Ferreira AR, Ganz PA, Hegarty J, Jeon J, Johansen C, Joly F, Jordan K, Koczwara B, Lagergren P, Lambertini M, Lenihan D, Linardou H, Loprinzi C, Partridge AH, Rauh S, Steindorf K, van der Graaf W, van de Poll-Franse L, Pentheroudakis G, Peters S, Pravettoni G. ESMO Expert Consensus Statements on Cancer Survivorship: promoting high-quality survivorship care and research in Europe. *Ann Oncol.* 2022 Nov;33(11):1119-1133.

WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Lichamelijk Onderzoek

Uitgangsvraag

Hoe dient het lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd bij mannen met subfertiliteit/infertiliteit?

De volgende deelvragen worden behandeld:

- a. Bij welke mannen dient scrotaal onderzoek uitgevoerd te worden?
- b. Door wie dient scrotaal onderzoek uitgevoerd te worden?
- c. Hoe dient scrotaal onderzoek uitgevoerd te worden?
- d. Wat dient onderzocht en gedocumenteerd te worden?
- e. Welke vervolgstappen dienen er bij afwijkingen genomen te worden?
- f. Wanneer is welke verdere verwijzing geïndiceerd?
- g. Organisatie van zorg: is echo scrotum vervangend voor lichamelijk onderzoek?

Aanbeveling

Bij welke mannen dient scrotaal onderzoek uitgevoerd te worden?

Aanbeveling-1a

Voer scrotaal onderzoek uit bij elke man met subfertiliteit/infertiliteit, i.c.m. een afwijkende semenanalyse.

Door wie dient scrotaal onderzoek uitgevoerd te worden?

Aanbeveling-1b

Voer scrotaal onderzoek uit door een zorgverlener die bevoegd en bekwaam is.

Hoe dient scrotaal onderzoek uitgevoerd te worden?

Aanbeveling-1c

Voer scrotaal onderzoek uit in de positie waarmee de onderzoeker ervaring/vertrouwen heeft en die voor de patiënt ook comfortabel is.

Voor de specifieke beoordeling van een varicocele, kan een staande positie meer helpend zijn.

Wanneer is er een indicatie voor onderzoek van de penis/meatus, hoe dient dit gedocumenteerd te worden?

Aanbeveling-1d

Voer onderzoek van de penis uit bij vermelding in de anamnese van kromming van de penis, bij hypospadië en/of urethrachirurgie in de voorgeschiedenis, bij zwakte of afwezigheid van ejaculaat, bij afwijkende plasstraal (sproeien, zwakke straal, nadruppelen).

Welke vervolgstappen dienen er bij afwijkingen van het lichamelijk onderzoek genomen te worden?

Aanbeveling-1e

Beoordeel de vervolgstappen afhankelijk van de bevindingen bij lichamelijk onderzoek.

****)** Echo scrotum is standaard bij afwijkend lichamelijk onderzoek én bij afwijkende semenanalyse (zie module Beeldvormende diagnostiek).

Specifieke vervolgstappen worden beschreven in:

- module Genetisch onderzoek (afwezigheid vas deferens, testisvolume <5cc bij Klinefelter Syndroom).
- module Varicocèle.
- module Hypogonadisme (testis atrofie <12ml in combinatie met hypogonadisme).
- module Niet Obstructieve Azoöspermie en de richtlijn Obstructieve azoöspermie.

Verwijs met spoed naar een uroloog bij een palpabele testis tumor (<3 dagen).

Overwegingen

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Het gewenste effect is het opsporen van bevindingen waarvoor extra onderzoek geïndiceerd is. Lichamelijk onderzoek is niet invasief; er zijn geen complicaties (ongewenste effecten). Hiervoor is geen literatuur.

a. Bij welke mannen dient scrotaal onderzoek uitgevoerd te worden?

Bij elke subfertiele/infertiele man met een tweede afwijkende semenanalyse is lichamelijk onderzoek aangewezen.

Lichamelijk onderzoek is een essentieel, oriënterend onderdeel van de diagnostiek met als doel een mogelijke verklaring te vinden voor mannelijke subfertiliteit en de afwijkende semenanalyse en om zo nodig vervolgonderzoek in te zetten. Ook kan worden vastgesteld of een eventuele chirurgische procedure bij azoöspermie (vasovasostomie / vaso-epididymostomie /PESA/MESA/TESE) mogelijk is.

De verbindende factor tussen verminderde mannelijke reproductieve gezondheid en morbiditeit en mortaliteit van de man is testis gezondheid. Testisvolume, -ligging en -consistentie zijn onderdeel van de interpretatie van een afwijkende semenanalyse uitslag en bepalend voor de inschatting van het risico op zaadbalkanker en primair hypogonadisme op termijn (zie ook module Gezondheid van de subfertiele man).

b. Door wie dient scrotaal onderzoek uitgevoerd te worden?

Door eenieder die bevoegd en bekwaam is.

In de huidige praktijk in Nederland worden mannen die onderdeel zijn van een subfertil paar en een afwijkende semenanalyse of azoöspermie hebben zelden lichamelijk onderzocht door een zorgverlener (als deze geen uroloog is). In sommige ziekenhuizen worden mannen die de fertiliteitspoli bezoeken gevraagd een vragenlijst in te vullen over de positie van de ballen en of zij zelf een afwijking aan de ballen voelen.

Gynaecologen en fertiliteitsartsen voelen zich niet altijd bekwaam om lichamelijk onderzoek van de man uit te voeren. Testisvolume, consistentie en ligging worden niet bepaald, terwijl dit onderdeel is van de multiparametrische beoordeling van een afwijkende semenanalyse uitslag (WHO, 2021). Palpabele laesies in de testis, kenmerken die kunnen passen bij een varicocele of obstructieve azoöspermie kunnen gemist worden. Een man met afwijkende semenanalyse maar goed genoeg voor inseminatie, IVF of ICSI kan in de

huidige praktijk geassisteerde voortplanting worden aangeboden zonder lichamelijk onderzoek. Ook extremere, zeldzamere gevallen, zoals inguinaal gelegen testis of een palpabele testistumor, kunnen gemist worden als lichamelijk onderzoek vroeg in het diagnostisch traject achterwege gelaten wordt.

c. Hoe dient scrotaal onderzoek uitgevoerd te worden?

Mannen kunnen het onderzoek als beladen of belastend ervaren. Benoem voorafgaand aan het lichamelijk onderzoek wat dit inhoudt en wat het nut is van het lichamelijk onderzoek. Bespreek vragen of vervelende ervaringen voor de start van het onderzoek. Onderzoek de man in de houding welke het meest comfortabel aanvoelt voor zorgverlener/patiënt. Geef aan waar en wanneer je zal aanraken.

Liggende houding heeft de voorkeur omdat de patiënt op deze manier minder stress ervaart en minder neiging tot vagaal worden zal hebben. Het scrotum zal zich makkelijker zo laten palperen.

Het beoordelen van de varicocele kan duidelijker worden bij een staande patiënt.

d. Wat dient onderzocht en gedocumenteerd te worden?

Documenteer op gestandaardiseerde wijze het volgende:

Algemeen

Gewicht, lengte, BMI.

Algemene indruk: volledige ontwikkeling primaire en secundaire geslachtskenmerken (mate van androgenisatie).

Lichaamsbouw: indicatie van metabool syndroom of anabolengebruik.

Lichaamsbehandling.

Gynaecomastie ja/nee.

Testis

Aantal testes (Mono testis: links/rechts. Niet-palpabele testis)

Ligging testes (scrotaal/hoog-scrotaal/inguinaal (palpabel of niet-palpabel)/ectopisch).

Bij inguinaal gelegen testis: is deze scrotaal te brengen?

Volume testes (links/rechts, ml/cc).

Consistentie. Links (normaal/week). Rechts (normaal/week).

Noduli palpabel in één of twee testes?

Epididymis

Palpabel links/rechts/beiderzijds.

Volledig aangelegd?

Consistentie: normaal/week. Aanwezigheid cystes? Dilatatatie/stuwing links/rechts?

Funiculus

Volledige aanwezigheid van het vas deferens van pars tortuosa tot lieskanaal.

Varicocele: aanwezig in rust versus tijdens valsalva.

Subklinisch: niet-palpabel, enkel zichtbaar op beeldvorming

Klinisch:

- Graad I: Palpabel énkél tijdens valsalva-maneuver
- Graad II: Palpabel zonder valsalva-maneuver
- Graad III: Zichtbaar (beeld van "zak wormen")

Penis

Normale lengte.

Voorhuid: besneden/aanwezig, te nauw, huidaandoening.

Hypospadie.

Noteer bijkomende bevindingen zoals:

**) Littekens eerdere operatieve ingrepen:

(orchidopexie/liesbreukcorrectie/varicocelectomie/andere scrotale chirurgie -> links/rechts/ beiderzijds).

**) Bevindingen die een procedure (PESA, MESA, TESE, vasovasostomie of vaso-epididymostomie) kunnen hinderen:

(aanwezigheid hydrocele, extreme gespannenheid van de patiënt tijdens lichamelijk onderzoek (wat een ingreep onder plaatselijke verdoving onmogelijk kan maken).

**) Aan-/afwezigheid van gynaecomastie (bevraagt en indien patiënt twijfelt, onderzocht tijdens het lichamelijk onderzoek).

**) Extreme gespannenheid bij patiënt.

e. Welke vervolgstappen dienen er bij afwijkingen genomen te worden?

**) Echo scrotum is standaard bij afwijkend lichamelijk onderzoek of i.c.m. een belaste voorgeschiedenis (vb. cryptorchisme) :

1. Testis parenchym (Homogeen? Microlithiasis? Tumor? Dilatatie rete testis?)
2. Epididymis (Dilatatie? Cysten? Volledig ontwikkeld?)
3. Mogelijk varicocele (Diameter grootste vene? Reflux bij valsalva?)
4. Algemeen scrotaal (Hydro- of spermatocele?)

Zie ook module Beeldvormende diagnostiek. Overig aanvullend beeldonderzoek wordt besproken in ook besproken in deze module.

f. Wanneer is welke verdere verwijzing geïndiceerd? (bijvoorbeeld gynaecomastie bij hypogonadaal hypogonadisme / Klinefelter, hart&longen bij asthenozoöpermie)

**) Consulteer de huisarts of dermatoloog bij afwijkingen ter hoogte van huid in de genitale regio.

**) Consulteer de uroloog met andrologie expertise of uroloog-androloog bij problematiek ter hoogte van penis, meatus of bij erectiele dysfunctie, indien dit gemeenschap of ejaculatie bemoeilijkt.

**) Verwijs naar de endocrinoloog bij aanwezigheid van gynaecomastie (als vastgesteld door anamnese, inspectie en palpatie).

**) Bij de afwezigheid van de zaadleiters of bij asthenospermie, kunnen longproblemen voorkomen. Verwijs bij CBAVD en Primaire Ciliaire Dyskinesie (PCD) en anamnese van longproblemen naar de longarts.

Verwijs bij bevestiging van CFTR-dragerschap en PCD naar de Klinisch Geneticus voor counseling. Zie ook module Anamnese en module Genetisch onderzoek.

g. Organisatie van zorg: is echo scrotum vervangend voor lichamelijk onderzoek?

Een echo scrotum is niet vervangend voor lichamelijk onderzoek, het is *aanvullend*.

Belangrijkste reden is dat testis volume/consistentie/ligging en funiculus onderzoek betrouwbare klinische relevante informatie opleveren. Bij patiënten met overgewicht kan de betrouwbaarheid minder zijn. Kleine focale laesies, die (nog) niet palpeerbaar zijn, of testiculaire microlithiasis, kunnen echografisch gevonden worden.

Aanwezigheid van een subklinische varicocele kan worden bevestigd of uitgesloten. Op basis van het beeld kan gekozen worden voor chirurgisch ingrijpen of follow-up.

De aan- of afwezigheid van het vas deferens kan niet altijd echografisch bevestigd worden.

Kwaliteit van bewijs

Er zijn geen gerandomiseerde studies bij patiëntengroepen met en zonder lichamelijk onderzoek.

Lichamelijk onderzoek is de basis van geneeskundig onderzoek en is onmisbaar in de verdere begeleiding van de patiënt, zoals wat betreft verder in te zetten onderzoeken als nodig, als wat betreft behandeling en counseling.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun partner)

Leg de patiënt uit wat het nut is van het lichamelijk onderzoek en wat het precies inhoudt. Zorg dat de patiënt in een comfortabele houding ligt en vraag altijd eerst om toestemming voor aanraking. Leg uit dat eventueel ook een staande houding nodig is tijdens het onderzoek. Wees ervan bewust dat de patiënt zich kwetsbaar voelt tijdens het onderzoek en mogelijk hiervan niks zal laten merken of uitspreken.

Gewenste effecten

Gewenste effecten: op een makkelijke wijze extra informatie bekomen.

Er zijn geen ongewenste effecten.

Kostenaspecten

Er zijn geen kosten. Lichamelijk onderzoek vraagt enkele minuten tijd en levert voldoende informatie om een vervolg te kunnen inzetten.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Het lichamelijk onderzoek is voor iedereen gelijk. Het hieruit volgend advies wordt niet beïnvloed door gender, of beperkte vergoeding (dit consult wordt volledig vergoed).

In dat opzicht levert de interventie een toename van de gezondheidsgelijkheid op.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

Niet van toepassing.

Duurzaamheid

De interventie is duurzaam, lichamelijk onderzoek wordt uitgevoerd met handen en ogen. Enkel gebruik van een paar niet-steriele handschoenen.

Haalbaarheid

De interventie is haalbaar en de werkgroep voorziet geen belemmeringen om deze te implementeren.

Rationale van de aanbeveling

Lichamelijk onderzoek kost weinig tijd en is duurzaam. Lichamelijk onderzoek levert informatie op voor het al dan niet verder inzetten van onderzoek om meer duidelijkheid te krijgen over de reproductieve en algemene gezondheid van de patiënt en het toekomstige kind. Het lichamelijk onderzoek kan een verklaring opleveren voor de reden van subfertiliteit/infertiliteit en de (on)mogelijkheden voor verdere behandeling.

Onderbouwing

Achtergrond

Deze module geeft een overzicht van wat het lichamelijk onderzoek inhoudt. Lichamelijk onderzoek is, samen met de anamnese, de basis van een medisch consult. Bij afwijkende bevindingen kan er reden zijn gericht vervolgonderzoek in te stellen, zodat het gepaste vervolgleid kan worden ingesteld. Dit wordt besproken in module Beeldvormende diagnostiek en module Endocrinologische diagnostiek.

Samenvatting literatuur

Er is geen systematisch literatuuronderzoek verricht naar de waarde van lichamelijk onderzoek bij de analyse van een subfertiele/infertiele man. Het is echter algemeen aanvaard dat het een eenvoudige manier is om onmisbare informatie betreffende de algemene gezondheid van een patiënt op het spoor te komen, alsmede specifieke informatie betreffende -in dit geval- androgenisatie, secundaire geslachtskenmerken, uitwendig genitaal en verworven afwijkingen. De aanbevelingen zijn gebaseerd op minder directe evidence en expert opinion van de werkgroep.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, Krausz C, Giwercman A. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. Andrology. 2018 Jul;6(4):513-524. doi: 10.1111/andr.12502. PMID:

30134082.

Ronkes BL, Meißner A, Ebels KE. Chapter "The male genitalia" (pp.263-279) In: Physical Diagnostics, July 2023, DOI:10.1007/978-90-368-2931-1_24.

Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Jul;5(7):544-553. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30040-7. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27395771.

Beeldvormende diagnostiek

Uitgangsvraag

Wat is de rol van beeldvormend onderzoek bij de diagnostiek van subfertiele mannen?

Deze module bevat de volgende deelvragen:

- Bij welke subfertiele mannen dient een echo scrotum te worden uitgevoerd?
- Door wie kan een echo scrotum bij subfertiele mannen worden uitgevoerd?
- Waar moet een echo scrotum aanvraag minimaal aan voldoen?
- Waar moet een echo scrotum verslag minimaal aan voldoen? Wat zijn de definities van veel voorkomende bevindingen bij subfertiele mannen? Varicocele/stuwing epididymis/microlithiasis/niet-palpabele tumor/hydrocele/spermatocèle
- Wanneer is er een indicatie voor een echo prostaat?
- Wanneer is er een indicatie voor echo nieren?
- Wanneer is er een indicatie voor een echo abdomen/retroperitoneum?
- Welke aanbeveling of verwijzing naar welke richtlijn of richtlijnmodule wordt gedaan bij het vaststellen van bovengenoemde bevindingen?

Aanbeveling

Bij welke subfertiele mannen dient een echo scrotum te worden uitgevoerd?

Aanbeveling-1

Eindoordeel:

Zwakke voorwaardelijke aanbeveling voor het uitvoeren van een echo scrotum.

Voer een echo scrotum uit bij mannen die onderdeel zijn van een subfertil paar

- EN tenminste sterk afwijkende semenanalyse parameters concentratie en progressieve motiliteit hebben.
- EN/OF tenminste 1 afwijking bij het lichamelijk onderzoek van het scrotum.
- EN/OF een voorgeschiedenis hebben van cryptorchisme, torsio testis, zaadbalkanker of een positieve familieanamnese voor zaadbalkanker.

Stel een gedetailleerde aanvraag en verslaglegging op voor echo scrotum in het kader van mannelijke subfertiliteit ketenzorg, en verwijst naar een uroloog met andrologie als aandachtsgebied of een uroloog-androloog bij afwijkende bevindingen.

Wanneer is er een indicatie voor een echo prostaat?

Aanbeveling-2

Zwakke voorwaardelijke aanbeveling voor het uitvoeren van een echo prostaat.

Voer optioneel een echo prostaat uit als er sprake is van een azoöspermie, ejaculaat volume <1.5ml, pH ~6.5, bij normaal serum testosteron en palpabel vas deferens om een prostaatcyste of afwezigheid van vesiculae seminalis uit te sluiten.

Wanneer is er een indicatie voor echo nieren?

Aanbeveling-3

Eindoordeel:

Zwakke voorwaardelijke aanbeveling voor het uitvoeren van een echo nieren.

Voer een echo nieren uit als er sprake is van een azoöspermie, ejaculaat volume <1.0ml, pH ~6.5, en uni- of bilaterale afwezigheid van het vas deferens ongeacht Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-status.

Wanneer is er een indicatie voor een echo abdomen/retroperitoneum?

Aanbeveling-4

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor het uitvoeren van een echo abdomen/retroperitoneum.

Er is geen indicatie voor een standaard echo abdomen bij bilaterale of rechtzijdige varicocele.

Overweeg een echo abdomen/retroperitoneum uit te voeren bij een nieuw ontstane geïsoleerde rechtszijdige, hooggradige (gr 3) varicocèle.

Overwegingen

a. Bij welke subfertiele mannen dient een echo scrotum te worden uitgevoerd?

De combinatie van afwijkende semenanalyse en afwijkend lichamelijk onderzoek rechtvaardigt aanvullend echo scrotum. Azoöspermie en extreme oligoasthenospermie rechtvaardigen altijd een echo scrotum. Een voorgeschiedenis van cryptorchisme of torsio testis of zaadbalkanker of een positieve familieanamnese voor zaadbalkanker rechtvaardigen een echo scrotum. Zie module Lichamelijk onderzoek.

Voer een echo scrotum uit:

- Ter voorbereiding op een chirurgische behandeling van een obstructieve azoöspermie niet gerelateerd aan vasectomie (PESA/MESA/TESE bij CBAVD/CF of vaso-epididymostomie na infectie) en niet-obstructieve azoöspermie (TESE).
- Bij patiënten bij wie lichamelijk onderzoek om een varicocele uit te sluiten niet mogelijk is.
- Om een klinische varicocele te bevestigen.

Zorg voor multidisciplinair beleid, supervisie in de ketenzorg en verwijzing naar een uroloog bij afwijkend echo scrotum onderzoek.

Zie ook aanbevelingen van internationale richtlijnen:

- EAU guideline for Sexual and Reproductive Health

- [Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I \(2020\) | American Society for Reproductive Medicine | ASRM.](#)
- [EAA Library - EAA Clinical Guidelines \(andrologyacademy.net\)](#)

b. Door wie kan een echo scrotum bij subfertiele mannen worden uitgevoerd?

Het [curriculum voor de opleiding urologie uit 2021](#) stelt dat een AIOS die een andrologie differentiatie stage volgt onder supervisie een echo scrotum leert uit te voeren.

Er zijn [5 ziekenhuizen/centra in 4 opleidingsregio's](#) die een differentiatie stage Andrologie aanbieden.

De aantekening klinische andrologie is te behalen bij de European Academy for Andrology (EAA), na het bijhouden van een klinisch portfolio voor twee jaar, begeleiding en klinische/chirurgische training door een EAA geaccrediteerd trainingscentrum en na het succesvol afleggen van een mondeling en schriftelijk examen. Er is in Nederland 1 EAA trainingscentrum [Erasmus MC Rotterdam]. De EAA biedt een [echografie cursus](#) aan voor beeldvormend onderzoek in het kader van mannelijke subfertiliteit.

De werkgroep is van mening dat urologen met een EAA-certificaat klinisch androloog, urologen die een differentiatiestage andrologie of de EAA-echografie cursus volgden en urologen die onderdeel zijn van een regionale ketenzorg andrologie bekwaam en bevoegd zijn om echo scrotum uit te voeren.

Een echo scrotum kan worden uitgevoerd door een algemeen radioloog. De vraagstelling (subfertiliteit/risico factoren voor zaadbalkanker), uitvoering van het onderzoek (liggend/staand) en verslag moeten wel specifiek toegespitst zijn op mannelijke subfertiliteit diagnostiek (echografisch testis volume bepaling, bevindingen geassocieerd met obstructie (tubulaire ectasie van de rete testis, dilatatie van het corpus epididymis), aantal en type TM, varicocele).

De werkgroep is van mening dat radiologen en urologen die in ketenzorg echo scrotum verrichten, kennisgenomen moeten hebben van deze richtlijn en afspraken moeten maken met verwijzers over vraagstelling, uitvoering van het onderzoek, definities van varicocele en TM en afspraken over doorverwijzing, behandelopties en counseling die aansluiten bij deze richtlijn.

Urologen: Voer een echo scrotum uit in het kader van mannelijke subfertiliteit diagnostiek als je bekwaam en bevoegd bent door opleiding en onderdeel bent van regionale ketenzorg mannelijke subfertiliteit/Andrologie.

Radiologen: Voer een echo scrotum uit in het kader van mannelijke subfertiliteit diagnostiek als je kennis hebt genomen van bovenstaande aanbevelingen en onderdeel bent van regionale ketenzorg mannelijke subfertiliteit/Andrologie.

c. Waar moet een echo scrotum aanvraag minimaal aan voldoen?

- Benoem de afwijkende bevindingen bij semenanalyse en lichamelijk onderzoek die aanvraag van echo scrotum rechtvaardigen, of factoren in de voorgeschiedenis:
 - Oligospermie, asthenospermie, laag ejaculaatvolume i.c.m. lage pH, OAT, cryptozoospermie,

azoospermie, testis volume o.b.v. Prader orchidometer, ligging van de testis [inguinaal, scrotaal], consistentie testis, klinische varicocele, adipositas waardoor lichamelijk onderzoek niet betrouwbaar is, stuwung epididymis, hydrocele, spermatocele, liesbreuk, afwezigheid vas deferens, cyste epididymis/testis, palpabele laesie testis).

- Benoem eventuele klinische risicofactoren voor zaadbalkanker uit anamnese, familieanamnese en voorgeschiedenis:
 - Cryptorchisme/orchidopexie/retractiele testis/hernia inguinalis correctie kinderleeftijd.
 - Zaadbalkanker contralateraal.
 - Zaadbalkanker vader of broer(s).
 - Torsio testis.
- Vraag rapportage van bevindingen:
 - Echografisch testis volume.
 - Aanwijzingen voor obstructie.
 - Aanwezigheid van TM.
 - Varicocele.
 - Laesies testis parenchym.
 - Bijzonderheden testis/epidymis/funiculus/scrotum.

d. Waar moet een echo scrotum verslag minimaal aan voldoen?

Wat zijn de definities van veel voorkomende bevindingen bij subfertiele mannen? Varicocele/stuwung epididymis/microlithiasis/niet-palpabele tumor/hydrocele/spermatocele

Er is in Nederland geen handhaving van de aanbevelingen van de richtlijnen van de European Society of Urogenital Radiology (ESUR) over definitie van TM (Richenberg, 2015) en testisvolume bepalingen (Freeman, 2020).

De EAU guideline on sexual and reproductive health 2025 (Salonia, 2025) stelt dat een klinisch relevante varicocele wordt vastgesteld door middel van lichamelijk onderzoek van de man, in staande en liggende positie. Een echo scrotum kan gebruikt worden om een varicocele vast te stellen bij obese patiënten, een klinische varicocele te bevestigen of de gradering te verfijnen door de mate van reflux en vaatdiameter toename bij Valsalva echografisch vast te stellen. De AUA/ASRM guideline for the diagnosis and treatment of infertility in men uit 2021 concludeert hetzelfde (Schlegel, 2021).

De werkgroep concludeert dat een echo scrotum verslag moet voldoen aan onderstaande opsomming. De definities van veel voorkomende afwijkingen bij mannen met subfertiliteit zijn:

- Rapporteer systematisch:
 - Echografisch testis volume $L \times B \times H \times 0.71$ (Lambert formule).
 - Aspect testis parenchym (homogeen, inhomogeen).
 - Aanwijzingen voor testiculaire of epididymale obstructie (dilatatie caput, corpus epididymis/"spekkoek" aspect epididymis, tubulaire ectasie rete testis).
 - Aanwezigheid van TM: aantal per gezichtsveld, totaal in de gehele testis, aspect (<3mm of grof >3mm of geclusterd).
 - Varicocele: liggend/staand of na Valsalva: maximale vaatdiameter, reflux, duur reflux (< of > 2 sec).

- Laesies testis parenchym (afmetingen (L, B, H), laesie volume, neovascularisatie, echografisch aspect (hypo/hyperechogeen, gelobd, circumscrip/diffuus, lokalisatie nabij rete testis/centraal, perifeer/contourverandering tunica albuginea, calcificaties).
- Bijzonderheden testis/epidymis/funiculus/scrotum (simpele cysten, spermatocele, hydrocele, hydrocele communicans).
- Formuleer de conclusie, eventuele differentiaaldiagnose en eventuele aanbevelingen naar aanleiding van de bevindingen van het echo scrotum onderzoek:
 - Testis atrofie (testis volume < 12 ml).
 - Aanwijzingen voor obstructie thv vas deferens/epididymis/rete testis.
 - Wel/geen testiculaire microlithiasis (=tenminste 5 TM per gezichtsveld).
 - Sterrenhemel (sneeuwstorm) microlithiasis (=>20 TM per gezichtsveld).
 - Bevestiging klinische varicocele of klinisch relevante varicocele wanneer lichamelijk onderzoek onbetrouwbaar is.
 - Differentiaaldiagnose maligne laesie testis (maligne testiculaire kiemceltumor [seminoma of non-seminoma testis], lymfoom, metastase) of benigne laesie (Epidermoid cyste, Leydigceltumor, Sertoli cel tumor, Sarcoidose, Testicular Adrenal Rest Tumor (TART)).
 - Klinische relevantie bijzonderheden testis/epidymis/funiculus/scrotum.

e. Wanneer is er een indicatie voor een echo prostaat?

Zowel de EAU als AUA/ASRM als EAA guidelines bevelen TRUS aan, bij bevindingen verdacht voor (partiële) ejaculatory duct obstruction (azoöspermie, ejaculaat volume <1.5ml, pH ~6.5 bij normaal serum testosteron, palpabel vas deferens) om de oorzaak van de obstructie ter hoogte van de prostaat vast te stellen en behandeling te overwegen (aspiratie midline prostaat/Mullerse cyste, endoscopisch sonderen of transurethaal openen van cyste of ductus ejaculatorius versus chirurgisch zaadcellen verkrijgen door middel van MESA/PESA/TESE). TRUS wordt in Nederland uitgevoerd door urologen.

Gezien de niet-gegarandeerde uitkomst van de mogelijke behandelingen, en de hieraan verbonden kans op co morbiditeit, is het een optie de echo prostaat met de man te bespreken.

De bestaande richtlijnen van de EAU (Salonia, 2025), ASRM (Schlegel, 2021) en EAA concluderen dat er geen meerwaarde is van TRUS bij obstructieve azoöspermie op basis van Congenitale Bilaterale Afwezigheid van het Vas Deferens (CBAVD).

f. Wanneer is er een indicatie voor echo nieren?

Bij zowel patiënten met CBAVD als unilaterale afwezigheid van het vas deferens (CUAVD, Congenitale Unilaterale Afwezigheid van het Vas Deferens) komen ipsilaterale anomalie van de nier, inclusief agenesie, voor in respectievelijk 10% en 26-75%.

Echo nieren wordt daarom aanbevolen bij mannen met niet palpabel uni- of bilateraal vas deferens, ongeacht of CFTR-gen mutatie gevonden wordt.

g. Wanneer is er een indicatie voor een echo abdomen/retroperitoneum?

Zowel de guideline van de ESUR (Freeman, 2020) als de ASRM (Schlegel, 2021) concluderen door middel van expert opinion dat er geen bewijs is voor het routinematig uitvoeren van echo abdomen/retroperitoneum voor geïsoleerde kleine of matige gr I tot II rechtzijdige varicocele.

De werkgroep is van mening dat een echografie van het retroperitoneum overwogen kan worden om een nier- of retroperitoneale tumor uit te sluiten, bij recent verworven varicocele rechts.

h. Welke aanbeveling of verwijzing naar welke richtlijn of richtlijnmodule wordt gedaan bij het vaststellen van afwijkende bevindingen bij beeldvormende diagnostiek?

De richtlijn werkgroep verwijst naar module Lichamelijk onderzoek en voor specifieke vervolgstappen naar module Genetisch onderzoek, module Varicocèle, module Hypogonadisme, module Niet obstructieve azoöspermie en richtlijn Obstructieve azoöspermie.

Overleg of verwijs naar een regionaal centrum met urologisch-andrologische expertise bij niet palpabele maar echografisch vastgestelde laesies in de testis bij mannen met kinderwens. Uitgestelde behandeling tot na afronden fertiliteit behandeling met actief vervolgen of excisie met vriescoupe kan overwogen worden. Verwijs palpabele testistumoren die echografisch bevestigd worden met spoed naar een uroloog (<3 dagen).

Kwaliteit van bewijs

De verantwoording voor beeldvormende diagnostiek indicaties, uitvoer en verslaglegging, is gebaseerd op internationale richtlijnen en expert opinion.

Er is een afweging gemaakt bij de aanbevelingen, op basis van haalbaarheid, bijdrage aan een diagnose en behandeling van mannelijke subfertiliteit, meerwaarde voor de algemene en testis specifieke gezondheid van de patiënt, organisatie van zorg, opleiding, en bekwaamheid zorgverleners.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun partner)

De gewenste effecten voor de patiënt zijn dat beeldvormende diagnostiek bijdraagt aan de diagnose van de mannelijke subfertiliteit aan een zo kort mogelijke tijd tot toegang van de meest geschikte behandeloptie.

Echo scrotum en echo prostaat kan in veel centra door de uroloog tijdens het eerste consult worden verricht, waardoor bij afwijkende semenanalyse en afwijkend lichamelijk onderzoek snel informatie verzameld wordt, die bijdraagt aan de diagnose en daarmee samenhangende behandeladviezen.

Echo scrotum en echo nieren kunnen bevindingen opleveren, die belangrijk kunnen zijn voor de algemene gezondheid en overleving van de patiënt.

Ongewenste effecten voor de patiënt kunnen ongemak en onzekerheid zijn. Patiënten kunnen echo scrotum en echo prostaat onderzoek als onprettig tot zeer belastend ervaren. Ook kunnen patiënten geconfronteerd worden met onzekerheid over de klinische betekenis van bijvoorbeeld testiculaire microlithiasis of consequentie van een intratesticulaire laesie. Goed bedoelde preventieve maatregelen zoals het advies maandelijks zelf onderzoek van de testis te doen, kunnen stressvol zijn voor patiënten. De voorkeur voor patiënten moet meegewogen worden bij vaststellen van het behandelplan.

Kostenaspecten

Het verrichten van beeldvormende diagnostiek levert meer kosten op ten opzichte geen aanvullend onderzoek. Er is geen onderzoek naar de kosteneffectiviteit van beeldvorming, maar deze richtlijn module beoogt doublures in onderzoek tegen te gaan en netwerkvorming, kennisdeling en ontwikkeling te bevorderen wat bij zal dragen aan verbeterde diagnostiek van de man met subfertiliteit. De bijvangst van adequaat ingezette beeldvormende diagnostiek kan bijdragen aan gezondheidswinst van de man.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De module beoogt de toegang tot beeldvormende diagnostiek en de kwaliteit van het onderzoek, interpretatie en behandelconsequenties te verbeteren, zodat deze gelijk is voor alle patiënten die met mannelijke subfertiliteit geconfronteerd worden.

Aanvaardbaarheid

De werkgroep voorziet geen ethische bezwaren, op voorwaarde dat patiënten goed geïnformeerd, met oog voor ongemak en lichamelijke integriteit benaderd worden.

Duurzaamheid

Bij beeldvormende diagnostiek wordt gebruik gemaakt van apparatuur en disposables zoals niet steriele handschoenen, condooms voor TRUS en schoonmaakartikelen. Zorgverleners worden door green teams in ziekenhuizen en richtlijnen gewezen op het minimaliseren van disposables.

Door echo scrotum onderzoek uit te voeren, aansluitend aan lichamelijk onderzoek van de man, worden het gebruik van niet-steriele handschoenen en de reisbewegingen van de patiënt geminimaliseerd, Vooral het minimaliseren van reisbewegingen voor verschillende polikliniek of ziekenhuis bezoeken kan bijdragen aan een duurzamer zorgpad.

Haalbaarheid

De haalbaarheid van de aanbevelingen voor diagnostiek hangen af van de implementatie. Bereidwilligheid van zorgverleners om de huidige werkwijze aan te passen is een randvoorwaarde, maar ook toegang tot opleiding en mogelijkheden tot netwerkvorming zijn nodig om tot verbetering van kwaliteit van zorg te komen.

Onderbouwing

Achtergrond

Huidige situatie echo scrotum, probleem van de huidige situatie/knelpunten:

De Nederlandse landelijke netwerkrichtlijn subfertiliteit uit 2010 adviseerde alleen echografisch onderzoek te doen van het scrotum als er sprake is van een afwijkende semenanalyse (extreme oligoasthenoteratozoöspermie (OAT) of azoöspermie) gecombineerd met één of meerdere risico factoren voor zaadbalkanker. Risicofactoren voor zaadbalkanker werden gedefinieerd als palpabele testisafwijking en/of testisvolume minder dan 15 ml en/of een voorgeschiedenis van niet scrotale testis en/of een positieve familieanamnese voor zaadbalkanker.

Er werd aanbevolen in geval van onduidelijkheden bij lichamelijk onderzoek plaatselijke afspraken te maken tussen de uroloog en gynaecoloog over wie (gynaecoloog, uroloog of beiden) wat (aanvragen en verrichten van de echografie) doet in het kader van het echografisch onderzoek in geval van risicofactoren voor zaadbalkanker. In geval van onduidelijkheden bij lichamelijk onderzoek was de aanbeveling te verwijzen naar de uroloog. Er werd gesteld dat het vanzelfsprekend is een man met echografische afwijkingen te verwijzen naar een uroloog.

Een echo scrotum wordt in sommige regio's en ziekenhuizen aangevraagd door de gynaecoloog of fertiliteitsarts als substituut voor lichamelijk onderzoek van de man met afwijkende semenanalyse.

De echo scrotum wordt in de meeste gevallen uitgevoerd door de algemeen radioloog, waarbij vraagstelling, uitvoering van het onderzoek en verslag niet specifiek toegespitst zijn op mannelijke subfertiliteit diagnostiek. Ondanks consensus in de literatuur, is er geen uniforme definitie of verslaglegging van klinisch significante echografische bevindingen van varicocele of testiculaire microlithiasis.

Er is regionale praktijkvariatie in de opleiding en bekwaamheid van urologen om echo scrotum uit te voeren. Specifieke kenmerken relevant voor de diagnose en behandeling van mannelijke subfertiliteit (vb. varicocele of obstructie ter plaatse van de rete testis of epididymis) worden soms alleen in gespecialiseerde andrologische centra onderkend of beschreven in het echo scrotum verslag. Er is geen internationale consensus over de interpretatie van mogelijke risico factoren voor zaadbalkanker die alleen echografisch zijn vast te stellen zoals het aantal testiculaire microlithiasis (TM) per gezichtsveld. Noch is er consensus over het zorgpad bij testiculaire kleine laesies, die als toevalsbevindingen gevonden kunnen worden bij een echo scrotum bij mannen met subfertiliteit.

Tot slot is er geen uniforme counseling, instructie of preventiestrategie voor Nederlandse mannen met risico factoren voor zaadbalkanker. Ook is er geen aanbeveling welke zorgverlener verantwoordelijk is voor de informatieoverdracht en counseling van patiënten over bijvoorbeeld zelf onderzoek van de testis.

Potentiële nadelige effecten van huidige situatie echo scrotum:

- Het missen van de kans om een verklaring/werkdiagnose voor de mannelijke subfertiliteit te stellen.
- Het missen van de kans om patiënten met risicofactoren voor zaadbalkanker of morbiditeit gerelateerd aan subfertiliteit of risico op hypogonadisme te identificeren en over deze risico's te counselen.
- Het missen van diagnoses intratesticulaire laesie/ruimte-innemende processen, parenchymateuze testis afwijkingen.
- Een hoge herhaalfactor van het echografisch onderzoek van het scrotum verder in de zorgketen.

Door het aanpassen van de richtlijn wordt beoogd:

- Verbeterde kwaliteit aanvullende diagnostiek.
- Toename van vertrouwen van patiënt en partner in het zorgproces en zorgverleners.
- Gezondheidswinst door verbeterde counseling, instructie of preventiestrategie voor Nederlandse mannen met risico factoren voor zaadbalkanker door middel van zelf onderzoek testis, en opvolgen van leefstijl adviezen bij risico factoren voor metabool syndroom en hypogonadisme o.b.v. testis atrofie

(<12 ml).

- Kostenreductie door “first time right” principe.

Huidige situatie echo prostaat (transrectale ultrasound: TRUS)

De Nederlandse deelrichtlijn obstructieve azoöspermie doet geen aanbevelingen over de indicatie voor het uitvoeren van echo prostaat (TRUS).

TRUS wordt door patiënten ervaren als een belastend onderzoek.

Door middel van TRUS kunnen zeldzame oorzaken van obstructieve azoöspermie gediagnosticeerd worden (midline prostaat cyste/Mullerse cyste, ductus ejaculatorius obstructie of agenesie van de vesiculae seminalis). De behandelopties inclusief natuurlijke zwangerschapskansen en complicaties zijn niet systematisch onderzocht, weinig voorkomend en controversieel (aspiratie cyste, endoscopisch sonderen of transurethaal openen van cyste of ductus ejaculatorius versus chirurgisch zaadcellen verkrijgen door middel van MESA/PESA/TESE).

Punten ter verbetering zorg man met subfertiliteit:

- Verbeteren kennisniveau en kwaliteit echo scrotum door middel van landelijke, multidisciplinaire consensus indicatie/aanvraag/uitvoering/verslag/interpretatie echo scrotum, uitgevoerd in het kader van mannelijke subfertiliteit.
- Verbeteren counseling/preventie risico op zaadbalkanker en morbiditeit gerelateerd aan subfertiliteit of risico op hypogonadisme (zie module Gezondheid van de subfertiele man).
- Stimuleren werken in regionale kennisnetwerken (zie module Organisatie van zorg).
- Zo kort mogelijke doorlooptijden, zonder doublures in diagnostiek.
- Verbeteren uniformiteit ten aanzien van vervolgsbeleid bij toevallsbevinding testiculaire laesies.
- Versmallen indicatie TRUS, echo nieren, echo abdomen/peritoneum.

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht omdat de werkgroep van mening is dat deze vraag zich hiermee niet goed laat beantwoorden. Er worden hier handvatten gegeven voor het gebruik van beeldvormend onderzoek bij de diagnostiek van mannen met subfertiliteit. Deze zijn gebaseerd op bestaande richtlijnen, narratief literatuuronderzoek en expert opinion, in overeenstemming met alle leden van deze werkgroep.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Freeman S, Bertolotto M, Richenberg J, Belfield J, Dogra V, Huang DY, Lotti F, Markiet K, Nikolic O, Ramanathan S, Ramchandani P, Rocher L, Secil M, Sidhu PS, Skrobisz K, Studniarek M, Tsili A, Tuncay Turgut A, Pavlica P, Derchi LE; members of the ESUR-SPIWG WG. Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading. *Eur Radiol.* 2020 Jan;30(1):11-25. doi: 10.1007/s00330-019-06280-y. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31332561.

Richenberg J, Belfield J, Ramchandani P, Rocher L, Freeman S, Tsili AC, Cuthbert F, Studniarek M, Bertolotto M, Turgut AT, Dogra V, Derchi LE. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. *Eur Radiol.* 2015 Feb;25(2):323-30. doi: 10.1007/s00330-014-3437-x. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25316054.

Salonia A, Capogrosso P, Boeri L, Cocci A, Corona G, Dinkelman-Smit M, Falcone M, Jensen CF, Gül M, Kalkanli A, Kadioğlu A, Martinez-Salamanca JI, Afonso Morgado L, Russo GI, Serefoğlu EC, Verze P, Minhas S. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2025 Update on Male Hypogonadism, Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, and Peyronie's Disease. *Eur Urol.* 2025 Jul;88(1):76-102. doi: 10.1016/j.eururo.2025.04.010. Epub 2025 May 8. PMID: 40340108.

Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, Mulhall JP, Niederberger C, Sandlow JI, Sokol RZ, Spandorfer SD, Tanrikut C, Treadwell JR, Oristaglio JT, Zini A. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I. *J Urol.* 2021 Jan;205(1):36-43. doi: 10.1097/JU.0000000000001521. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33295257.

Endocrinologische diagnostiek

Uitgangsvraag

Welk endocrinologisch onderzoek is geïndiceerd bij mannelijke subfertiliteit?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- a. Wanneer geven klinische verschijnselen een aanwijzing voor hypogonadisme bij mannen?
- b. Welke endocrinologische testen dienen initieel aangevraagd te worden?
- c. Welke aanvullende endocrinologische onderzoeken zijn geïndiceerd bij welke specifieke symptomen?

Aanbeveling

Meet bij verdenking op mannelijke subfertiliteit en daarbij horende oligospermie (concentratie onder referentiewaarde)/azoöspermie en/of testis volume <12ml standaard testosteron, LH en FSH.

Bevestig een testosteron waarde onder het referentie-interval met een meting in een tweede afname vroeg in de ochtend (vóór 10 uur) samen met prolactine en SHBG voor de berekening van vrij testosteron.

Indien het vrij testosteron normaal is met een laag SHBG en een normaal prolactine, dienen leefstijl factoren besproken te worden en overgewicht behandeld te worden.

Indien testosteron bij herhaling laag is en LH/FSH zijn verhoogd, verwijs of overleg met een uroloog-androloog of een uroloog met aandachtsgebied andrologie. Zie [module Hypogonadisme](#).

Bevestig een verhoogd prolactine boven het referentie-interval met een tweede meting waarbij gecontroleerd wordt op aanwezigheid van macroprolactine. Als de tweede prolactine meting verhoogd is met tenminste 2x de bovengrens van het referentie-interval en macroprolactine negatief is, dient doorverwezen te worden naar een endocrinoloog voor verdere evaluatie van de hypofyse functie. Concentraties tot 2x de bovengrens worden ook gevonden bij afnamestress.

Vraag intoxicaties (m.n. opioïden en anabole steroïden) uit en denk aan een hormoonproducerende tumor indien testosteron normaal of verhoogd is, met een laag LH en FSH.

Leg casuïstiek, waarbij bij herhaalde meting geïsoleerd sterk verlaagd LH of FSH wordt gevonden zonder verklaring, voor aan een centrum met andrologische expertise in uw regio.

Overwegingen

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Het doel van deze tekst is het inzetten van zinvolle diagnostiek naar endocrinologische oorzaken voor mannelijke subfertiliteit. Diagnostiek is primair gericht op het vaststellen van de meest voorkomend oorzaak van mannelijke subfertiliteit: testiculair falen en het onderscheiden van obstructieve van niet-obstructieve azoöspermie. Daarnaast is het uitsluiten van mannelijk hypogonadisme, zowel primair testiculair, centraal als

iatrogeen essentieel in de diagnostiek van de man met subfertiliteit (zie [module Hypogonadisme](#) voor uitgebreidere uitleg van de verschillende oorzaken van hypogonadisme) en om mogelijk behandelbare oorzaken van subfertiliteit op te sporen, het stellen van een diagnose en het behandelen van de eventuele gevolgen van hypogonadisme.

Hierbij is vooral uitgegaan van de Endocrine Society Clinical Practice Guideline: Testosterone therapy in men with hypogonadism (Shalender, 2018).

Deze richtlijn verschilt in zoverre van focus, dat daar alle indicaties voor behandeling van mannelijk hypogonadisme worden besproken. In de huidige richtlijn is de ingang expliciet mannelijke subfertiliteit wat de vooraf-kans op mannelijk hypogonadisme groter maakt. Om die reden wordt in tegenstelling tot de internationale richtlijn het standaard meten van testosteron, LH en FSH aanbevolen bij een verdenking op mannelijke subfertiliteit met daarbij horende oligospermie (met name bij concentratie < 10 miljoen/mL) (Sigman, 1997), azoöspermie en/of laag testis volume (<12ml) (zie [module Lichamelijk onderzoek](#)). Bij mannen met kinderwens, die zich presenteren met seksuele disfunctie, klachten die kunnen passen bij hypogonadisme en normale semen parameters is screening met testosteron, LH en FSH ook geïndiceerd.

Laboratoria kunnen testosteron, LH en FSH-bepaling uitvoeren door middel van immunoassay of LCMS. Het laboratorium hanteert herleidbare en methode-specifieke referentie-intervallen bij alle gerapporteerde hormoon concentraties. De referentie-intervallen van verschillende instellingen overlappen maar zijn niet 1 op 1 vergelijkbaar. Sommige laboratoria rapporten voor leeftijd of BMI gecorrigeerde referentie-intervallen. Aanbeveling is om van een vaste ondergrens uit te gaan. De leeftijdsgebonden daling van testosteron lijkt vooral een afspiegeling van de algehele gezondheid en comorbiditeiten. (Kelsey, 2014; Sartorius, 2012)

De zorgverlener die de bepalingen aanvraagt moet op de hoogte zijn van de gebruikte meetmethode en de bijbehorende (methode-specifieke) referentie-intervallen om de gerapporteerde concentraties te interpreteren. **In het vervolg van deze tekst wordt gesproken over een lage uitslag als deze onder de ondergrens van het referentie-interval valt en hoog als deze boven de bovengrens valt.**

Bij een lage totaal testosteron concentratie dient de meting bevestigd te worden met een tweede afname vroeg in de ochtend (vóór 10 uur) in combinatie met SHBG, zodat ook het vrije testosteron berekend kan worden, en prolactine (Hyperprolactinemie onderdrukt de testosteronproductie).

Verhoogd FSH weerspiegelt indirect een verminderde Sertoli-cel functie, via gestoorde inhibine B productie, als oorzaak voor verminderde spermatogenese. Daarnaast correleert FSH met de hoeveelheid spermatogonia. Verhoogd LH weerspiegelt voornamelijk een tekort aan testosteron door het wegvallen van de negatieve feedback. Bij maturatie-arrest of gemengde vormen van spermatogenic failure kan het FSH normaal zijn omdat spermatogonia aanwezig zijn maar de meiose verstoord is waardoor ze spermatocyt of spermatide ontwikkeling niet kunnen doorlopen (Leslie, 2024). Dit is belangrijke informatie voor de patiënt met azoöspermie omdat normaal LH, FSH en testosteron concentraties geen garantie zijn voor het vinden van zaadcellen bij TESE (zie [module Niet obstructieve azoöspermie](#)).

De meting van Inhibine B lijkt vooral bij secundair hypogonadisme nog enige meerwaarde te geven in de voorspelling van de respons op gonadotropine behandeling, maar in de algemene doelgroep van deze richtlijn heeft het in de diagnostiek geen meerwaarde. (Alexander, 2024; McLachlan, 1990).

Een verstoorde balans van testosteron en oestradiol ligt meestal ten grondslag aan gynaecomastie (GM). Belangrijkste aanwijsbare oorzaken voor GM zijn medicatie (w.o. prolactine-verhogende medicatie, spironolacton, anti-retrovirale medicatie), anabole steroïden en hypogonadisme. Overige gevallen lijken vooral geassocieerd met het metabool syndroom (Costanzo, 2018).

In een goed gecontroleerde studie werden geen verschillen in biochemische parameters gevonden, met uitzondering van metabool syndroom gerelateerde parameters. De analyse van oestradiol lijkt geen toegevoegde waarde te hebben voor het vinden van de oorzaak van gynaecomastie (Vita, 2021).

Ook het gebruik van cannabis is niet direct aan GM gerelateerd, maar eerder via ongezonde leefstijl en metabool syndroom, geassocieerd met frequent cannabisgebruik (Braunstein, 2023).

Het medicamenteus verlagen van oestradiol bij mannen met overgewicht en kinderwens lijkt de kans op een succesvolle conceptie niet te verhogen.

Interpretatie van endocrinologisch onderzoek:

- Indien testosteron bij herhaling laag is en LH/FSH zijn verhoogd, verwijs of overleg met een uroloog met aandachtsgebied Andrologie. Zie module Hypogonadisme.
- Indien testosteron bij herhaling laag is, en LH/FSH zijn (laag-)normaal dan is vervolgonderzoek geïndiceerd. Gebruik SHBG en testosteron om vrij testosteron te berekenen en meet prolactine.
- Gebruik de formules van Vermeulen voor de berekening van het vrije testosteron. Hiervoor zijn online rekentools beschikbaar (waaronder www.ISSAM.ch/freetesto.html). Informeer bij het laboratorium naar de referentie-interval behorend bij de gebruikte meetmethoden voor testosteron en SHBG (Vermeulen 1999).
 - a. Indien vrij testosteron normaal is met een laag SHBG en een normaal prolactine, dienen leefstijl factoren uitgezocht te worden en overgewicht behandeld te worden. Zie module Leefstijlinterventies.

Het is belangrijk om te weten, dat mannen met een laag totaal testosteron en een hoge BMI vaak een normaal vrij testosteron hebben door lage SHBG-concentraties. Deze groep heeft meestal geen seksuele of fysieke tekenen van hypogonadisme, dus in het licht van de mannelijke subfertiliteit is hier het advies leefstijlmodificatie en afvallen (Antonio, 2016).
 - b. Indien prolactine verhoogd is, beveelt de werkgroep een tweede prolactine meting in te zetten en macroprolactine te laten uitsluiten. Raadpleeg hiervoor de betrokken laboratoriumspecialist klinische chemie. Als de tweede prolactine meting verhoogd is en macroprolactine negatief is, dient doorverwezen te worden naar een endocrinoloog voor verdere evaluatie van de hypofyse functie. Stress geïnduceerde prolactine-verhoging is zelden boven de 2x bovengrens en kan uitgesloten worden door een afname uit een venflon na 30 minuten liggen. (Almazrouei, 2021). Het doel van de verwijzing is uitsluiten van een hypofysetumor, inclusief prolactinoom,

stapelingsziekten, hypofysitis of congenitale aandoeningen van de hypothalamus of hypofyse. Aanvullende klachten gerelateerd aan ernstige hyperprolactinemie of hypofysefunctie stoornissen, zoals visusklachten of hoofdpijn dragen bij aan de urgentie van verwijzing. De werkgroep raadt af om zonder analyse door een endocrinoloog of tenminste multidisciplinair overleg prolactine verlagende medicatie (b.v. cabergoline) te starten bij de man met subfertiliteit bij wie verhoogd prolactine is vastgesteld. Er is geen bewijs dat de behandeling van matig verhoogd prolactine e.c.i. de kans op conceptie verhoogt.

- Indien testosteron normaal of verhoogd is, met een laag LH en FSH dienen intoxicaties uitgevraagd te worden (m.n. opioïden en anabole steroïden), dan wel gedacht te worden aan een hormoonproducerende tumor.
- Leg casuïstiek, waarbij bij herhaalde meting geïsoleerd sterk verlaagd LH of FSH wordt gevonden zonder verklaring, voor aan een centrum met andrologische expertise in uw regio. Op indicatie kan aanvullende beeldvorming of genetische diagnostiek worden ingezet.

Kwaliteit van bewijs

Er zijn geen studies beschikbaar die de waarde van het endocrinologisch onderzoek afzetten tegen geen onderzoek verrichten in het diagnostisch traject van mannelijke subfertiliteit.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun partner)

Het is belangrijk dat de patiënt en zijn partner waar mogelijk een verklaring krijgen voor de mannelijke subfertiliteit. Endocrinologisch onderzoek kan soms leiden tot een behandelbare diagnose wat relevant is voor de algemene gezondheid en de kans op een spontane zwangerschap.

Goede uitleg over de betekenis van resultaten van de laboratoriumdiagnostiek is van belang voor de patiënt en partner. Bespreek dan ook de concentraties van LH, FSH en Testosteron met hen en benoem de waarschijnlijkheidsdiagnose.

Bespreek met de patiënt met azoöspermie en zijn partner dat normaal LH, FSH en testosteron niet bewijzend zijn voor obstructieve azoöspermie en GEEN positieve voorspeller op het vinden van testiculaire zaadcellen bij TESE.

Kostenaspecten

Er zijn geen kosten-effectiviteitsstudies bij de werkgroep bekend.

Op het moment dat er door endocrinologisch onderzoek een behandelbare oorzaak wordt vastgesteld kan een chirurgische ingreep of invasieve fertiliteitsbehandeling, ook bij de partner, soms voorkomen worden. Op lange termijn kan een adequate diagnose die hormonaal te behandelen is leiden tot een betere gezondheid.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Als de richtlijn wordt geïmplementeerd in alle centra die mannen met subfertiliteit zien, zal de praktijkvariatie afnemen wat leidt tot een grotere gelijkheid.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie van een bloedafname voor het bepalen van hormoon concentraties lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Het stellen van een diagnose weegt op tegen de invasiviteit van een bloedafname. De werkgroep ziet geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Laboratoriumdiagnostiek draagt bij aan de CO₂-uitstoot van de zorgsector. Het belang van laboratoriumonderzoek bij mannelijke subfertiliteit weegt echter zwaarder.

Haalbaarheid

Het aanbieden van endocrinologische diagnostiek is haalbaar. Deze diagnostiek is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk. Aanvullende diagnostiek op indicatie zoals beschreven in de richtlijn zal in sommige klinieken geïmplementeerd moeten worden. De werkgroep voorziet geen belemmeringen rondom organisatorische aspecten, daar het geen zeldzame of dure bepalingen betreft.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De aanbevelingen in deze module zijn grotendeels gebaseerd op Richtlijnteksten en basale endocrinologische uitgangspunten. Er zijn geen grote studies bekend, die de diagnostische waarde van individuele testen beschrijft. Wel zijn grote populatiestudies gepubliceerd over hypogonadisme in mannen. Die hebben inzichten gegeven in de mechanismen van hypogonadisme in de algemene populatie en de relatie met metabole parameters en ziekte. Het doel van de aanbevelingen is tweeledig:

1. Verbeteren van de kans op een gezond kind.
2. Identificeren van behandelbare ziekte bij de man met kinderwens, inclusief de kans om bevordering van gezondheid en preventie van ziekte in te zetten.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor.

Onderbouwing

Achtergrond

Endocrine factors may provide targets for treatment. This section describes the stepwise approach for endocrinological testing, starting with testosterone, LH and FSH, to aid a specific diagnosis of male subfertility.

Zoeken en selecteren

The guideline development group considered these questions could not be answered well through a summary of literature. Therefore, no systematic literature search was performed and the answers are based on expert opinion, in agreement with all members of the guideline development group.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Alexander EC, Faruqi D, Farquhar R, Unadkat A, Ng Yin K, Hoskyns R, Varughese R, Howard SR. Gonadotropins for pubertal induction in males with hypogonadotropic hypogonadism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2024 Jan 3;190(1):S1-S11. doi: 10.1093/ejendo/lvad166. PMID: 38128110; PMCID: PMC10773669.
- Almazrouei R, Zaman S, Wernig F, Meeran K. Utility of Cannulated Prolactin to Exclude Stress Hyperprolactinemia in Patients with Persistent Mild Hyperprolactinemia. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2021 Jun 22;14:1-7 doi: 10.1177/11795514211025276 PMID: 34220205.
- Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, Pye SR, Ahern TB, Laurent MR, Huhtaniemi IT, Lean ME, Keevil BG, Rastrelli G, Forti G, Bartfai G, Casanueva FF, Kula K, Punab M, Giwercman A, Claessens F, Decallonne B, Vanderschueren D; European Male Ageing Study Study Group. Low Free Testosterone Is Associated with Hypogonadal Signs and Symptoms in Men with Normal Total Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jul;101(7):2647-57. doi: 10.1210/jc.2015-4106. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26909800.
- Braunstein GD. Causal Relationship between Smoking Marijuana and Gynecomastia Remains Unproven. *Radiology*. 2023 Jun;307(5):e223046. doi: 10.1148/radiol.223046. PMID: 37278632.
- Costanzo PR, Pacenza NA, Aszpis SM, Suárez SM, Pragier UM, Usher JGS, Vásquez Cayoja M, Iturrieta S, Gottlieb SE, Rey RA, Knoblovits P. Clinical and Etiological Aspects of Gynecomastia in Adult Males: A Multicenter Study. *Biomed Res Int*. 2018 May 29;2018:8364824. doi: 10.1155/2018/8364824. PMID: 30003107; PMCID: PMC5996435.
- Kelsey TW, Li LQ, Mitchell RT, Whelan A, Anderson RA, Wallace WH. A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. *PLoS One*. 2014 Oct 8;9(10):e109346.
- Leslie SW, Mejias SG, Ramphul K. Sertoli Cell-Only Syndrome. 2023 Jun 20. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30484998.
- McLachlan RI, Finkel DM, Bremner WJ, Snyder PJ. Serum inhibin concentrations before and during gonadotropin treatment in men with hypogonadotropic hypogonadism: physiological and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 May;70(5):1414-9. doi: 10.1210/jcem-70-5-1414. PMID: 2110576.
- Sartorius G, Spasevska S, Idan A, Turner L, Forbes E, Zamojska A, Allan CA, Ly LP, Conway AJ, McLachlan RI, Handelsman DJ. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Nov;77(5):755-63.
- Shalender Bhasin, Juan P Brito, Glenn R Cunningham, Frances J Hayes, Howard N Hodis, Alvin M Matsumoto, Peter J Snyder, Ronald S Swerdloff, Frederick C Wu, Maria A Yialamas, Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 103, Issue 5, May 2018, Pages 1715–1744, <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>.
- Sigman M and Jarow JP: Endocrine evaluation of infertile men. *Urology* 1997; 50: 659.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3666-72. doi: 10.1210/jcem.84.10.6079. PMID: 10523012.
- Vita R, Capodicasa G, Di Bari F, Amadeo G, Stagno D'Alcontres F, Benvenga S. Biochemical features of eugonadal patients with idiopathic gynaecomastia: A retrospective cross-sectional study. *Andrologia*. 2021 Mar;53(2):e13962. doi: 10.1111/and.13962. PMID: 33411368.

Aanvullende tests: Sperma DNA fragmentatie

Uitgangsvraag

Bij welke uitslag van de semenanalyse zijn aanvullende tests (Sperma DNA Fragmentatie, SDF) geïndiceerd bij subfertiele mannen?

Deelvragen in deze module:

1. Bij welke subfertiele mannen en in welke medische context (bijvoorbeeld geassisteerde voortplanting met afwijkende embryo ontwikkeling) kan het zinvol zijn om SDF testen aan te bevelen?

- *Wat is de invloed van ziekte op SDF-uitslagen?*
- *Wat is het effect van een varicocèle op SDF in subfertiele mannen?*

2. Wat is de relatie tussen SDF en miskramen?

3. Wat zijn de adviezen voor abstinentietijd voorafgaand aan een ART behandeling bij mannen met een (vermoedelijk) hoog SDF-risico?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Bepaal geen SDF bij mannelijke subfertiliteit als onderdeel van de basis semen diagnostiek.

Aanbeveling-2

Overweeg een korte (1 tot 3 dagen) abstinentietijd bij mannen die voor ART behandeling komen en een korte tot zeer korte (enkele uren) abstinentietijd bij mannen verdenking op een hoge SDF of asthenozoospermie die in aanmerking komen voor ICSI behandelingen.

Overwegingen

De werkgroep heeft een oriënterende literatuurstudie verricht naar de rol van sperma DNA fragmentatie testen bij mannen met subfertiliteit. Uit deze literatuurstudie werden geen vergelijkende studies gevonden die helpen om de uitgangsvraag te beantwoorden. De aanbevelingen zijn daarom gebaseerd op minder directe evidence en expert opinion van de werkgroep.

1. Bij welke subfertiele mannen en in welke medische context kan het zinvol zijn om SDF testen aan te bevelen?

Uit data van meerdere systematische reviews en meta-analyses blijkt dat de sensitiviteit en specificiteit in combinatie met lage area under the curve (AUC) aantonen dat SDF-tests nog niet geschikt zijn voor routinematige klinische toepassingen. Voor een goede diagnostische test, om een uitkomst te kunnen voorspellen, bepaald door sensitiviteit, specificiteit en AUC, moeten alle drie parameters een waarde boven 0.5 bereiken. Dit is helaas nog niet aangetoond bij de meeste studies naar SDF testen. De WHO (2021) adviseert daarom dat ieder laboratorium een eigen referentiewaarde voor ieder specifieke SDF-meetmethode moet bepalen en de normale(fertiele) range moet definiëren. Door het ontbreken van een universele

referentiewaarde voor vruchtbare mannen, is het bepalen van een cutoff waarde voor infertiliteit moeilijk te definiëren. Een gevolg hiervan is dat bij dezelfde test op verschillende laboratoria de uitslagen en normale referentie-intervallen kunnen verschillen.

Het is opmerkelijk dat in de meeste studies de correlatie tussen een hoge SDF en ART-uitkomst retrospectief is bepaald; er zijn geen gerandomiseerde studies geïdentificeerd met LBR als uitkomst. Uit een Nederlandse studie van Cissen (2016), blijkt dat de voorspellende waarde van een SDF-bepaling op een doorgaande zwangerschap bij IVF en ICSI een hoge sensitiviteit maar een erg lage specificiteit heeft. De conclusie van de richtlijn werkgroep is dat de huidige SDF-methoden een gelimiteerde predictie waarde hebben op de kans op doorgaande zwangerschap/levendgeborene na ART.

Andere studies laten zien dat bepaalde interventies de resultaten van de SDF-bepaling sterk kunnen beïnvloeden. Een "interventie" in de vorm van een korte onthoudingstijd is geassocieerd met lagere SDF-concentraties. Het is ook van belang te bepalen in welke fractie de SDF is gemeten: is dit de waarde van het ruwe semen of na opwerken? De interpretatie van de resultaten zullen verschillen tussen die het ruwe sample of na toepassen van een sperma-selectie methode (dubbel dichtheid gradiënt, swim up, PICSI, MACS, etc); zonder een sterk gestandaardiseerde protocol zullen de SDF-concentraties een beperkte klinische betekenis hebben. Dit gebrek aan standaardisatie van parameters zoals onthoudingstijd, ruw/bewerkt sperma, type semen bewerking, type SDF test en gebruik van fixatie stappen in de protocollen maken dat de bevindingen heterogeen zijn en resulteren in een beperkte voorspelbare waarde in de kliniek.

Tabel 1. (zie [Summary of studies on the correlation between SDF and treatment outcomes](#)) geeft een overzicht van systematische reviews en meta-analyses, met conclusies over de waarde van SDF testen bij subfertiele mannen.

Uit literatuur blijkt herhaaldelijk dat er een correlatie bestaat hoge SDF-concentraties bij mannen met onderliggende aandoeningen en/of leefstijl factoren. Minder bekend is of leefstijl modificatie interventies een direct effect hebben op DNA-integriteit. Om tot een relevante interventie te komen is het zinvol om te identificeren welke patiëntengroepen "at risk" zijn voor een verhoogde SDF.

Tabel 2 (zie [Patients 'at risk' of high SDF and effects on fertility treatment](#)) geeft een samenvatting van de studies waar verhoogde SDF-waarde in semen is gevonden:

- Blootstelling aan straling.
- Blootstelling aan hoge temperaturen (oa. koorts).
- Actieve HPV-infecties.
- Nicotinegebruik.
- Blootstelling aan luchtvervuiling.
- Actieve soa-infecties.
- Hoge leeftijd (>45 jaar).
- Hoge BMI (>30).
- Varicocele.
- Lange onthoudingstijd.

Sommige van deze factoren zijn mogelijk behandelbaar en kunnen eenvoudig geïdentificeerd (bijvoorbeeld met vragenlijsten) en door een leefstijlmodificatie of oxidatieve stress behandeling een positieve bijdrage kunnen leveren aan SDF-concentraties. Andere factoren zoals leeftijd kunnen niet veranderd worden, in dit geval zal een verhoogde SDF- concentratie alleen informatief zijn. Abstinentie (ofwel een korte onthoudingstijd) is een relatief eenvoudig interventie uit de risicolijst hierboven die een positief effect kan hebben op de SDF- concentratie (zie Tabel 3 [Effect of abstinence or other therapies in improvement of SDF values](#)). Voor interventies zoals behandeling HPV of andere soa-infecties, stoppen met roken of afvallen is er niet voldoende onderbouwing gevonden dat na behandeling de SDF- concentraties normaliseren of de kans op een levendgeborene verhoogt. Varicocele behandeling verlaagt in retrospectieve studies SDF-concentraties. Sommige studies suggereren dat een verhoogde SDF-waarde een varicocele behandeling rechtvaardigt (Lira Neto, 2021).

SDF wordt ook wel gezien als surrogaatmarker voor oxidatieve stress. Hoewel de systematic review en meta-analyse van Agarwal (2023) suggereert dat de toediening van antioxidanten een verbetering van semen parameters en spontane zwangerschappen laat zien, werd geen toename van levendgeborene vastgesteld. Deze auteurs concluderen dat RCT's nodig om de impact van antioxidanten therapieën op levendgeborenen en miskramen te bepalen. Tot heden zijn er geen gerandomiseerde onderzoeken uitgevoerd die aantonen een significante afname van SDF en een hogere kans op een levendgeborene kind.

Naar verwachting zal het gebruik van DNA-intact sperma, zelfs bij mannen met hoge SDF-waardes, de succeskans op ART verhogen tav ongeselecteerde semen. Er is hiervoor een dringende behoefte aan verbeterde sperma-selectiemethoden om de fractie van DNA-intact sperma te isoleren. De meeste studies bepalen SDF in het ruwe sperma, wat de juiste weergave geeft voor een expectatief beleid maar minder geschikt wanneer bewerkte sperma wordt gebruikt voor de bevruchting. Waarschijnlijk is de bepaling van SDF in het ruwe sperma niet geschikt om de klinische waarde in ART-behandelingen vast te stellen. Verschillen in de correlatie tussen ART- uitkomst en SDF percentages kunnen te wijten zijn aan de sperma bewerkingsmethode (voor IUI of ivf-behandelingen) of hoe sperma voor ICSI wordt geselecteerd; een goede selectiemethode zal de fractie met een laag DNA-fragmentatie isoleren waardoor er geen verschillen in aantal zwangerschappen worden gevonden (Ramos, 2001).

Onderzoek naar interventies zoals varicolectomie suggereren dat deze interventie het meeste effect heeft op de SDF-waarde van mannen met een hoge preoperatieve SDF-waarde, maar de correlatie met zwangerschapsuitkomsten is zwak (zie verder [module Varicocele](#)).

Samenvattend: Er is steeds meer aandacht voor de rol van sperma DNA-fragmentatie bij subfertiliteit. Maar tot nu toe is er geen bewijs dat SDF routinematig getest moet worden bij mannen met onbegrepen subfertiliteit of mannen die een ART behandeling ondergaan. Daarnaast zijn er ook nog geen RCT's of prospectieve studies beschikbaar die rechtvaardigen dat het testen van SDF leidt tot een andere ART behandelstrategie of meer levendgeborenen. Urologische richtlijnen van zowel de EAU als de AUA/ASRM suggereren dat TESE te overwegen valt bij verhoogde SDF en gefaalde ART, ondanks het ontbreken van gerandomiseerde studies. De richtlijnwerkgroep raadt TESE af bij mannen met een hoge SDF in zaadcellen uit het ejaculaat in verband met risico's van deze interventie en het ontbreken van klinische studies die de verbetering van een klinische zwangerschapsuitkomst ondersteunt.

Uit literatuur is gebleken dat de interventies met een mogelijk positief effect op SDF zijn:

- Een korte (1 tot 3 dagen) onthoudingstijd voor ART behandelingen tot zeer korte onthoudingstijd (1 uur) voor mannen met een vermoedelijk hoge SDF waarde en in aanmerking komen voor ICSI.
- Interventies zoals varicocele behandeling kunnen SDF verlagen maar er is onvoldoende bewijs dat dit resulteert in een hogere LBR na ART.

2. Wat is het effect van SDF op miskramen?

In Tabel 4 (zie [Relationship between SDF-values and miscarriages](#)) worden de studies weergegeven naar de relatie tussen hoge SDF-waardes en miskramen. Hieruit blijkt dat er gemiddeld vaker hogere SDF-waardes worden gevonden bij mannen van koppels met herhaalde miskramen. Een meta-analyse naar sperma-DNA-schade liet tevens zien dat het aantal miskramen hoger is in de groep van mannen met hoge SDF-waardes, vergeleken met mannen met lage waarde van het sperma-DNA-schade (Robinson, 2012). Dit onderzoek toont ook aan dat het risico op herhaalde miskramen hoger is als de man rookt, drinkt en beroepsmatige blootstelling aan schadelijke stoffen heeft, gecorrigeerd voor leeftijd.

De ESHRE Guideline recurrent pregnancy loss (2018) beveelt aan om het beoordelen van DNA-fragmentatie in sperma bij paren met herhaalde miskramen te overwegen voor diagnostische doeleinden. De [Nederlandse adaptatie richtlijn herhaalde miskraam](#) (2023) adviseert om dit tot een onderzoekssetting te beperken.

Een belangrijke beperking hiervan is dat het niet mogelijk is a priori een miskraam te voorspellen en zeker niet een RCT uit te voeren op basis van een hoog/laag SDF; data waar dit advies op is gebaseerd komt uit retrospectieve analyses na herhaalde miskramen. Vervolgens blijft ook hier de vraag welke interventie de behandelaar kan doen bij mannen met een hoge SDF-waarde. Er zijn een aantal factoren geïdentificeerd die meegenomen worden in de adviezen bij paren met een verhoogd risico op herhaalde miskraam. Onafhankelijk van aangetoonde verhoogde SDF geeft de ESHRE-richtlijn het advies mannelijke partner leefstijl factoren in kaart te brengen (roken, alcoholconsumptie, lichaamsbeweging, BMI). SDF-bepaling kan dan gebruikt worden als proxy van mogelijke paternale bijdrage aan herhaalde miskramen (RPL, recurrent pregnancy loss).

De werkgroep ondersteunt uiteraard het advies om patiëntenvoorlichting te geven over leefstijl factoren die kunnen leiden tot meer DNA-fragmentatie en daarmee mogelijk tot lagere zwangerschapskansen en een hogere kans op miskramen.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De lage sensitiviteit en hoge specificiteit gecombineerd met een AUC-waarde boven 0.75 suggereren dat een hoge SDF niet per se een verhoogd percentage miskramen voorspelt. Met andere woorden, een hoge SDF is geen goede voorspeller voor de uitkomsten "niet zwanger" of miskramen, maar specifiek bij de herhaalde miskraam kan de SDF-bepaling paren een verklaring bieden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun partner)

Informeer de patiënt dat een hoge paternale leeftijd en leefstijlfactoren de sperma-DNA integriteit kunnen beschadigen en daarmee de kans op zwangerschap mogelijk negatief kan beïnvloeden.

Vertel de patiënt dat een korte onthouding de DNA-integriteit kan bevorderen. En dat er aanwijzingen zijn dat leefstijl factoren dit eventueel gunstig kunnen beïnvloeden.

Wees ervan bewust dat er weinig bewijs is dat er andere methodes en/of interventies zijn, zoals supplementen, varicoceleomie of TESE, om de kans op zwangerschap bij een hoge SDF-waarde te verbeteren. Breng hiervan de patiënt op de hoogte.

Leg uit dat de bepaling van DNA-schade (SDF test) alleen uitgevoerd wordt in een wetenschappelijke setting in risicovolle groepen.

Kosten (middelenbeslag)

Het testen van SDF in een geselecteerd groep mannen kan eventueel een voordeel zijn om de timing en type ART behandeling te bepalen waardoor tijd kan besparen en voorkomt “niet zinvolle” behandelingen uit te voeren in geval van een afwijkende SDF-waarde. Aan de andere kant is het nog onbekend of de besparing in behandelingen vergelijkbaar zijn aan de hoeveelheid mannen die getest moeten worden. Een prospectief gerandomiseerde studie waar de vruchtbaarheidsbehandelingen en kosteneffectiviteit bepaald worden is van belang.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Op basis van de bovengenoemde literatuur en beschikbare evidentie blijkt dat een SDF-test bij een specifieke groep mannen een correlatie tussen de vruchtbaarheidsstatus en het effect van mogelijke interventies laat zien. Vanwege de grote praktijkvariatie en het ontbreken van duidelijk gedefinieerde afkapwaarden voor normaal versus abnormaal, kan deze test op dit moment niet geïmplementeerd worden. De eerste stap in de implementatie van een SDF test is het ontwikkelen van een gestandaardiseerd protocol dat in onderzoeksverband gevalideerd wordt. Tegelijkertijd is inventarisatie van hoeveel mannen voldoen aan de strikte indicatiecriteria voor SDF-testing van belang. De betrokkenheid en ondersteuning van de patiëntenorganisatie FREYA is in deze fase van belang.

Voorafgaand aan de implementatie van SDF-testen dienen Nederlandse centra met specifieke expertise in mannelijke onvruchtbaarheid te worden getraind in het ontwikkelen, uitvoeren en valideren van de test, inclusief het vaststellen van referentie-intervallen.

Door de complexiteit van de bepaling is centralisatie van de testuitvoering in een beperkt aantal centra aanbevolen. Onderhandeling met zorgverzekeraars is noodzakelijk om vergoeding van de test mogelijk te maken, aangezien er momenteel geen geldig tarief bestaat binnen het basispakket.

Mogelijke belemmerende factoren voor implementatie zijn:

- Beschikbaarheid van apparatuur in de testcentra (zoals een “dedicated” flowcytometer).
- Noodzaak tot training van personeel voor correcte uitvoering en interpretatie van de test.
- Beschikbaarheid van personeel, aangezien de test extra tijd vraagt binnen het diagnostisch traject.
- Kosten van commerciële test-kits.

- Onzekerheid over vergoeding vanuit het basispakket.
- Noodzaak tot samenwerking met andere professionals, met name die betrokken zijn bij de zorg voor paren met herhaalde miskramen.

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Op basis van het literatuuronderzoek is een diagnostische SDF test alleen zinvol wanneer de protocollen en randvoorwaarden volledig en strikt gestandaardiseerd zijn. Dit is een randvoorwaarde voor het definiëren van betrouwbare referentie-intervallen en afkapwaarden voor afwijkende resultaten. Aangezien SDF-testen potentieel waardevolle informatie kunnen opleveren voor de diagnostiek bij subfertiele mannen, wordt geadviseerd om eerst wetenschappelijk onderzoek uit te voeren. Pas na voldoende onderbouwing is het verantwoord om deze test als aanvullende diagnostische methode in de klinische praktijk te introduceren.

Op basis van de literatuur is het zinvol om de risicogroepen te identificeren die mogelijk een verhoogde kans hebben op verhoogde SDF (bijvoorbeeld na koorts, ziekte, overgewicht, leefstijl, herhaalde miskramen, etc). Bij deze mannen kan, ook zonder het bepalen van een SDF-waarde, gericht advies worden gegeven om, waar mogelijk, beïnvloedbare risicofactoren te vermijden of aan te passen.

Eindoordeel: Zwakke aanbeveling tegen het bepalen van SDF als onderdeel van basis semen diagnostiek. De voorspellende waarde van SDF resultaten is beperkt door het gebrek aan standarisatie van protocollen en referentie-intervallen.

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

SDF is een niet bewezen betrouwbare voorspeller voor de keuze van de meest geschikte vruchtbaarheidsbehandeling door de bias aan de bepaling zoals boven al benoemd zijn. Er zijn correlaties gevonden dat bij een hoge SDF-waarde, de spontaan of IUI-zwangerschapsuitkomsten mogelijk lager zijn, helaas is "levendgeborene" niet de uitkomst maat van de studies waardoor geen harde evidence is gevonden. Ook de predictiewaarde voor herhaalde miskramen is beperkt.

Een hoge SDF-waarde toont slechts een beperkte correlatie met een negatieve uitkomst na een ART-behandeling. Daarmee is de predictie waarde voor een doorgaande zwangerschap of miskraam beperkt. De conclusie van de meta-analyses is dat aanvullend wetenschappelijk onderzoek is aanbevolen om de effecten van specifieke interventies op SDF en het verband met miskraam beter te onderbouwen.

Een verhoogde SDF-waarde is ook geassocieerd met ongunstige leefstijlfactoren. Daarom wordt geadviseerd om, waar mogelijk, deze risico factoren te vermijden of te beperken. In mannen die ART ondergaan ongeacht of een SDF-test is uitgevoerd, is een korte abstinentie tijd bij iedere fertiliteitsbehandeling geadviseerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Semen analysis is a fundamental component in the diagnostic evaluation of male infertility. In many cases, additional tests are indicated to identify underlying causes of reduced semen quality (World Health Organization, 2021). While conventional semen parameters are routinely assessed, they may have limited

diagnostic value in cases of idiopathic infertility. Consequently, many clinics incorporate supplementary tests, particularly those assessing sperm DNA integrity. Abnormalities during spermatogenesis can result in poor chromatin condensation and increased susceptibility to sperm DNA damage, which negatively impacts fertility. Sperm DNA integrity is essential for successful fertilization, embryo development, and the health of offspring. Both testicular factors (e.g., defective germ cell development) and post-testicular factors (e.g., abstinence, heat exposure, smoking, environmental pollutants, chemotherapeutics, medication and lifestyle) contribute to oxidative stress, which may contribute to SDF. Since the early 2000s, numerous studies have demonstrated a direct or indirect association between elevated SDF levels and male infertility. Despite this, routine assessment of sperm DNA fragmentation (SDF) is not currently recommended by most professional guidelines due to a lack of standardization, established threshold values, and prospective diagnostic utility (ESHRE Add-ons working group 2023). The more recent guidelines of the European Association of Urology (EAU) and American Urology Association/American Society for Reproductive Medicine (AUA/ASRM) also concluded that current methods for assessing sperm DNA integrity cannot predict assisted reproductive technologies (ART) outcomes and the recommendation to use these assays for routine clinical use is controversial.

Commonly used assays for assessing SDF include the COMET assay, TUNEL assay, sperm chromatin dispersion (SCD) test, sperm chromatin structure assay (SCSA), and chromatin condensation test (CMA3), among others. These tests vary in methodology and principles, and there is limited consensus regarding their reference values.

Oxidative stress, (or the lack of managing excessive reactive oxygen species (ROS)) is a key contributor to sperm DNA damage. Several commercial tests have been developed to assess oxidative stress or ROS, including total antioxidant capacity (TAC), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), MiOXSYS, OxiSperm, and luminol-based chemiluminescence assays. However, these tests also suffer from methodological inconsistencies and lack of standardized reference values. As recommended by World Health Organization (WHO) (2021), each laboratory should validate these tests and establish its own reference ranges.

SDF tests are increasingly promoted as tools to predict pregnancy outcomes or guide treatment decisions in ART. For instance, in cases of high SDF, some clinics may recommend proceeding directly to IVF/ICSI rather than pursuing expectant management. Retrospective studies have linked elevated SDF levels to oxidative stress in older men, genital or testicular infections, cancer, varicocele, febrile episodes, exposure to toxins or medications, smoking, and unhealthy lifestyles. SDF testing has been introduced into clinical practice without comprehensive clinical validation, leading to potential biases in result interpretation and patient management. Although widely used in fertility clinics worldwide, SDF testing has not been routinely adopted in the Netherlands. This is due to the complexity and cost of the tests, lack of standardized protocols, and insufficient evidence supporting their diagnostic value when improperly applied. As a result, SDF testing in the Netherlands is limited to research settings and is not reimbursed by health insurance providers. As a consequence of this difference in practice, Dutch patients often request SDF testing, influenced by online information or active recommendation, and may feel disappointed when it is not offered during fertility evaluations.

The scientific guideline committee in charge of this chapter in the guideline faces a dilemma as on one hand,

SDF testing can provide additional valuable information for the evaluation and management of male infertility. But on the other hand, due to poor standardization, these tests may not reliably identify the etiology of oxidative stress or DNA damage. High SDF levels are associated with lower chances of ongoing pregnancy following IUI or IVF and with increased miscarriage rates even in spontaneous conceptions. The recent ESHRE guideline on recurrent pregnancy loss (ESHRE Guideline Group on RPL 2022) acknowledges a moderate level of evidence linking high SDF to miscarriage, independent of female factors. This contrasts with the ESHRE Add-ons guideline (2023), which states that “Sperm DNA damage testing is currently not recommended for routine clinical use” due to insufficient evidence for predicting pregnancy or guiding treatment. Specific guidelines for male subfertility by the EAU and AUA/ASRM state that “there is evidence in support of SDF measurement for couples with recurrent pregnancy loss after natural conception and failure of ART and for men with unexplained infertility (EAU Guideline, update 2025)”. A limitation to this advice is that there are currently no proven effective treatment options to reduce SDF. Therefore, SDF analysis is not recommended in the initial evaluation of the infertile couple but could be considered in selected cases.

This chapter reviews evidence from the past fifteen years and provides recommendations for the future implementation of SDF testing. Tests for oxidative stress assessment have been excluded due to their even more limited diagnostic and therapeutic value in male subfertility. See the [module Supplementen](#) section for antioxidant recommendations and [module Varicocele](#) for SDF management in men with varicocele.

Zoeken en selecteren

To answer our clinical question a systematic literature analysis was performed. This was an orientational search to examine the diagnostic value of SDF tests in semen analysis in men with subfertility.

P: patients	Men with suspected subfertility (OAT, recurrent miscarriage, idiopathic infertility, varicocele)
I: index (testt)	Diagnostic clinical value of DNA fragmentation tests
C: control	Not applicable
O: outcome measure	Not applicable

Relevant outcome measures

The guideline development group did not formulate relevant outcome measures for this orientational search. Due to the lack of studies reporting life birth rate (LBR) as an outcome, this was not the end point for this analysis. The studies have been selected based on systematic reviews (SR), meta-analysis, randomized controlled trials (RCT) or relevant prospective outcomes to distinguish whether a selected subgroup infertile men and men with unexplained infertility (normozoospermia, but couple infertility) might benefit from SDF testing by improving counselling, indicative for individual risks and application of most suitable treatment.

Search and select (Methods)

The database Embase (via Embase.com) was searched from 2010 to 30-04-2024 using relevant search terms for SRs and (RCTs). The detailed search strategy of this orientational search is depicted under the tab Methods. The literature search resulted in 574 hits. The screening of abstracts was performed in the same manner as for a PICO oriented search as described in the tab ‘Verantwoording’. A total of 69 abstracts were

selected. Based on the literature, the narrative review shown below was written by the guideline committee.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Agarwal A, Cannarella R, Saleh R, Harraz AM, Kandil H, Salvio G, Boitrelle F, Kuroda S, Farkouh A, Rambhatla A, Zini A, Colpi G, Gül M, Kavoussi P, Hamoda TAA, Ko E, Calik G, Toprak T, Pinggera GM, Park HJ, Ghayda RA, Minhas S, Busetto GM, Bakırcıoğlu ME, Kadioglu A, Chung E, Russo GI, Calogero AE, Ambar RF, Jayasena CN, Shah R. Impact of Antioxidant Therapy on Natural Pregnancy Outcomes and Semen Parameters in Infertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *World J Mens Health*. 2023 Jan;41(1):14-48. doi: 10.5534/wjmh.220067. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36102104; PMCID: PMC9826914.
- Cissen M, Wely MV, Scholten I, Mansell S, Bruin JP, Mol BW, Braat D, Repping S, Hamer G. Measuring Sperm DNA Fragmentation and Clinical Outcomes of Medically Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 10;11(11):e0165125. doi: 10.1371/journal.pone.0165125. PMID: 27832085; PMCID: PMC5104467.
- ESHRE Add-ons working group; Lundin K, Bentzen JG, Bozdog G, Ebner T, Harper J, Le Clef N, Moffett A, Norcross S, Polyzos NP, Rautakallio-Hokkanen S, Sfontouris I, Sermon K, Vermeulen N, Pinborg A. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine†. *Hum Reprod*. 2023 Nov 2;38(11):2062-2104. doi: 10.1093/humrep/dead184. PMID: 37747409; PMCID: PMC10628516.
- ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Mcheik S, Peramo B, Quenby S, Nielsen HS, van der Hoorn ML, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*. 2023 Mar 2;2023(1):hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002. PMID: 36873081; PMCID: PMC9982362.
- Lira Neto FT, Roque M, Esteves SC. Effect of varicocelectomy on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2021 Sep;116(3):696-712. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.003. Epub 2021 May 10. PMID: 33985792.
- Minhas S, Boeri L, Capogrosso P, Cocci A, Corona G, Dinkelman-Smit M, Falcone M, Jensen CF, Gül M, Kalkanli A, Kadioglu A, Martinez-Salamanca JI, Morgado LA, Russo GI, Serefoğlu EC, Verze P, Salonia A. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2025 Update on Male Infertility. *Eur Urol*. 2025 May;87(5):601-616. doi: 10.1016/j.eururo.2025.02.026. Epub 2025 Mar 20. PMID: 40118737.
- Ramos L, Wetzels AM. Low rates of DNA fragmentation in selected motile human spermatozoa assessed by the TUNEL assay. *Hum Reprod*. 2001 Aug;16(8):1703-7. doi: 10.1093/humrep/16.8.1703. PMID: 11473968.
- Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, Kirkman-Brown J, Coomarasamy A. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2012 Oct;27(10):2908-17. doi: 10.1093/humrep/des261. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22791753.
- Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, Mulhall JP, Niederberger C, Sandlow JI, Sokol RZ, Spandorfer SD, Tanrikut C, Treadwell JR, Oristaglio JT, Zini A. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. *J Urol*. 2021 Jan;205(1):44-51. doi: 10.1097/JU.0000000000001520. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33295258.
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Genetisch onderzoek

Uitgangsvraag

Bij welke afwijkende semenonderzoeksuitslagen, in het bijzonder bij azoöspermie, extreme oligozoöspermie, afwijkende zaad(cel)morfologie of motiliteit, of laag bevruchtingspercentage na ICSI-behandeling, is welk type genetisch onderzoek geïndiceerd?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Verricht genetische diagnostiek bij:

- (Niet-)obstructieve azoöspermie of extreme oligozoöspermie (<1 miljoen spermatozoa per ml ejaculaat): verricht AZF deletie screening, karyotypering, CFTR analyse en genpanel.
- Verdenking op CBAVD/CUAVD (azoöspermie met laag volume ejaculaat (<1 ml) en/of pH <6,5), waarbij bij voorkeur het gehele CFTR-gen geanalyseerd dient te worden: verricht CFTR analyse, al dan niet binnen genpanel.
- Extreme, geïsoleerde asthenozoöspermie (afwijkende motiliteit) of geïsoleerde teratozoöspermie (mono-morfologische afwijkende zaad(cel)morfologie (globozoöspermie (zaadcellen met ronde koppen), macrozoöspermie (zaadcellen met vergrote koppen) of acephalic spermatozoa (zaadcellen met "pinhead" koppen), of multiple morfological abnormalities of the sperm flagella (MMAF), al dan niet in combinatie met een ernstige oligozoöspermie (<5 miljoen spermatozoa in het totale ejaculaat): verricht genpanel.
- Total Fertilization Failure na ICSI indien er ook sprake is van astheno- en/of teratozoöspermie: verricht genpanel.
- Total Fertilization Failure na ICSI, zonder morfologische afwijkingen, nadat een vrouwelijke factor uitgesloten is: verricht genpanel.
- Een combinatie van meerdere van bovengenoemde kenmerken: diagnostiek afhankelijk van bevindingen bij semenanalyse, zie bullet points hierboven.

Aanbeveling-2

Overleg met een klinisch geneticus, bij voorkeur in een multidisciplinair of vergelijkbaar overleg, of verwijst de patiënt direct naar een klinisch geneticus voor genetische counseling indien:

- er een genetische afwijking is aangetoond;
- dragerschapsonderzoek bij de partner van de patiënt geïndiceerd is;
- er sprake is van consanguïteit bij het paar.

Overweeg verwijzing naar een klinische geneticus voor nadere genetische diagnostiek indien er na anamnese verdenking is op een multisysteem aandoening waarvan subfertiliteit een onderdeel is.

Overwegingen

De werkgroep heeft een oriënterende literatuurstudie verricht naar welke genetische onderzoeken geïndiceerd zijn bij welke semenafwijkingen. Uit deze literatuurstudie werden geen vergelijkende studies

gevonden die helpen om de uitgangsvraag te beantwoorden. De formulering en adviezen zijn tot stand gekomen in samenspraak met de gehele richtlijnwerkgroep.

In deze module wordt het overwegen van het aanvragen van genetische diagnostiek behandeld bij onderstaande bevindingen bij semenanalyse:

- (Niet-)obstructieve azoöspermie en extreme oligozoöspermie (<1 miljoen spermatozoa per ml ejaculaat) zonder verdenking op congenitale bi/unilaterale afwezigheid van de vas deferens (CBAVD/CUAVD).
- Verdenking op CBAVD/ CUAVD (azoöspermie met klein volume ejaculaat (<1 ml) en/of pH <7.2).
- Extreme asthenozoöspermie (afwijkende motiliteit) of teratozoöspermie (afwijkende zaad(cel)morfologie, inclusief multiple morfologische afwijkingen van de sperm flagella (MMAF), globozoöspermie (zaadcellen met ronde koppen) of macrozoöspermie (zaadcellen met vergrote koppen en dubbele staarten) of a-cephalic spermatozoa (zaadcellen met "pinhead koppen"; feitelijk betreffen dit ook afwijkingen waardoor de kop niet meer vastzit) al dan niet in combinatie met ernstige oligozoöspermie (<5 miljoen spermatozoa in het totale ejaculaat).
- Total Fertilization Failure na ICSI (bij voldoende stimulatie (>3 eicellen)).

Zie ook Wyrwoll (2024) voor een overzicht van de verschillende afwijkende fenotypes die bij semenanalyse gevonden kunnen worden.

Daarnaast wordt besproken wanneer er een indicatie is om subfertiele mannen te verwijzen naar de klinisch geneticus (organisatie van zorg).

De mogelijkheid voor het aanvragen van genetische diagnostiek bij mannelijke subfertiliteit op basis van hypogonadotrop hypogonadisme (CHH), variaties in de geslachtelijke ontwikkeling (DSD), gonadale dysgenese, extreme hypospadie of cryptorchisme wordt **NIET** behandeld in deze module. Voor een aantal van deze (veelal) endocrinologische oorzaken van mannelijke subfertiliteit zijn specifieke genetische panels beschikbaar (o.a. genpanels voor CHH en DSD) die door de uroloog, gynaecoloog of endocrinoloog aangevraagd kunnen worden. Voor diagnostische en behandelopties bij o.a. CHH worden aanbevelingen op basis van gemeengoed en expert opinion gedaan in [module Endocrinologische diagnostiek](#) en [module Hypogonadisme](#) van deze richtlijn. Andere relevante richtlijnen voor deze endocrinologische oorzaken van mannelijke subfertiliteit zijn de [Leidraad hypogonadisme](#) van de NVE en de [richtlijn DSD](#) van de NVK.

Ook de mogelijkheid van epi-genetische studies die methyleringspatronen in spermacellen onderzoeken wordt **NIET** behandeld in deze module, omdat dit in de Nederlandse praktijk niet diagnostisch wordt aangeboden en een afwijkend patroon vooralsnog geen klinische consequenties heeft.

Counseling van genetische diagnostiek voorafgaand aan aanvragen bij afwijkende semenanalyse (pre-test counseling)

Diverse genetische afwijkingen kunnen een oorzaak zijn van mannelijke subfertiliteit en een aantal daarvan kunnen ook gevolgen hebben voor patiënt zelf, zijn nageslacht of familieleden (Lilford, 1994; van Golde, 2004). Bekende en nog onbekende genetische afwijkingen kunnen met geassisteerde voortplantingstechnieken doorgegeven worden aan het nageslacht. Pretest counseling van de patiënt is essentieel: voorafgaand aan de diagnostiek naar genetische oorzaken dient dan ook met het paar besproken

te worden welke consequenties deze diagnostiek voor de desbetreffende man, het paar en overige familieleden kan hebben (het verkrijgen van informed consent). De counseling kan worden afgestemd tussen hoofdbehandelaar die het onderzoek in samenspraak met de patiënt uitvoert en de klinisch genetici en laboratoriumspecialisten door wie het onderzoek wordt uitgevoerd en geïnterpreteerd. Zie voor de aspecten die minimaal tijdens een genetische pretest counseling aan bod dienen te komen ook de leidraad van de VKGN uit 2023 ([Leidraad aanvragen genetische diagnostiek in de kiembaan door niet klinisch genetische zorgprofessionals.pdf \(vkgn.org\)](#)). In specifieke gevallen, bijv. als er na anamnese verdenking is op een multisysteem aandoening waarvan subfertiliteit een onderdeel is of bij familiale subfertiliteit kan het aangewezen zijn de pretest counseling uit te laten voeren door de klinisch geneticus (zie ook aanbeveling 2).

Informed consent moet worden gedocumenteerd in het elektronisch patiëntendossier. Een goed geïnformeerde patiënt die genetisch onderzoek weigert kan niet worden uitgesloten van management van zijn aandoening. Het multidisciplinaire behandelteam kan wel een negatief behandeladvies geven bij onvolledige work-up waarbij mogelijke risico's voor eventueel nageslacht niet in kaart gebracht zijn. Mogelijke risico's voor het nageslacht dienen door het multidisciplinair behandelteam meegenomen te worden bij besluitvorming en het opstellen van het behandelplan.

Genetische diagnostiek bij azoöspermie en extreme oligozoöspermie zonder verdenking op CBAVD/CUAVD
Numerieke (bijvoorbeeld Klinefelter syndroom (47,XXY)) en structurele afwijkingen aan het Y-chromosoom of andere chromosomen (bijvoorbeeld een translocatie tussen chromosomen 13 en 14) worden gevonden bij 2-4% van de mannen met een extreme oligozoöspermie en bij 20% van de mannen met een niet-obstructieve azoöspermie (Tuerlings, 1998; Vincent, 2002; Majzoub, 2022; Marzouni, 2022). Aangezien chromosoomafwijkingen consequenties kunnen hebben voor de kans op een succesvolle TESE en/of ICSI-behandeling en in enkele gevallen consequenties kunnen hebben voor het nageslacht, is een niet-obstructieve azoöspermie en een extreme oligozoöspermie een reden om een karyogram te verrichten (Souter, 1998).

De prevalentie van AZoospermia Factor (AZF) deleties op de lange arm van het Y-chromosoom is ongeveer 3% bij mannen met een azoöspermie of een extreme oligozoöspermie (Skaletsky, 2003; Pryor, 1997; Johnson, 1998; Krausz, 1999; Signore, 2020; Krausz, 2023).

Een complete deletie van de AZF-a of AZF-b regio is een contra-indicatie voor TESE (Krausz, 2023), omdat deze resulteren in een histologisch Sertoli cell-only beeld of germ cell arrest, en de kans op een succesvolle TESE daarmee vrijwel nihil is. De kans op een succesvolle TESE bij een complete deletie van de AZF-c regio is ~50%, tenzij er ook een 45,X cellijn aanwezig is (mozaïek 45,X/46,XY karyotype), waarbij de kans lager wordt (Jaruzelska, 2001; Yuen, 2021). Karyotypering dient dan ook altijd uitgevoerd te worden indien er een complete AZF-c deletie wordt aangetoond (Krausz, 2023). Een complete AZF-c deletie wordt met MAR altijd doorgegeven aan het mannelijk nageslacht, dat daarmee ook subfertil zal zijn.

Internationale richtlijnen hanteren verschillende grenzen waaronder wordt aanbevolen karyotypering en screening naar AZF-deleties te verrichten. Om een goede balans tussen kosten-effectiviteit en diagnostische opbrengst te houden, neemt de werkgroep het advies van de vorige Nederlandse richtlijn over, te weten het

verrichten van karyotypering en screening naar AZF-deleties bij azoöspermie en extreme oligozoöspermie (<1 miljoen spermatozoa per ml ejaculaat).

Middels copy number variant (CNV) analyse (onderzoek naar deleties/duplicaties) kunnen de veelvoorkomende geslachtschromosomale oorzaken (Klinefelter syndroom, idic(Y), XX-male, AZF-deleties) ook opgespoord worden. Het is aan het laboratorium om te bepalen welke techniek wordt gebruikt voor het detecteren van deze CNVs en van gebalanceerde reciproke translocaties. Het detecteren van een gebalanceerde Robertsoniaanse translocatie is momenteel nog niet mogelijk met andere technieken dan conventionele karyotypering (Schober, 2024). Omdat de aanwezigheid van een gebalanceerde Robertsoniaanse translocatie een verhoogd risico geeft op herhaalde miskramen danwel een ernstig aangedaan kind bij een voortgaande zwangerschap, beveelt de werkgroep aan om naast het genpanel en AZF-deletie screening vooralsnog ook klassieke karyotypering in te zetten bij azoöspermie en extreme oligozoöspermie. Indien in de nabije toekomst alle gebalanceerde translocaties (zowel reciproke als Robertsoniaanse) gedetecteerd kunnen worden met next generation genetische technieken (bijv. long read genoomsequencing of optical genome mapping) kan door het laboratorium besloten worden een andere techniek dan conventionele karyotypering te gebruiken om deze afwijkingen aan te tonen.

Recente studies hebben laten zien dat in 9-20% van de mannen met azoöspermie of extreme oligozoöspermie zonder chromosomale afwijkingen, AZF-deleties of *CFTR*-varianten, pathogene varianten kunnen worden gevonden in een gen betrokken in de spermatogenese (Kherraf, 2022; Tang, 2022; Ghieh, 2022; Nagirnaja, 2022). Het inzetten van een genpanel voor mannen met azoöspermie of extreme oligozoöspermie is dan ook aanbevolen naast karyotypering en AZF-deletie screening; de onderliggende sequencing techniek en de inhoud van het genpanel kan per genetisch diagnostisch laboratorium worden bepaald o.b.v expert opinion van de desbetreffende laboratoriumspecialist klinische genetica. Het is wenselijk om de inhoud van de genpanels te uniformeren in Nederland.

Indien een azoöspermie gepaard gaat met een laag volume (<1 mL) en (met name) een laag pH (<7,2) is dit een aanwijzing zijn voor CBAVD, ook wanneer er beiderzijds een vas deferens gevoeld is bij lichamelijk onderzoek (Smits, 2019). Zie volgende paragraaf voor verdere diagnostiek.

Naast het vaststellen van de oorzaak van de mannelijke subfertiliteit en daarmee de "waarom?"-vraag van het koppel te beantwoorden, kan het vinden van pathogene varianten in een specifiek gen in enkele gevallen ook leiden tot aanpassen van advies over behandelopties of uitkomsten, bijv. wel of geen TESE uitvoeren op basis van de kans op aanwezigheid van zaad in het testisbiopt. Echter, het aantal beschreven patiënten met varianten in een specifiek gen is vaak nog relatief klein, waardoor er na een genetische diagnose niet altijd een gericht (behandel)advies te geven is.

Genetische diagnostiek bij verdenking op CBAVD/CUAVD o.b.v. lichamelijk onderzoek, laag volume en/of laag pH

Obstructieve azoöspermie als gevolg van congenitale bilaterale of unilaterale afwezigheid van de vas deferens (CBAVD/CUAVD) is o.a. geassocieerd met varianten in het *CFTR*-gen (OMIM #602421), welke ook worden gevonden bij taaislijmziekte (cystische fibrosis, CF) (De Braekeleer, 1996; Bieniek, 2021) Bij verdenking op CBAVD/CUAVD wordt dan ook geadviseerd het *CFTR*-gen te screenen. Alleen lichamelijk

onderzoek blijkt regelmatig niet voldoende om CBAVD uit te sluiten (Smits, 2019): het resultaat van de semenanalyse (combinatie van azoöspermie, een laag volume (<1,0 mL) en (met name) een laag pH (<7,2) zonder afwijkend lichamelijk onderzoek is daarom al voldoende indicatie voor analyse van het alleen *CFTR* gen (optie A in het flowschema in de bijlagen bij deze module). Indien *CFTR*-diagnostiek geen oorzaak oplevert, is er een indicatie voor aanvullende genetische diagnostiek (o.a.a *ADGRG2* gen); om tijd te besparen en afhankelijk van de gebruikte technieken in het genoomdiagnostisch laboratorium, kan dit ook simultaan gebeuren of kan het *CFTR*-gen in het genpanel opgenomen worden (optie B in het flowschema in de bijlagen bij deze module).

Omdat bekend is dat bij CBAVD patiënten vaak een zeldzame variant naast een veelvoorkomende variant wordt aangetoond in het *CFTR* gen, heeft het de voorkeur om het gehele gen te screenen (Claustres, 2000; Giuliani, 2010; Smits, 2019) en niet enkel de veelvoorkomende varianten (hierin wordt weloverwogen afgeweken van de European best practice guideline voor *CFTR* diagnostiek uit 2009 die nadien niet is gereviseerd (Dequeker, 2009)).

Indien klinisch relevante varianten in het *CFTR*-gen worden aangetoond, beveelt de werkgroep aan om post-test counseling uit te laten voeren door een klinisch geneticus, aangezien het zinvol is om symptomen passend bij milde cystische fibrose danwel *CFTR*-gerelateerde ziektes bij de man in kaart te brengen en het belang van onderzoek van familieleden van de aangedane man toe te lichten. Zo nodig kan een man verwezen worden naar een longarts verbonden aan een CF-expertisecentrum.

Gezien de hoge dragerschapfrequentie voor CF (1/30 in de West-Europese, witte bevolking) en de risico's op taaislijmziekte bij het nageslacht, dient bij de man waarbij een variant wordt aangetoond die ook cystische fibrose kan veroorzaken, de partner tevens gescreend te worden op pathogene varianten in het *CFTR*-gen (Dequeker, 2009). Dit onderzoek bij de partner kan aangevraagd worden nadat de dragerschap bij de man is aangetoond, waarbij counseling door een klinisch geneticus noodzakelijk is (zie ook de [Leidraad aanvragen genetische diagnostiek in de kiembaan door niet klinisch genetische zorgprofessionals.pdf](#) (vkgn.org)). Het multidisciplinaire behandelteam kan ervoor kiezen onderling afspraken te maken over wie het materiaal van de partner instuurt, wie de uitslag bespreekt, en wanneer de counseling door de klinisch geneticus plaatsvindt. De werkgroep adviseert het fertiliteitstraject te pauzeren totdat de uitslag van het dragerschapsonderzoek bij de partner bekend is.

Genetische diagnostiek bij asthenozoöspermie, teratozoöspermie of (herhaalde) total fertilization failure
Gestandaardiseerde klinische validiteitsbeoordelingen ("clinical validity assessments") en systematische reviews hebben laten zien dat >50 genen betrouwbaar geassocieerd kunnen worden met afwijkende zaad(ce)l motiliteit dan wel -morfologie (resp. astheno- en teratozoöspermie;) en total fertilization failure (TFF) na ICSI (Marzouni, 2022; Lin, 2021; Marzouni, 2021; Rhouma, 2019; Oud, 2022; Amor, 2022; Houston, 2022; Robay, 2018; Nagirnaja, 2022; Wyrwoll, 2023; Oud, 2019; Xie, 2022). Zie voor definities ook [tabel 1](#). Een astheno- of teratozoöspermie gaat vaak, maar niet altijd, samen met een oligozoöspermie (<5 miljoen zaadcellen in het totale ejaculaat); in enkele gevallen, bijv. bij het doofheid-infertiliteit syndroom, kan echter alleen een asthenozoöspermie (in combinatie met een normozoöspermie) gezien worden.

De werkgroep beveelt aan om genetisch onderzoek te verrichten naar pathogene varianten in genen geassocieerd met asthenozoöspermie of teratozoöspermie (zie voor definities ook [tabel 1](#)): bij enkele specifieke subtypes kan zelfs in de meerderheid van de patiënten een genetische oorzaak gevonden worden

(bijvoorbeeld Multiple Morphological Abnormalities of the Sperm Flagellum (MMAF; tot wel 50% verklaard) of globozoöspermie (tot wel 80% verklaard)). Het is belangrijk te vermelden dat genetische varianten ook partiële asthenozoöspermie en polymorfe, niet geïsoleerde teratozoöspermie kunnen geven.

Bij de meeste genen geassocieerd met TFF wordt ook een astheno- en/of teratozoöspermie gezien (globozoöspermie bij *DPY19L2*, amorfie koppen bij *ACTL7A*) en is er op basis daarvan al een indicatie voor genetische diagnostiek, maar bij varianten in het *PLZC1* gen, het meest beschreven gen bij TFF, worden meestal geen morfologische afwijkingen gezien. De werkgroep beveelt daarom aan om, als er geen structurele afwijkingen worden gezien aan de spermatozoa en wanneer een vrouwelijke factor uitgesloten is (denk bijv. aan de leeftijd van de vrouw of aan ICSI met suboptimale stimulatie, onrijpe of afwijkende eicellen of, indien gedaan, een negatief genpanel bij de vrouw), genetische diagnostiek middels een genpanel uit te voeren bij de man.

De onderliggende sequencing techniek en de inhoud van het genpanel kan per genetisch diagnostisch laboratorium worden bepaald o.b.v. expert opinion van de desbetreffende laboratoriumspecialist klinische genetica. Het is wenselijk om de inhoud van de genpanels te uniformeren in Nederland.

Naast het vaststellen van de oorzaak van de mannelijke subfertiliteit en daarmee de “waarom?”-vraag van het koppel te beantwoorden, kan het vinden van pathogene varianten in een specifiek gen in enkele gevallen ook leiden tot aanpassen van het MAR type. Als voorbeeld worden pathogene varianten in *CATSPER2* (al dan niet als onderdeel van het doofheid-infertiliteit syndroom) genoemd, waardoor het de zaadcellen ontbreekt aan hyperactivatie en penetratie van de zona pellucida niet mogelijk is, met als gevolg dat natuurlijke conceptie en conceptie na IUI of IVF zullen falen en ICSI nodig is. Een ander voorbeeld zijn pathogene varianten in het *AURKC* gen (vaker voorkomend in de Noord-Afrikaanse populatie), welke macrozoöspermie veroorzaken en zaadcellen zeer vaak aneuploïde zijn, en waarbij een traject met eigen zaad afgeraden moet worden. Verder kan bijv. bij een extreme oligozoöspermie zonder motiele zaadcellen na genetische bevestiging dat het een MMAF betreft, met een korte onthoudingstijd vaak toch voldoende spermatozoa voor ICSI verkregen worden en kan een TESE voorkomen worden (expert opinion).

Ook kan een genetische diagnose een indicatie stellen voor een andere behandelvormen dan standaard ICSI, zoals eicelactivatie voorafgaand aan ICSI, bij ernstige vormen van teratozoöspermie (zoals globozoöspermie), of total fertilization failure door bijv. genetische afwijkingen in het *PLZC1* gen.

Omdat het aantal beschreven patiënten met varianten in een specifiek gen vaak nog relatief klein is, is er na een genetische diagnose niet altijd een advies te geven over behandelopties of behandeluitkomsten (bijv. wel of geen eicelactivatie bij ICSI).

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Het is belangrijk de patiënt en zijn partner goed te informeren over het doel en de mogelijke uitkomsten van genetisch onderzoek. Het vinden van een genetische oorzaak voor de mannelijke subfertiliteit kan antwoord geven op de vraag waarom een koppel onvruchtbaar is, kan de zorgverlener helpen in het bepalen van welke behandeling toegepast moet worden, kan duidelijkheid geven over risico's voor nakomelingen of andere

familieleden en kan mogelijke risico's op co-morbiditeiten voor de man blootleggen (bijv. bij een multisysteem aandoening met infertiliteit als onderdeel). De diagnose of behandeling van een multisysteem aandoening kan de kwaliteit van leven kan verbeteren.

Zie verder ook de alinea over waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten).

Kwaliteit van bewijs

De werkgroep heeft een oriënterende literatuurstudie uitgevoerd naar de indicaties voor genetisch onderzoek bij afwijkende uitslagen van het semenonderzoek. De overwegingen in deze module zijn gebaseerd op de bevindingen uit deze verkennende zoekopdracht en op basis van expert opinion. De formulering van de uitgangsvraag en de bijbehorende adviezen zijn tot stand gekomen in samenspraak met de volledige richtlijnwerkgroep.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun partner)

Het is belangrijk de patiënt en zijn partner goed te informeren over het doel en de mogelijke uitkomsten van genetisch onderzoek tijdens de pretest counseling.

Het uitvoeren van genetisch onderzoek kan inzicht geven in de oorzaak van de subfertiliteit.

Het vinden van een genetische oorzaak kan helpen bij de acceptatie van de aandoening en inzicht geven in de pathofysiologie. Hierdoor kunnen er gerichte behandeladviezen volgen en is er soms reden om aanvullend onderzoek te doen, bv als het beschreven gen naast subfertiliteit geassocieerd is met andere aandoeningen. Ook is afhankelijk van de bevindingen (pathogeniciteit van de variant, type overerving) soms familieonderzoek mogelijk.

Mogelijke ongewenste effecten zijn bij deze specifieke genetische diagnostiek laag. Er is een kans op het vinden van dragerschap van bepaalde aandoeningen, zoals cystische fibrose, zonder dat deze de aandoening verklaart. In die situatie is aanvullend (familie)onderzoek nodig. Ook kan bij het genetisch onderzoek een variant van onbekende betekenis worden gevonden of een aanleg voor een andere ziekte dan de infertiliteit (nevenbevinding). Goede pretest en posttest counseling is van belang om de patiënt hierop voor te bereiden, en de klinische relevantie van de bevinding met patiënt te bespreken (zie ook de [Leidraad aanvragen genetische diagnostiek in de kiembaan door niet klinisch genetische zorgprofessionals.pdf \(vkgn.org\)](#))).

Uitslagen van genetisch onderzoek kunnen psychosociale en maatschappelijke consequenties hebben. Voor meer informatie over verzekeringen en erfelijke ziektes, zie <https://erfelijkheid.nl/erfelijk-en-dan/verzekeringen-en-erfelijke-ziektes>

Kostenaspecten

De interventie levert **meer** kosten ten opzichte van de adviezen uit de vorige richtlijn. Dit weegt **wel** op tegen het verschil in effectiviteit, omdat meer genetische diagnoses gesteld kunnen worden, ook in patiënten voor wie tot op heden geen genetische diagnostiek geïndiceerd was, waardoor o.a. behandeltrajecten effectiever aangepast kunnen worden.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Genetische diagnostiek leidt tot een toename van gezondheidsgelijkheid, omdat bij vermoeden op genetische aanleg ook daadwerkelijk onderzoek kan worden uitgevoerd, net als bij vermoeden op andere (zeldzame) erfelijke aandoeningen waar genetisch onderzoek gebruikelijk is (zoals ontwikkelingsachterstand, hartaandoeningen, etc.).

Genetisch onderzoek is beschikbaar in Nederland en wordt vergoed vanuit het basispakket. Hoewel diagnostiek middels een genpanel niet in alle centra wordt aangeboden, kan dit door alle specialisten worden aangevraagd, ook van buiten de regio van de centra die het onderzoek uitvoeren.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

De diagnostiek lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren. Genetisch onderzoek is bij vermoeden op een genetische aanleg veelal opgenomen in de mainstream diagnostiek; de patiënt kan afzien van genetisch onderzoek indien gewenst.

Duurzaamheid

Bij de interventie spelen duurzaamheidsaspecten geen rol.

Haalbaarheid

De werkgroep voorziet geen belemmeringen rondom haalbaarheid. Genetische diagnostiek is over het algemeen al standaardzorg, daar komt nu uitbreiding bij met genpanelanalyse.

Rationale van aanbeveling-1

De werkgroep is van mening dat genetische diagnostiek verricht moet worden bij (bij herhaling) afwijkende semenanalyse. De diagnostische opbrengst kan mogelijk verdubbeld worden, omdat een genpanel niet alleen genetische oorzaken kan detecteren bij semenafwijkingen anders dan azoöspermie of extreme oligozoöspermie (waarvoor tot op heden geen genetische diagnostiek was geïndiceerd), maar ook monogene oorzaken voor azoöspermie of extreme oligozoöspermie kan detecteren die hiervoor niet onderzocht werden. Een genetische diagnose helpt de zorgprofessional in de counseling voor MAR opties, kan het risico op co-morbiditeiten benadrukken en helpt in het inschatten van het risico voor het nageslacht of familieleden.

Zie [flowchart](#) in deze module voor de aanbeveling welke genetische test in te zetten bij welk resultaat van de semenanalyse.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor het verrichten van genetische diagnostiek bij mannelijke subfertiliteit.

Rationale van aanbeveling-2

De werkgroep is van mening dat indien er bij genetisch onderzoek een afwijking wordt gevonden, overleg met of verwijzing naar een klinisch geneticus voor genetische counseling aanbevolen is. Het is van belang om als multidisciplinair behandelteam hier duidelijke afspraken over te maken. Indien er na anamnese verdenking

is op een multisysteem aandoening waarvan subfertiliteit een onderdeel is (bijv. verdenking op primaire ciliaire dyskinesie of doofheid-infertiliteit syndroom), of bij familiale infertiliteit kan al voordat genetische diagnostiek ingezet wordt een verwijzing naar een klinisch geneticus overwogen worden.

De werkgroep is van mening dat indien er sprake is van naaste of verre verwantschap bij het wenspaar (consanguïteit), het aanbevolen is om te overleggen met of te verwijzen naar een klinisch geneticus voor genetische counseling, omdat er een verhoogd risico is op het krijgen van kinderen met een autosomaal recessief ziektebeeld.

Veel van de genen die zijn geassocieerd met niet-syndromale subfertiliteit erven autosomaal recessief over en kennen een zeer lage dragerschapfrequentie. Het risico op een aangedane zoon met eenzelfde klinisch beeld (mannelijke subfertiliteit) is dan ook klein. Voor broers, in een enkel geval zussen (indien een gen ook geassocieerd is met bijv. primaire ovariële insufficiëntie) en voor overige familieleden, is er mogelijk wel een verhoogd risico.

Het aanvragen van genetische diagnostiek bij mensen zonder symptomen (presymptomatisch onderzoek) of dragerschapsonderzoek bij autosomaal recessieve ziektebeelden is een bevoegdheid die valt onder de Wet Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV), regeling Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing. Zie ook de [Leidraad aanvragen genetische diagnostiek in de kiembaan door niet klinisch genetische zorgprofessionals.pdf \(vkgn.org\)\)](#).

De noodzaak van genetisch onderzoek bij overige familieleden wordt besproken tijdens een genetische counseling. Familieleden kunnen via hun huisarts verwezen worden indien genetisch onderzoek bij hen geïndiceerd is.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor het overleggen met of verwijzen naar een klinisch geneticus bij een aangetoonde genetische afwijking, indien dragerschapsonderzoek bij de partner van de patiënt geïndiceerd is, of wanneer er sprake is van consanguïteit bij het paar. Overweeg verwijzing naar een klinische geneticus voor nadere genetische diagnostiek indien er na anamnese verdenking is op een multisysteem aandoening waarvan subfertiliteit een onderdeel is.

Onderbouwing

Achtergrond

Several genetic factors play a role in male infertility; e.g. chromosomal abnormalities (Klinefelter syndrome), Y chromosome microdeletions (AZF region), genetic mutations (e.g. in *CFTR*) (Majzoub, 2022). In recent years, the investigation of monogenetic causes and epigenetic factors has revealed further insights into the background of male infertility (Marzouni, 2022; Linn, 2021; Marzouni, 2021; Rhouma, 2019; Oud, 2022; Amor, 2022; Houston, 2022; Robay, 2018; Nagirnaja, 2022; Wyrwoll, 2023; Oud, 2019 & Xie, 2022).

The previous urology guidelines indicate that patients with extreme oligozoospermia and azoospermia should be tested for chromosomal imbalances (with karyotyping), AZF deletions and/or *CFTR* variants. For other

sperm abnormalities, like severe oligoasthenoteratozoospermia, multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF), macrozoospermia, or globozoospermia, no genetic diagnostics were recommended, even though more than 100 genes are confidentially linked to these types of male infertility (Wang, 2022; Sudhakar, 2021; Heidary, 2020; Crafa, 2022; Wei, 2024; Mazaheri, 2021; Cavarocchi, 2022; Houston, 2022). Adding a multigene panel to standard screening in male infertility could significantly improve the diagnostic yield of genetic testing. For a subset of genetic causes, the knowledge about this can provide guidance in the choice as to which medically assisted reproduction (MAR) type to apply, e.g. no TESE at all in case of AFZa or AZFb deletions, ICSI instead of IUI/IVF in case of *CATSPER2* variants, or artificial oocyte activation in combination with ICSI in case of globozoospermia or *PLCZ1* variants. Moreover, some genetic causes of male infertility may be syndromic, necessitating screening for associated diseases, e.g. in primary ciliary dyskinesia (PCD) (Newman, 2023) and some genetic causes may be transferable to the offspring in case MAR is successful (Mikec, 2022).

Zoeken en selecteren

To answer our clinical question, a systematic literature analysis was performed. This was an orientational search to examine which genetic testing is indicated in case of which abnormal semen analysis result.

P: patients	Males with subfertility
I: intervention	Genetic testing, (non)obstructive azoospermia, severe oligozoospermia, severe asthenozoospermia, severe teratozoospermia, severe oligoasthenoteratozoospermia, globozoospermia, macrozoospermia, or fertilization failure after ICSI
C: control	Not applicable
O: outcome measure	Not applicable

Relevant outcome measures

The guideline development group did not formulate relevant outcome measures for this orientational search.

Search and select (Methods)

The database Embase (via Embase.com) was searched from 2010 to 22-02-2024 using relevant search terms for systematic reviews (SRs), randomized controlled trials (RCTs) and observational studies (OBS). The detailed search strategy of this orientational search is depicted under the tab Methods. The literature search resulted in 2611 hits. The screening of abstracts was performed in the same manner as for a PICO oriented search as described in the tab 'Verantwoording'. Due to the large number of hits, we started title abstract screening of SRs only (356 abstracts). A total of 63 abstract of SRs, which were about genetic evaluations on genomic DNA in representative cohorts of males with infertility due to a severe seme phenotype, were selected. Based on the literature, the narrative review shown below was written by the guideline committee.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Amor H, Hammadeh ME. A Systematic Review of the Impact of Mitochondrial Variations on Male Infertility. *Genes (Basel)*. 2022 Jun 30;13(7):1182. doi: 10.3390/genes13071182. PMID: 35885965; PMCID: PMC9325252.
- Cavarocchi E, Whitfield M, Saez F, Touré A. Sperm Ion Transporters and Channels in Human Asthenozoospermia: Genetic Etiology, Lessons from Animal Models, and Clinical Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 1;23(7):3926. doi: 10.3390/ijms23073926. PMID: 35409285; PMCID: PMC8999829.
- Claustres M, Guittard C, Bozon D, Chevalier F, Verlingue C, Ferec C, Girodon E, Cazeneuve C, Bienvenu T, Lalau G, Dumur V, Feldmann D, Bieth E, Blayau M, Clavel C, Creveaux I, Malinge MC, Monnier N, Malzac P, Mittre H, Chomel JC, Bonnefont JP, Iron A, Chery M, Georges MD. Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum Mutat*. 2000;16(2):143-56. doi: 10.1002/1098-1004(200008)16:2<143::AID-HUMU7>3.0.CO;2-J. PMID: 10923036.
- Crafa A, Condorelli RA, La Vignera S, Calogero AE, Cannarella R. Globozoospermia: A Case Report and Systematic Review of Literature. *World J Mens Health*. 2023 Jan;41(1):49-80. doi: 10.5534/wjmh.220020. Epub 2022 Jul 6. PMID: 36047070; PMCID: PMC9826911.
- De Braekeleer M, Férec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod*. 1996 Sep;2(9):669-77. doi: 10.1093/molehr/2.9.669. PMID: 9239681.
- Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, Cuppens H, des Georges M, Ferec C, Macek M, Pignatti PF, Scheffer H, Schwartz M, Witt M, Schwarz M, Girodon E. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009 Jan;17(1):51-65. doi: 10.1038/ejhg.2008.136. Epub 2008 Aug 6. PMID: 18685558; PMCID: PMC2985951.
- Ghieh F, Barbotin AL, Swierkowski-Blanchard N, Leroy C, Fortemps J, Gerault C, Hue C, Mambu Mambueni H, Jaillard S, Albert M, Bailly M, Izard V, Molina-Gomes D, Marcelli F, Prasivoravong J, Serazin V, Dieudonne MN, Delcroix M, Garchon HJ, Louboutin A, Mandon-Pepin B, Ferlicot S, Vialard F. Whole-exome sequencing in patients with maturation arrest: a potential additional diagnostic tool for prevention of recurrent negative testicular sperm extraction outcomes. *Hum Reprod*. 2022 May 30;37(6):1334-1350. doi: 10.1093/humrep/deac057. PMID: 35413094; PMCID: PMC9156845.
- Giuliani R, Antonucci I, Torrente I, Grammatico P, Palka G, Stuppia L. Identification of the second CFTR mutation in patients with congenital bilateral absence of vas deferens undergoing ART protocols. *Asian J Androl*. 2010 Nov;12(6):819-26. doi: 10.1038/aja.2010.58. Epub 2010 Jul 26. PMID: 20657600; PMCID: PMC3739074.
- yan Golde RJ, van der Avoort IA, Tuerlings JH, Kiemeny LA, Meuleman EJ, Braat DD, Kremer JA. Phenotypic characteristics of male subfertility and its familial occurrence. *J Androl*. 2004 Sep-Oct;25(5):819-23. doi: 10.1002/j.1939-4640.2004.tb02860.x. PMID: 15292115.
- Heidary Z, Saliminejad K, Zaki-Dizaji M, Khorram Khorshid HR. Genetic aspects of idiopathic asthenozoospermia as a cause of male infertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2020 Jun;23(2):83-92. doi: 10.1080/14647273.2018.1504325. Epub 2018 Sep 9. PMID: 30198353.
- Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, Friedrich C, Conrad DF, Aston KI, Krausz C, Tüttelmann F, O'Bryan MK, Veltman JA, Oud MS. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update*. 2021 Dec 21;28(1):15-29. doi: 10.1093/humupd/dmab030. PMID: 34498060; PMCID: PMC8730311.
- Jaruzelska J, Korcz A, Wojda A, Jedrzejczak P, Bierla J, Surmacz T, Pawelczyk L, Page DC, Kotecki M. Mosaicism for 45,X cell line may accentuate the severity of spermatogenic defects in men with AZFc deletion. *J Med Genet*. 2001 Nov;38(11):798-802. doi: 10.1136/jmg.38.11.798. PMID: 11732492; PMCID: PMC1734763.
- Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril*. 1998 Sep;70(3):397-411. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00209-x. PMID: 9757865.
- Kherraf ZE, Cazin C, Bouker A, Fourati Ben Mustapha S, Hennebicq S, Septier A, Coutton C, Raymond L, Nouchy M, Thierry-Mieg N, Zouari R, Arnoult C, Ray PF. Whole-exome sequencing improves the diagnosis and care of men with non-obstructive azoospermia. *Am J Hum Genet*. 2022 Mar 3;109(3):508-517. doi: 10.1016/j.ajhg.2022.01.011. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35172124; PMCID: PMC8948161.
- Krausz C, Quintana-Murci L, Barbaux S, Siffroi JP, Rouba H, Delafontaine D, Souleyreau-Therville N, Arvis G, Antoine JM, Erdei E, Taar JP, Tar A, Jeandidier E, Plessis G, Bourgeron T, Dadoune JP, Fellous M, McElreavey K. A high frequency of Y chromosome deletions in males with nonidiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3606-12. doi: 10.1210/jcem.84.10.6040. PMID: 10523003.

- Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? Hum Reprod. 2000 Jul;15(7):1431-4. doi: 10.1093/humrep/15.7.1431. PMID: 10875846.
- Lilford R, Jones AM, Bishop DT, Thornton J, Mueller R. Case-control study of whether subfertility in men is familial. BMJ. 1994 Sep 3;309(6954):570-3. doi: 10.1136/bmj.309.6954.570. PMID: 8086942; PMCID: PMC2541440.
- Linn E, Ghanem L, Bhakta H, Greer C, Avella M. Genes Regulating Spermatogenesis and Sperm Function Associated With Rare Disorders. Front Cell Dev Biol. 2021 Feb 16;9:634536. doi: 10.3389/fcell.2021.634536. PMID: 33665191; PMCID: PMC7921155.
- Majzoub A, Arafa M, Clemens H, Imperial J, Leisegang K, Khalafalla K, Agarwal A, Henkel R, Elbardisi H. A systemic review and meta-analysis exploring the predictors of sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia and chromosomal abnormalities. Andrologia. 2022 Apr;54(3):e14303. doi: 10.1111/and.14303. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34729809.
- Marzouni, E. T., Harchegani, A. B., & Layali, I. (2021). Chromosomal aneuploidies and associated rare genetic syndromes involved in male infertility.
- Marzouni ET, Ilkhani H, Harchegani AB, Shafaghathian H, Layali I, Shahriary A. Epigenetic modifications, a new approach to male infertility etiology: a review. Int J Fertil Steril. 2022;16(1):1.
- Mazaheri Moghaddam M, Mazaheri Moghaddam M, Hamzeiy H, Baghbanzadeh A, Pashazadeh F, Sakhinia E. Genetic basis of acephalic spermatozoa syndrome, and intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile men: a systematic scoping review. J Assist Reprod Genet. 2021 Mar;38(3):573-586. doi: 10.1007/s10815-020-02008-w. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33452591; PMCID: PMC7910383.
- Mikec Š, Kolenc Ž, Peterlin B, Horvat S, Pogorevc N, Kunej T. Syndromic male subfertility: A network view of genome-phenome associations. Andrology. 2022 May;10(4):720-732. doi: 10.1111/andr.13167. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35218153; PMCID: PMC9314622.
- Nagirnaja L, Lopes AM, Charng WL, Miller B, Stakaitis R, Golubickaite I, Stendahl A, Luan T, Friedrich C, Mahyari E, Fadiel E, Kasak L, Vigh-Conrad K, Oud MS, Xavier MJ, Cheers SR, James ER, Guo J, Jenkins TG, Riera-Escamilla A, Barros A, Carvalho F, Fernandes S, Gonçalves J, Gurnett CA, Jørgensen N, Jezek D, Jungheim ES, Kliesch S, McLachlan RI, Omurtag KR, Pilatz A, Sandlow JI, Smith J, Eisenberg ML, Hotaling JM, Jarvi KA, Punab M, Rajpert-De Meyts E, Carrell DT, Krausz C, Laan M, O'Bryan MK, Schlegel PN, Tüttelmann F, Veltman JA, Almstrup K, Aston KI, Conrad DF. Diverse monogenic subforms of human spermatogenic failure. Nat Commun. 2022 Dec 26;13(1):7953. doi: 10.1038/s41467-022-35661-z. PMID: 36572685; PMCID: PMC9792524.
- Newman L, Chopra J, Dossett C, Shepherd E, Bercusson A, Carroll M, Walker W, Lucas JS, Cheong Y. The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. Hum Reprod Update. 2023 May 2;29(3):347-367. doi: 10.1093/humupd/dmad003. PMID: 36721921; PMCID: PMC10152180.
- Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. N Engl J Med. 1997 Feb 20;336(8):534-9. doi: 10.1056/NEJM199702203360802. PMID: 9023089.
- Schobers G, Derks R, den Ouden A, Swinkels H, van Reeuwijk J, Bosgoed E, Lugtenberg D, Sun SM, Corominas Galbany J, Weiss M, Blok MJ, Olde Keizer RACM, Hofste T, Hellebrekers D, de Leeuw N, Stegmann A, Kamsteeg EJ, Paulussen ADC, Ligtenberg MJL, Bradley XZ, Peden J, Gutierrez A, Pullen A, Payne T, Gilissen C, van den Wijngaard A, Brunner HG, Nelen M, Yntema HG, Vissers LELM. Genome sequencing as a generic diagnostic strategy for rare disease. Genome Med. 2024 Feb 14;16(1):32. doi: 10.1186/s13073-024-01301-y. PMID: 38355605; PMCID: PMC10868087.
- Škaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, Repping S, Pyntikova T, Ali J, Bieri T, Chinwalla A, Delehaunty A, Delehaunty K, Du H, Fewell G, Fulton L, Fulton R, Graves T, Hou SF, Latrielle P, Leonard S, Mardis E, Maupin R, McPherson J, Miner T, Nash W, Nguyen C, Ozersky P, Pepin K, Rock S, Rohlfsing T, Scott K, Schultz B, Strong C, Tin-Wollam A, Yang SP, Waterston RH, Wilson RK, Rozen S, Page DC. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. Nature. 2003 Jun 19;423(6942):825-37. doi: 10.1038/nature01722. PMID: 12815422.
- Oud MS, Smits RM, Smith HE, Mastrosoa FK, Holt GS, Houston BJ, de Vries PF, Alobaidi BKS, Batty LE, Ismail H, Greenwood J, Sheth H, Mikulasova A, Astuti GDN, Gilissen C, McEleny K, Turner H, Coxhead J, Cockell S, Braat DDM, Fleischer K, D'Hauwers KWM, Schaafsma E; Genetics of Male Infertility Initiative (GEMINI) consortium; Nagirnaja L, Conrad DF, Friedrich C, Kliesch S, Aston KI, Riera-Escamilla A, Krausz C, Gonzaga-Jauregui C, Santibanez-Koref M, Elliott DJ, Vissers LELM, Tüttelmann F, O'Bryan MK, Ramos L, Xavier MJ, van der Heijden GW, Veltman JA. A de novo paradigm for male infertility. Nat Commun. 2022 Jan 10;13(1):154. doi: 10.1038/s41467-021-27132-8. PMID: 35013161; PMCID: PMC8748898.
- Oud MS, Volozonoka L, Smits RM, Vissers LELM, Ramos L, Veltman JA. A systematic review and standardized clinical validity

- assessment of male infertility genes. *Hum Reprod.* 2019 May 1;34(5):932-941. doi: 10.1093/humrep/dez022. PMID: 30865283; PMCID: PMC6505449.
- Ben Rhouma M, Okutman O, Muller J, Benkhalifa M, Bahri H, Ben Rhouma K, Tebourbi O, Viville S. Aspect génétique de l'infertilité masculine : de la recherche à la clinique [Genetic aspects of male infertility: From bench to clinic]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2019 Jan;47(1):54-62. French. doi: 10.1016/j.gofs.2018.11.004. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30514637.
- Robay A, Abbasi S, Akil A, El-Bardisi H, Arafa M, Crystal RG, Fakhro KA. A systematic review on the genetics of male infertility in the era of next-generation sequencing. *Arab J Urol.* 2018 Feb 14;16(1):53-64. doi: 10.1016/j.aju.2017.12.003. PMID: 29713536; PMCID: PMC5922186.
- Smits RM, Oud MS, Vissers LELM, Lugtenberg D, Braat DDM, Fleischer K, Ramos L, D'Hauwers KWM. Improved detection of CFTR variants by targeted next-generation sequencing in male infertility: a case series. *Reprod Biomed Online.* 2019 Dec;39(6):963-968. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.08.005. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31672438.
- Souter VL, Penney G, Hopton JL, Templeton AA. Patient satisfaction with the management of infertility. *Hum Reprod.* 1998 Jul;13(7):1831-6. doi: 10.1093/humrep/13.7.1831. PMID: 9740434.
- Sudhakar DVS, Shah R, Gajbhiye RK. Genetics of Male Infertility - Present and Future: A Narrative Review. *J Hum Reprod Sci.* 2021 Jul-Sep;14(3):217-227. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_115_21. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34759610; PMCID: PMC8527069.
- Tang D, Li K, Geng H, Xu C, Lv M, Gao Y, Wang G, Yu H, Shao Z, Shen Q, Jiang H, Zhang X, He X, Cao Y. Identification of deleterious variants in patients with male infertility due to idiopathic non-obstructive azoospermia. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022 Apr 2;20(1):63. doi: 10.1186/s12958-022-00936-z. Erratum in: *Reprod Biol Endocrinol.* 2022 May 20;20(1):79. doi: 10.1186/s12958-022-00950-1. PMID: 35366911; PMCID: PMC8976310.
- Tuerlings JH, de France HF, Hamers A, Hordijk R, Van Hemel JO, Hansson K, Hoovers JM, Madan K, Van der Blij-Philipsen M, Gerssen-Schoolr KB, Kremer JA, Smeets DF. Chromosome studies in 1792 males prior to intra-cytoplasmic sperm injection: the Dutch experience. *Eur J Hum Genet.* 1998 May-Jun;6(3):194-200. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200193. PMID: 9781022.
- 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 Jan-Feb;23(1):18-22; discussion 44-5. doi: 10.1002/j.1939-4640.2002.tb02597.x. PMID: 11780918.
- Yuen W, Golin AP, Flannigan R, Schlegel PN. Histology and sperm retrieval among men with Y chromosome microdeletions. *Transl Androl Urol.* 2021 Mar;10(3):1442-1456. doi: 10.21037/tau.2020.03.35. PMID: 33850779; PMCID: PMC8039602.
- Wang J, Wang W, Shen L, Zheng A, Meng Q, Li H, Yang S. Clinical detection, diagnosis and treatment of morphological abnormalities of sperm flagella: A review of literature. *Front Genet.* 2022 Nov 8;13:1034951. doi: 10.3389/fgene.2022.1034951. PMID: 36425067; PMCID: PMC9679630.
- Wei Y, Wang J, Qu R, Zhang W, Tan Y, Sha Y, Li L, Yin T. Genetic mechanisms of fertilization failure and early embryonic arrest: a comprehensive review. *Hum Reprod Update.* 2024 Jan 3;30(1):48-80. doi: 10.1093/humupd/dmad026. PMID: 37758324.
- Wyrwoll MJ, Köckerling N, Vockel M, Dicke AK, Rotte N, Pohl E, Emich J, Wöste M, Ruckert C, Wabschke R, Seggewiss J, Ledig S, Tewes AC, Stratis Y, Cremers JF, Wistuba J, Krallmann C, Kliesch S, Röpke A, Stallmeyer B, Friedrich C, Tüttelmann F. Genetic Architecture of Azoospermia-Time to Advance the Standard of Care. *Eur Urol.* 2023 May;83(5):452-462. doi: 10.1016/j.eururo.2022.05.011. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35690514.
- Wyrwoll MJ, van der Heijden GW, Krausz C, Aston KI, Kliesch S, McLachlan R, Ramos L, Conrad DF, O'Bryan MK, Veltman JA, Tüttelmann F. Improved phenotypic classification of male infertility to promote discovery of genetic causes. *Nat Rev Urol.* 2024 Feb;21(2):91-101. doi: 10.1038/s41585-023-00816-0. Epub 2023 Sep 18. PMID: 37723288.
- Xie C, Wang W, Tu C, Meng L, Lu G, Lin G, Lu LY, Tan YQ. Meiotic recombination: insights into its mechanisms and its role in human reproduction with a special focus on non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update.* 2022 Nov 2;28(6):763-797. doi: 10.1093/humupd/dmac024. PMID: 35613017.

Leefstijlinterventies

Uitgangsvraag

Wat is de rol van leefstijlinterventies bij behandeling van mannen met subfertiliteit?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- a. Wat is de invloed van obesitas op mannen met subfertiliteit?
- b. Wat is de invloed van voeding/caffeïne/sporten/roken/alcohol/drugs/warmte (sauna bezoek)/straling op mannen met subfertiliteit?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Bespreek de voordelen van leefstijlinterventies bij mannen/paren, indien er bij de anamnese aandachtspunten in de leefstijl van de man worden vastgesteld. Benoem mogelijke positieve effecten van een gezonde leefstijl op semenkwaliteit en algemene gezondheid. Het nut van leefstijlinterventies is echter niet bewezen voor de kans op zwangerschap.

Aanbeveling-2

Voeding

Behandel coeliakie (zowel bij man als vrouw).

Adviseer een dieet met groente en fruit, vis en schaaldieren, noten, zaden, volkoren en vezelrijke producten, gevogelte en vetarme zuivelproducten.

Adviseer het vermijden van een overdaad aan verzadigde vetten en transvetten en dagelijks rood- en bewerkt vlees.

Cafeïne

Drink cafeïne met mate.

Sporten

Adviseer een actieve leefwijze met regelmatig (3x/week) matig tot intensieve beweging.

Roken

Stop het gebruik van sigaretten, e-sigaretten/vapes en kauwtabak/snus.

Adviseer begeleiding bij het stoppen met roken om de kans op blijvend stoppen te vergroten (Roken: een aantal feiten op een rij - Trimbos-instituut)

Alcohol

Drink geen alcohol, of met mate (maximaal 6 gespreide eenheden verspreid over de week) en bij voorkeur niet dagelijks.

Drugs

Stop het gebruik van drugs.

Sauna / warmte

Wees bewust van het mogelijke negatieve effect van een hogere scrotale temperatuur op semenparameters.

Vermijd om die reden veelvuldig gebruik van sauna. Er lijkt geen bezwaar te zijn tegen incidenteel gebruik van de sauna, maar dagelijks een warm bad, jacuzzi of meerdere keren per week een saunabezoek wordt ontraden aan mannen met een abnormale semenanalyse.

Gebruik warmte-dekens of stoelverwarming met mate.

Straling

Wees bewust van mogelijke negatieve effecten van blootstelling aan niet-ioniserend straling.

Overwegingen

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

De werkgroep heeft een literatuurstudie verricht naar de rol van leefstijlinterventies bij mannen met subfertiliteit. De systematische literatuuranalyse heeft geen literatuur opgeleverd die aan de PICO voldeed. Alleen studies met sperma kwaliteit als resultaat zijn voldoende beschikbaar. Meta-analyses over dit onderwerp bevatten echter niet alleen studies in subfertiele paren maar hebben diverse inclusiecriteria. Het is op basis van deze literatuur niet duidelijk in hoeverre de conclusies ook van toepassing zijn op mannelijke factoren in subfertiele paren.

Gerandomiseerde studies naar leefstijl interventies zijn verder vrijwel alleen gericht op vrouwen met obesitas. Slechts één studie heeft zowel vrouwen als de mannelijke partners meegenomen in het leefstijl programma (Oostingh, 2020). Significante verbeteringen in leefstijl en dieet-scores werden gevonden in de interventiegroep. Er werden echter geen verschillen tussen de interventiegroep en de controlegroep gevonden in percentage spontane zwangerschap.

De onderstaande tekst is opgesteld op basis van de oriënterende zoekopdracht die is uitgevoerd voor deze uitgangsvraag (zie vraag 2). De formulering en adviezen zijn tot stand gekomen in samenspraak met de gehele richtlijnwerkgroep.

Voeding

In gezonde paren is geen sterk bewijs dat specifieke diëten zoals vegetarisch, vetarm en vitamine- of antioxidant verrijkte diëten de vruchtbaarheid bevorderen. Een dieet met weinig fruit en groente, weinig vis, hoge calorische intake, veel verzadigde vetten en transvetten en veel rood- en bewerkt vlees hebben een negatieve invloed op de semenkwaliteit, wat mogelijk bij kan dragen aan verminderde mannelijke vruchtbaarheid (Afeiche, 2013 & Skoracka, 2020). Een dieet rijk aan volvette zuivelproducten heeft een negatief effect op de morfologie en beweeglijkheid van zaadcellen (Afeiche, 2013).

Onbehandelde coeliakie kan wel voor zowel mannelijke als vrouwelijke subfertiliteit zorgen.

Hoewel er een aantal inconsistenties zijn in de literatuur, steunen de resultaten de hypothese dat een dieet met fruit en groente, vis of vetarme zuivelproducten als de grootste bron van eiwitten, geassocieerd is met hogere semenkwaliteit. Verder onderzoek is nodig om de huidige inconsistente bevindingen en het onderliggende mechanisme te verklaren (Ricci 2018).

Cafeïne

Er is geen sterk bewijs dat het advies ondersteunt om cafeïne intake te beperken bij de mannelijke partner ten aanzien van de kans op een levendgeborene. Semen parameters lijken niet beïnvloed door cafeïne intake van koffie, thee of cola. Er zijn een aantal onderzoeken die suggereren dat er een negatief effect is van cola en cafeïne houdende frisdranken op semenvolume en concentratie. Cafeïne intake is geassocieerd met aneuploidie en DNA-breuken, maar niet met andere markers van DNA-schade. In sommige, maar niet alle studies, was het drinken van koffie door mannen geassocieerd met een langere tijd tot zwangerschap (Ricci, 2017).

Sporten

Er zijn geen aanwijzingen dat mannelijke vruchtbaarheid beïnvloed wordt door sporten. In een grote retrospectieve studie werd de associatie tussen regelmatig fysiek bewegen en semenkwaliteit onderzocht bij mannen wiens partner IVF onderging. Geen van de onderzochte semenparameters werd beïnvloed door sporten.

Fysieke activiteit kon niet gerelateerd worden aan toegenomen klinische zwangerschappen of levendgeborenen na ART (Gaskins, 2014).

Roken

Een analyse van 27 epidemiologische studies die het effect van roken op sperma concentratie, motiliteit en morfologie in fertiele en subfertiele mannen onderzocht, vond een kleine afname in semenkwaliteit en veranderde hormoonconcentraties in rokers vergeleken met niet rokers.

Dosis-afhankelijke afname in semenkwaliteit wordt geobserveerd bij mannen die roken, maar het beschikbare bewijs kan niet aantonen dat roken mannelijke vruchtbaarheid verminderd (Penzias, 2019 & Kunzle, 2003). Observationeel onderzoek suggereert dat het effect van roken omkeerbaar is binnen een jaar na het stoppen met roken.

Er zijn verschillende studies met een duidelijke aanwijzing dat roken de connectie van de zaadcel aan de zona pellucida negatief beïnvloedt en daardoor een zwangerschap bemoeilijkt.

Een schadelijk effect van roken op de mannelijke vruchtbaarheid of secundaire schadelijke effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid kan niet uitgesloten worden, specifiek voor mannen met marginale semenkwaliteit. Studies in de subfertiele populatie zagen een significante afname in de succeskans op zwangerschap met IVF en ICSI wanneer de mannelijke partner rookte (Zitzmann, 2003).

Er zijn ook enkele studies aangaande e-sigaretten. Vergeleken met niet gebruikers hebben mannen die dagelijks e-sigaretten roken significant lagere totale sperma concentratie (147 miljoen versus 91 miljoen). In

diermodellen hebben e-sigaretten een negatief effect op sperma morfologie (Szumilas, 2020). Er is een associatie tussen roken en sperma DNA-fragmentatie (SDF), wat een negatieve invloed op de vruchtbaarheid suggereert. Echter is er onvoldoende onderbouwing gevonden dat na het stoppen met roken de SDF-concentraties normaliseren (zie [module Aanvullende tests: Sperma DNA fragmentatie](#)).

Alcohol

Mogelijk is er een zwakke associatie tussen >6 EH alcohol per week en lagere kans op zwangerschap in een Deens cohort (Hoyer 2020). Dagelijkse alcoholgebruik beïnvloedt zowel het semen volume als de morfologie negatief (Ricci 2017). De combinatie van alcohol en roken kan het negatieve effect vergroten (Ramon, 2024).

Overmatig alcohol gebruik bij de man is gerelateerd aan problemen met gonadale functie, inclusief verminderde testosteron productie, erectiele dysfunctie en verminderde spermatogenese. Paternaal alcoholgebruik voor conceptie werd geassocieerd met een toegenomen risico op congenitale hartafwijkingen bij het nageslacht (Finelli, 2021; Ricci, 2017).

Drugs

Er is minimale data over het effect van recreationeel gebruik van drugs op de vruchtbaarheid. Verslaving aan middelen heeft een variabel maar over het algemeen een negatieve impact op mannelijke vruchtbaarheid. De grootte van het effect is niet goed vast te stellen door de heterogeniteit en type studies die verricht zijn (Alghobary, 2022).

Er zijn aanwijzingen dat cannabis een negatieve impact heeft op de mannelijke vruchtbaarheid (Payne, 2019). Het biologische mechanisme hoe marihuana de semenkwaliteit beïnvloedt, is niet volstrekt duidelijk. De actieve component van cannabis, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), bindt aan de CB1 en CB2 receptoren die gevonden zijn in de hypofyse, testis, vas deferens en spermacellen. Binding leidt tot dosisafhankelijke afname van sperma motiliteit en verminderde mitochondriale activiteit in spermatozoa (Gundersen, 2015). Dit wordt echter niet bevestigd door de studie van Nassan (2019) die geen verschil ziet in semenparameters tussen gebruikers (n=74) en niet-gebruikers (n= 490). Rajanahally (2019) beschrijft in een review met inclusie van case-control en cohortstudies zeven studies op het vlak van mannelijke infertiliteit en marihuana. Deze studies laten veelal een afname in spermaparameters zien.

De kennis over de invloeden van opioïden, cocaïne en amfetamine-achtige stoffen bij de mens is zeer beperkt, waardoor goede informatie op dit gebied niet voorhanden is. Bij dierproeven wordt een negatieve invloed van deze middelen op de spermatogenese gezien (Schifano, 2022)

Sauna / warmte

Er is in de wetenschappelijke- en lekenliteratuur veel te doen over invloed van blootstelling aan hogere omgevingstemperaturen op de semenkwaliteit, zoals (overmatig) gebruik van sauna, warme baden, strakke kleding, laptop op schoot, beroepsmatige blootstelling als kok/bakker etcetera (McKinnon, 2022). Goede gecontroleerde studies ontbreken over de invloed van hitte blootstelling op de kwaliteit van het semen en zeker over de kansen op (natuurlijke) conceptie. Hoewel toegenomen scrotale temperatuur invloed heeft op

de spermatogenese, laat het onderzoek naar het effect op semenparameters en zwangerschap tegengestelde resultaten zien. Er kunnen wel hormonale veranderingen optreden tijdens sauna bezoek, maar deze zijn tijdelijk.

Zitten leidt tot hogere scrotale temperatuur ten opzichte van wandelen, ongeacht strak of loszittend ondergoed. (Jung, 2005 & Sheynkin, 2005). In een cohort van 656 mannen werd bij loszittend ondergoed een betere spermakwaliteit en lagere FSH gemeten waarbij alle semenparameters in de normale range lagen (Mínguez-Alarcón, 2018). Een preconceptie cohortstudie liet geen effect van het type ondergoed zien op de tijd tot zwangerschap of het vermogen tot het tot stand brengen van een zwangerschap.

Panara (2019) beschrijft studies waarbij laptopgebruik en autostoelverwarming leidt tot hogere scrotale temperaturen zonder informatie over het effect op semenparameters.

Straling

Blootstelling aan niet-ioniserende straling zoals mobiele telefoons, magnetrons, laptops en WiFi (hier valt radiotherapie niet onder) heeft mogelijk een negatief effect op de sperma morfologie, motiliteit en toegenomen DNA-schade (Kesari, 2018; Negi, 2021; Adams, 2014). Er zijn ook studies die suggereren dat er geen of minimaal effect van straling op de vruchtbaarheid is (Chen, 2022; Gautam, 2022).

De biologische plausibiliteit voor het effect is mogelijk het negatieve effect van warmte maar ook de elektromagnetische straling met een toename van Reactive Oxygen Species (ROS) productie en DNA-fragmentatie zou een rol kunnen spelen (Okechukwu, 2020).

Combinatie van bovenstaande factoren

Er wordt gesteld dat (slechte) leefstijlfactoren elkaar versterken. Slechte leefstijlfactoren zijn synergistisch, specifiek in combinatie met hogere leeftijd en gewicht van de man met een negatief effect op de semenkwaliteit (Ramirez, 2021).

Kwaliteit van bewijs

Ten aanzien van leefstijlfactoren zijn er slechts studies beschikbaar met een lage bewijslast. Echter op basis van mechanistische principes lijken leefstijlfactoren bij te kunnen dragen aan subfertiliteit.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun partner)

Patiënten ervaren het meestal als prettig dat zij zelf iets kunnen doen om hun vruchtbaarheid te verbeteren. Ondanks het feit dat er onvoldoende bewijs is dat afvallen voor mannen de kans op zwangerschap verhoogt, is het aan te bevelen een relatie te leggen met de voordelen van een betere algemene levenskwaliteit.

Geef heldere uitleg dat er wel bewijs is dat interventies op roken, overmatig alcoholgebruik, frequent saunabezoek en obesitas de semenkwaliteit kan verbeteren.

Wees bewust dat mannen een schuldgevoel kunnen ervaren en hun emoties erover niet altijd uitspreken. Dit kan ervoor zorgen dat de informatie en adviezen niet gelijk begrepen worden. Vraag na bij eventuele vervolgspraken en herhaal zo nodig de voorlichting.

Kostenaspecten

Er zijn geen kosten-effectiviteitsstudies bij de werkgroep bekend.

Op het moment dat er meer doorgaande zwangerschappen zijn bij mannen met overgewicht die zijn afgevallen of een gezondere leefstijl nastreven na een enkele vruchtbaarheidsbehandeling zal dit kosten besparen van een vervolgbehandeling. Ook op het moment dat een behandelmodaliteit kan worden aangepast naar een minder invasieve (en dure) behandeling, zal dit kosten kunnen besparen. Dit zal moeten worden afgewogen tegen de kosten van een (gecombineerde) leefstijlinterventie.

Op lange termijn kunnen leefstijlinterventies kosten besparen door het preventieve karakter van een verbeterde gezondheid, van zowel de man als zijn (vrouwelijke) partner en het toekomstig nageslacht.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie zal kunnen leiden tot een lagere gezondheidsongelijkheid wanneer succesvol. Gecombineerde Leefstijl Interventie (GLI)-trajecten zijn niet in alle regio's in Nederland even toegankelijk en/ of lokaal beschikbaar. Wees bewust van de leefstijladviezen en de haalbaarheid voor de individuele patiënt.

Als het een patiënt uiteindelijk zal lukken om te stoppen met roken, het gebruiken van alcohol of drugs kan het de patiënt meer financiële middelen opleveren.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Indien wordt afgezien van een vruchtbaarheidsbehandeling zolang een patiënt bepaalde leefstijldoelen nog niet heeft behaald, kan dit wel leiden tot ethische bezwaren. Er moet worden afgewogen in hoeverre de voordelen van het behalen van deze doelen (grotere kans op doorgaande zwangerschap en gezondheidswinst voor het toekomstig nageslacht) opwegen tegen de nadelen voor de individuele patiënt (langere wachttijd op behandeling, het vereisen van een inspanningsverplichting).

Duurzaamheid

Bij de interventie spelen geen evidente duurzaamheidsaspecten een rol.

Haalbaarheid

Het aanbieden van een leefstijlinterventie of het bespreken van leefstijladviezen lijkt haalbaar. Echter, het verwijssysteem naar een GLI-traject is soms omslachtig (via de eerste lijn) wat een barrière opwerpt en vertragend werkt. Het daadwerkelijk behalen van gestelde leefstijldoelen voor patiënten (zoals afvallen en stoppen met roken) blijkt vanuit de praktijk niet altijd haalbaar.

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Ondanks het gebrek aan wetenschappelijk bewijs van de invloed van (gecombineerde) leefstijlinterventies of afvallen bij patiënten met overgewicht en mannelijke subfertiliteit op kritische uitkomstmaten zoals doorgaande zwangerschap, zijn er wel aanwijzingen dat verbetering van leefstijl leidt tot betere

spermaparameters en algehele gezondheid. Derhalve is de werkgroep van mening dat de invloed van leefstijl besproken dient te worden met de mannelijke subfertiele patiënt.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor het bespreken van de voordelen van leefstijlinterventies.

Rationale van aanbeveling-3: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Ondanks het gebrek aan consistent wetenschappelijk bewijs van de invloed van bovenstaande leefstijlfactoren bij mannelijke subfertiliteit op kritische uitkomstmaten zoals doorgaande zwangerschap, zijn er wel aanwijzingen dat aanpassing van bepaalde factoren kan leiden tot een algeheel verbeterde gezondheid en mogelijk betere semenparameters. Derhalve is de werkgroep van mening dat de invloed van leefstijl besproken dient te worden met de mannelijke subfertiele patiënt.

Echter, afhankelijk van de onderliggende oorzaak van de mannelijke subfertiliteit, kan het positieve effect van leefstijl aanpassingen (voeding/ cafeïne/ sporten/ roken/ alcohol/ drugs/ warmte/ straling) minimaal zijn.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor het bespreken van leefstijl factoren.

Onderbouwing

Achtergrond

Lifestyle seems to be an important factor in male infertility. Many factors, including smoking, alcohol consumption and being overweight, are associated with sperm quality and quantity. These also include randomized controlled intervention trials, concerning cessation of smoking and alcohol and weight loss through increased exercise and diet. However, no outcome trials are found that investigate live birth rate and pregnancy in couples with male factor subfertility. Thus, strong preconceptional advices to couples on male lifestyle factors cannot be given, but since these advices benefit overall health, without significant risks, they should be included in this guideline.

Samenvatting literatuur

Description of studies

None of the studies resulting from the literature search were included in the literature analysis and hence no evidence tables or risk of bias tables were constructed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):

What is the effectiveness of lifestyle interventions in the treatment of men with subfertility?

Table 1. PICO

Patients	Men with subfertility
Intervention	Combined lifestyle intervention
Control	No treatment/ lifestyle advice only
Outcomes	Chance of ongoing pregnancy, time to pregnancy, change of treatment modality, sperm quality, long term male health
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and observational studies From 2000

Additionally, an orientational search was performed to examine the effects of lifestyle factors (alcohol and drug use, exposure to heat, radiation and tight clothing and smoking) on male fertility.

Relevant outcome measures

The guideline panel considered chance of ongoing pregnancy and change of treatment modality as critical outcome measures for decision making; and time to pregnancy, sperm quality, long term male health as important outcome measures for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined a 25% difference for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or > 1.25) and 0.5 SD for continuous outcomes (default boundaries as defined by GRADE) as minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 02-04-2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 6816 hits, the orientational search resulted in 1521 hits.

Studies were selected based on criteria as described in the PICO (table 1). Due to the large number of hits, we started title abstract screening of systematic reviews (SR) only. If a key SR was found, randomized controlled trials published after the search date of the review would be screened. Initially, four systematic reviews studies were selected. After reading the full text, all four studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and no studies were included. Therefore, no additional title abstract screening of RCTs and observational studies was performed.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Adams JA, Galloway TS, Mondal D, Esteves SC, Mathews F. Effect of mobile telephones on sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* 2014 Sep;70:106-12. doi: 10.1016/j.envint.2014.04.015. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24927498.
- Afeiche M, Williams PL, Mendiola J, Gaskins AJ, Jørgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Dairy food intake in relation to semen quality and reproductive hormone levels among physically active young men. *Hum Reprod.* 2013 Aug;28(8):2265-75. doi: 10.1093/humrep/det133. Epub 2013 May 12. PMID: 23670169; PMCID: PMC3712661.
- Alghobary M, Mostafa T. Addiction and human male fertility: A systematic review and a critical appraisal. *Andrology.* 2022 Sep;10(6):1073-1095. doi: 10.1111/andr.13196. Epub 2022 May 30. PMID: 35588397.
- Chen HG, Wu P, Sun B, Chen JX, Xiong CL, Meng TQ, Huang XY, Su QL, Zhou H, Wang YX, Ye W, Pan A. Association between electronic device usage and sperm quality parameters in healthy men screened as potential sperm donors. *Environ Pollut.* 2022 Nov 1;312:120089. doi: 10.1016/j.envpol.2022.120089. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36058315.
- Finelli R, Mottola F, Agarwal A. Impact of Alcohol Consumption on Male Fertility Potential: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 29;19(1):328. doi: 10.3390/ijerph19010328. PMID: 35010587; PMCID: PMC8751073.
- Gaskins AJ, Afeiche MC, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Tanrikut C, Petrozza JC, Chavarro JE. Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center. *Hum Reprod.* 2014 Nov;29(11):2575-82. doi: 10.1093/humrep/deu212. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25164027; PMCID: PMC4191451.
- Gautam R, Priyadarshini E, Nirala J, Rajamani P. Impact of nonionizing electromagnetic radiation on male infertility: an assessment of the mechanism and consequences. *Int J Radiat Biol.* 2022;98(6):1063-1073. doi: 10.1080/09553002.2020.1859154. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33264041.
- Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM, Bang AK, Nordkap L, Skakkebaek NE, Priskorn L, Juul A, Jensen TK. Association Between Use of Marijuana and Male Reproductive Hormones and Semen Quality: A Study Among 1,215 Healthy Young Men. *Am J Epidemiol.* 2015 Sep 15;182(6):473-81. doi: 10.1093/aje/kwv135. Epub 2015 Aug 16. PMID: 26283092.
- Jung A, Leonhardt F, Schill WB, Schuppe HC. Influence of the type of undertrousers and physical activity on scrotal temperature. *Hum Reprod.* 2005 Apr;20(4):1022-7. doi: 10.1093/humrep/deh697. Epub 2004 Dec 23. PMID: 15618251.
- Høyer S, Riis AH, Toft G, Wise LA, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ, Sørensen HT, Mikkelsen EM. Male alcohol consumption and fecundability. *Hum Reprod.* 2020 Apr 28;35(4):816-825. doi: 10.1093/humrep/dez294. PMID: 32155263; PMCID: PMC7192537.
- Kesari KK, Agarwal A, Henkel R. Radiations and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Dec 9;16(1):118. doi: 10.1186/s12958-018-0431-1. PMID: 30445985; PMCID: PMC6240172.
- Künzle R, Mueller MD, Hänggi W, Birkhäuser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril.* 2003 Feb;79(2):287-91. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04664-2. PMID: 12568836.
- McKinnon CJ, Joglekar DJ, Hatch EE, Rothman KJ, Wesselink AK, Willis MD, Wang TR, Mikkelsen EM, Eisenberg ML, Wise LA. Male personal heat exposures and fecundability: A preconception cohort study. *Andrology.* 2022 Nov;10(8):1511-1521. doi: 10.1111/andr.13242. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35924639; PMCID: PMC9588744.
- Mínguez-Alarcón L, Gaskins AJ, Chiu YH, Messerlian C, Williams PL, Ford JB, Souter I, Hauser R, Chavarro JE. Type of underwear worn and markers of testicular function among men attending a fertility center. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1749-1756. doi: 10.1093/humrep/dey259. PMID: 30102388; PMCID: PMC6530653.
- Nassan FL, Arvizu M, Mínguez-Alarcón L, Williams PL, Attaman J, Petrozza J, Hauser R, Chavarro J; EARTH Study Team. Marijuana smoking and markers of testicular function among men from a fertility centre. *Hum Reprod.* 2019 Apr 1;34(4):715-723. doi: 10.1093/humrep/dez002. PMID: 30726923; PMCID: PMC6443114.
- Negi P, Singh R. Association between reproductive health and nonionizing radiation exposure. *Electromagn Biol Med.* 2021 Jan 2;40(1):92-102. doi: 10.1080/15368378.2021.1874973. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33471575.
- Okechukwu CE. Does the Use of Mobile Phone Affect Male Fertility? A Mini-Review. *J Hum Reprod Sci.* 2020 Jul-Sep;13(3):174-183. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_126_19. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33311902; PMCID: PMC7727890.
- Oostingh EC, Koster MPH, van Dijk MR, Willemsen SP, Broekmans FJM, Hoek A, Goddijn M, Klijn NF, van Santbrink EJP, Steegers EAP, Laven JSE, Steegers-Theunissen RPM. First effective mHealth nutrition and lifestyle coaching program for subfertile couples undergoing in vitro fertilization treatment: a single-blinded multicenter randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2020 Nov;114(5):945-954. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.051. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32741619.
- Panara K, Masterson JM, Savio LF, Ramasamy R. Adverse Effects of Common Sports and Recreational Activities on Male Reproduction. *Eur Urol Focus.* 2019 Nov;5(6):1146-1151. doi: 10.1016/j.euf.2018.04.013. Epub 2018 May 3. PMID: 29731401.

- Payne KS, Mazur DJ, Hotaling JM, Pastuszak AW. Cannabis and Male Fertility: A Systematic Review. *J Urol*. 2019 Oct;202(4):674-681. doi: 10.1097/JU.0000000000000248. Epub 2019 Sep 6. PMID: 30916627; PMCID: PMC7385722.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2018 Sep;110(4):611-618. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.016. PMID: 30196946.
- Rajanahally S, Raheem O, Rogers M, Brisbane W, Ostrowski K, Lendvay T, Walsh T. The relationship between cannabis and male infertility, sexual health, and neoplasm: a systematic review. *Andrology*. 2019 Mar;7(2):139-147. doi: 10.1111/andr.12585. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30767424.
- Ramírez N, Estofán G, Tissera A, Molina R, Luque EM, Torres PJ, Mangeaud A, Martini AC. Do aging, drinking, and having unhealthy weight have a synergistic impact on semen quality? *J Assist Reprod Genet*. 2021 Nov;38(11):2985-2994. doi: 10.1007/s10815-021-02274-2. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34327599; PMCID: PMC8608956.
- Ramon R, Warli SM, Rasyid N, Atmoko W. Effect of tobacco smoking and alcohol consumption on semen quality and hormone reproductive levels in infertile males: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacia*. 2024;71:1-14.
- Ricci E, Viganò P, Cipriani S, Somigliana E, Chiaffarino F, Bulfoni A, Parazzini F. Coffee and caffeine intake and male infertility: a systematic review. *Nutr J*. 2017 Jun 24;16(1):37. doi: 10.1186/s12937-017-0257-2. PMID: 28646871; PMCID: PMC5482951.
- Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, Candiani M, Chiaffarino F, Viganò P, Noli S, Parazzini F. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017 Jan;34(1):38-47. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.09.012. Epub 2016 Oct 18. PMID: 28029592.
- Schifano N, Chiappini S, Mosca A, Miuli A, Santovito MC, Pettorruso M, Capogrosso P, Dehò F, Martinotti G, Schifano F. Recreational Drug Misuse and Its Potential Contribution to Male Fertility Levels' Decline: A Narrative Review. *Brain Sci*. 2022 Nov 19;12(11):1582. doi: 10.3390/brainsci12111582. PMID: 36421906; PMCID: PMC9688450.
- Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod*. 2005 Feb;20(2):452-5. doi: 10.1093/humrep/deh616. Epub 2004 Dec 9. PMID: 15591087.
- Skoracka K, Eder P, Łykowska-Szuber L, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Diet and Nutritional Factors in Male (In)fertility- Underestimated Factors. *J Clin Med*. 2020 May 9;9(5):1400. doi: 10.3390/jcm9051400. PMID: 32397485; PMCID: PMC7291266.
- Szumilas K, Szumilas P, Grzywacz A, Wilk A. The Effects of E-Cigarette Vapor Components on the Morphology and Function of the Male and Female Reproductive Systems: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 24;17(17):6152. doi: 10.3390/ijerph17176152. PMID: 32847119; PMCID: PMC7504689.
- Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schröder G, Rickert-Föhring M, Gassner P, Behre HM, Greb RR, Kiesel L, Nieschlag E. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2003 Jun;79 Suppl 3:1550-4. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00339-x. PMID: 12801558.

Supplementen

Uitgangsvraag

Wat is de rol van supplementen en anti-oxidanten bij de behandeling van mannen met subfertiliteit?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Informeer patiënten met idiopathische mannelijke subfertiliteit over nadelige effecten van oxidatieve stress op semen parameters en fertiliteit. Bespreek desgevraagd dat het gebruik van supplementen mogelijk de semenkwaliteit kan verbeteren, maar dat er geen overtuigend bewijs is dat een specifiek supplement, dosering of gebruiksduur daadwerkelijk effectief is om de kans op zwangerschap te verhogen.

Aanbeveling-2

Wees terughoudend met het gebruik van supplement-doseringen boven de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid of in onbekende combinaties.

Overwegingen

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Het gebruik van supplementen om mannelijke subfertiliteit te herstellen is aantrekkelijk vanwege de eenvoud en het niet invasieve karakter van de interventie.

In de samengevoegde uitkomsten van geïnccludeerde studies wordt een subtiele toename van levend geboren kinderen gezien bij gebruik van supplementen RR 1.39 (95% CI 1.02 tot 1.91). Deze bevinding wordt ondersteund door de resultaten van studies waar de kans op een doorgaande zwangerschap als uitkomst maat wordt gebruikt RR 1.47 (95% CI 1.23 tot 1.77). Tegengesteld hieraan is echter een waargenomen toename in de kans op een miskraam van 1.41 (95% CI 0.67 tot 2.96).

De geïnccludeerde studies onderzoeken een diversiteit aan supplementen en doseringen waarbij veelvuldig verschillende supplementen worden gecombineerd, maar allen met als onderliggende hypothese dat zij de oxidatieve stress compenseren waardoor er een afname is in ROS en daarmee een toegenomen kans op zwangerschap.

In vrijwel alle studies worden semen parameters gebruikt als primaire uitkomstmaat. De individuele parameters; concentratie, volume, motiliteit en morfologie laten vrijwel uniform een tendens tot verbetering zien ten opzichte van de placebogroep.

Tenslotte wordt in verschillende studies gekeken naar directe of indirecte parameters van oxidatieve stress inclusief DNA-fragmentatie, meestal na een interventie periode van drie maanden. De uitkomsten zijn opnieuw uniform in een tendens tot verbetering tov placebo.

Er zijn geen gerandomiseerde studies die de meerwaarde van het gebruik van supplementen vergelijken met verandering van (andere) lifestyle factoren. Verschillende lifestyle factoren zijn bekende exogene veroorzakers van verhoogde ROS zoals alcoholconsumptie, roken, slechte voeding en obesitas waardoor het onduidelijk is

wat de toegevoegde waarde van supplement gebruik is als aanvulling op verbetering van lifestyle.

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van supplementen niet geheel zonder risico's is, een te hoge dosering kan in zeldzame gevallen leiden tot een supplement intoxicatie (Charen, 2020; Miller, 2005). Diverse voedingssupplementen voor mannelijke vruchtbaarheid, die zonder recept worden verkocht, bevatten doses die de aanbevolen dagelijkse dosering overschrijden (de Ligny, 2023).

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van de evidence wordt geclassificeerd als laag tot zeer laag voor alle vergelijkingen op basis van het risico op bias. Verder komen de volgende zwaktes van vrijwel alle studies naar voren: de inclusie in veel studies is gebaseerd op een eenmalig afwijkende semen analyse. De follow up periode is in veel studies relatief kort. De onderzoekspopulatie is klein. De gewenste uitkomstmaat, de kans op een levend geboren kind, is slechts in een kleine groep van studies beschikbaar. In veel studies worden combinaties van supplementen gebruikt in wisselende dosering.

Door deze heterogeniteit is het vrijwel onmogelijk om een specifiek middel of preparaat te adviseren boven een ander.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun partner)

Het gebruik van antioxidanten kan milde gastro-intestinale klachten geven in vergelijking met placebo. De drop out rate in studies varieerde waardoor hierover geen betrouwbaar oordeel kan worden gegeven.

Gewenste effecten

Er is geen onderzoek gedaan naar overige gewenste effecten behoudens de primaire uitkomst maten. Omdat een onvervulde kinderwens een grote invloed heeft op de kwaliteit van leven, en de vrouwelijke partner doorgaans aanzienlijk ongemak ervaart bij ART, kan zelfs een beperkte verbetering in de uitkomst, zeker wanneer de mannelijke partner hieraan kan bijdragen, van groot belang zijn voor het paar.

Kostenaspecten:

Er zijn geen kosten-effectiviteitsstudies verricht. De kosten van middelen met antioxidanten variëren. Op basis van de geanalyseerde studies is geen voorkeur aan te wijzen richting een bepaald preparaat of samenstelling. Hoewel de kosten per individu beperkt zijn, zou een standaard advies om supplementen te gaan gebruiken, door de omvang van de populatie het cumulatief hoge kosten met zich meebrengen, vooralsnog zonder duidelijk klinisch voordeel.

Aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Afhankelijk van het formaat van de implementatie zal dit een meer of minder grote impact hebben op het milieu. Of dit vergeleken met het niet gebruik ook een toename is ten opzichte van het niet gebruiken van supplementen is niet onderzocht.

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De aanbeveling is gebaseerd op studies met een lage kwaliteit van bewijs. Vrijwel geen van de studies had de impact op zwangerschapskansen als uitkomst parameter. Met zeer laag tot laag niveau van zekerheid lijkt het dat (combinaties van) supplementen oxidatieve stress verminderen, met kleine, klinisch beperkte verbeteringen in semenparameters. Er is geen overtuigend bewijs dat een specifiek supplement, dosering of gebruiksduur ondersteunt.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling neutraal voor het gebruik van supplementen en antioxidanten.

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er zijn geen dose-finding studies gevonden die een maximaal veilige of effectieve dosering aantonen van supplementen bij mannen met subfertiliteit. Er zijn echter wel aanwijzingen dat er mogelijk negatieve gezondheidseffecten kunnen zijn bij overmatig gebruik. Omdat het om middelen gaat waar geen voorschrift voor nodig is, bestaat het risico op overdosering en is gekozen voor een zwakke aanbeveling tegen het gebruik van hoog gedoseerde supplementen.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling tegen het gebruik van hoog gedoseerde supplementen.

Onderbouwing

Achtergrond

Oxidative stress (OS) has found to play a role in 25% to 87% of male factor subfertility. OS negatively affects all sperm functions through reduced sperm DNA integrity and thereby hampers the fertilization process and reproductive outcomes. One hypothesis is that an increase in reactive oxygen species (ROS) and *nitrogen species*, alter the balance of the redox status of both the steroidogenic and germline cell populations, leading to a *dysregulation of the hypothalamic-pituitary-testicular axis and a reduction in sperm quality*. Supplements may positively influence these conditions by inhibiting or delaying the oxidation of biologically relevant molecules, either by directly scavenging free radicals or by chelation of redox metals. There is some evidence that dietary supplements can improve male fertility, but the results of the studies are inconsistent. The results of these studies often concern sperm quality or specific aspects of sperm quality and not the chance of pregnancy or a healthy child. In practice, there are many supplements available, the substantiation and effectiveness of which are not always clear. Also, deficiencies are not routinely tested.

Conclusies / Summary of Findings

Summary of Findings table: Supplements as treatment for male subfertility?

Population: Men with subfertility

Intervention: Supplements

Comparison: No supplements or placebo

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Summary
		Placebo	Supplement		
Live birth rate (critical)	Risk ratio: 1.39 (95% CI 1.02 to 1.91) Based on data of 1546 participants in 13 studies	142 per 1000	197 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, serious imprecision and suspicion of publication bias ¹	The evidence is very uncertain about the effect of supplements on live birth rate when compared with no supplements or placebo in men with subfertility. A
Pregnancy rate, clinical (critical)	Risk ratio: 1.47 (95% CI 1.23 to 1.77) Based on data of 2140 participants in 23 studies	143 per 1000	210 per 1000	Low Due to serious risk of bias and serious inconsistency ²	Supplements may increase pregnancy rate when compared with no supplements or placebo in men with subfertility. B
Miscarriage rate (important)	Risk ratio: 1.41 (95% CI 0.67 to 2.96) Based on data of 772 participants in 7 studies	44 per 1000	62 per 1000	Very low Due to serious risk of bias and very serious imprecision ³	The evidence is very uncertain about the effect of supplements on miscarriage rate when compared with no supplements or placebo in men with subfertility. C
	Higher is better Follow-up 3 months Concentration (mln/mL) Based on data of 2974 participants in 41 studies	Mean difference: 5.50 mln/mL higher (95% CI 3.12 higher - 7.88 higher)		Low Due to serious risk of bias and serious inconsistency ⁴	Supplements may result in a higher semen concentration when compared with no supplements or placebo in men with subfertility. D

Semen parameters (important)	Total motility (%)	Higher is better Follow-up 3 months Based on data of 2303 participants in 31 studies	Mean difference: 8.10% higher (95% CI 3.08 higher - 13.11 higher)	Low Due to serious risk of bias and serious inconsistency ⁵	Supplements may result in a higher total motility when compared with no supplements or placebo in men with subfertility. E
	Progressive motility (%)	Higher is better Follow-up 3 months Based on data of 2466 participants in 32 studies	Mean difference: 6.96% higher (95% CI 3.89 higher - 10.02 higher)	Low Due to serious risk of bias and serious inconsistency ⁶	Supplements may result in a higher progressive motility when compared with no supplements or placebo in men with subfertility. F
	Normal morphology (%)	Higher is better Follow-up 3 months Based on data of 822 participants in 9 studies	Mean difference: 0.58% higher (95% CI 0.03 higher - 1.13 higher)	Low Due to serious risk of bias and serious inconsistency ⁷	Supplements may result in little to no difference in percentage of normal semen morphology when compared with no supplements or placebo in men with subfertility. G
	Volume (mL)	High is better Follow-up 3 months Based on data of 816 participants in 7 studies	Mean difference: 0.41mL higher (95% CI 0.13 lower - 0.95 higher)	Low Due to serious risk of bias and serious inconsistency ⁸	Supplements may result in little to no difference in semen volume when compared with no supplements or placebo in men with subfertility. H

Total fertilization failure (important)	Based on data of 0 participants in 0 studies	-	No GRADE	No evidence was found regarding the effect of supplements on total fertilization failure when compared with no supplements or placebo in men with subfertility.
DNA fragmentation (important)	Lower is better Follow-up 3 months Based on data of 1792 participants in 18 studies	Standardized mean difference: 0.29% lower (95% CI 0.54 lower - 0.04% lower)	Low Due to serious risk of bias and serious inconsistency ⁹	Supplements may result in little to no difference in DNA fragmentation when compared with no supplements or placebo in men with subfertility. I
Parameters indicating oxidative stress in a semen sample (important)	Lower is better Follow-up 3 months Based on data of 338 participants in 6 studies	Results are presented in various different ways.	Very low Due to serious risk of bias and very serious inconsistency ¹⁰	The evidence is very uncertain about the effect of supplements on oxidative stress when compared with no supplements or placebo in men with subfertility. J

1. **Risk of bias: serious.** Due to multiple limitations in study design (scored by the authors of the Cochrane review).

Imprecision: serious. Due to overlap of the upper limit of the 95% confidence interval with the minimal clinically important difference.

Publication bias: strong suspicion based on funnel plot (scored by the authors of the Cochrane review).

2. **Risk of bias: serious.** Due to multiple limitations in study design (scored by the authors of the Cochrane review).

Inconsistency: serious. Due to conflicting results.

3. **Risk of bias: serious.** Due to multiple limitations in study design (scored by the authors of the Cochrane review).

Imprecision: very serious. Due to low number of events and overlap of both limits of the 95% confidence interval with the minimal clinically important difference.

4. **Risk of bias: serious.** Due to multiple limitations in study design.

Inconsistency: serious. Due to conflicting results.

5. **Risk of bias: serious.** Due to multiple limitations in study design.

Inconsistency: serious. Due to conflicting results.

6. **Risk of bias: serious.** Due to multiple limitations in study design.

Inconsistency: serious. Due to conflicting results.

7. **Risk of bias: serious.** Due to multiple limitations in study design.

Inconsistency: serious. Due to conflicting results.

8. **Risk of bias: serious.** Due to multiple limitations in study design.

Inconsistency: serious. Due to conflicting results.

9. **Risk of bias: serious.** Due to multiple limitations in study design.

Inconsistency: serious. Due to conflicting results.

10. **Risk of bias: serious.** Due to multiple limitations in study design.

Inconsistency: very serious. Due to conflicting results and many ways of measurements.

References:

^A. Balercia 2005, Balercia 2009, Blomberg Jensen 2018, Gamidov 2019, Joseph 2020, Kessopoulou 1995, Korshunov 2018, Kumalic 2020, Lahimer 2023, Omu 1998, Steiner 2020, Suleiman 1996, Tremellen 2007.

^B. Attallah 2013, Azizollahi 2013, Balercia 2005, Balercia 2009, Barekat 2016, Busetto 2018, D'argent 2021, Gamidov 2019, Habibi 2022, Joseph 2020, Kessopoulou 1995, Kizilay 2019, Kopets 2020, Korshunov 2018, Kumalic 2020, Lahimer 2023, Omu 1998, Popova 2019, Steiner 2020, Suleiman 1996, Tsounapi 2018, Tremellen 2007, Zavaczki 2003.

^C. D'argent 2021, Joseph 2020, Korshunov 2018, Omu 1998, Steiner 2020, Suleiman 1996, Tremellen 2007.

^D. Abbasi 2020, Abbasi 2021, Amini 2020, Attallah 2013, Azizollahi 2013, Bahmyari 2021, Balercia 2005, Barekat 2016, Boonyarangkul 2015, Cavallini 2004, Conquer 2000, Cyrus 2015, D'argent 2021, Dadgar 2023, Dimitriadis 2010, Ener 2016, Gamidov 2017, Gamidov 2019, Gonzalez-Ravina 2018, Gopinath 2013, Greco 2005, Habibi 2022, Haghhighian 2015, Helli 2023, Joseph 2020, Kopets 2020, Kumalic 2020, Martinez-Soto 2010, Mehni 2014, Morgante 2010, Nadjarzadeh 2011, Nouri 2019, Peivandi 2010, Popova 2019, Raigani 2014, Rolf 1999, Sabeti 2021, Scott 1998, Steiner 2020, Stenqvist 2018, Zavaczki 2003.

^E. Abbasi 2020, Abbasi 2021, Attallah 2013, Azizollahi 2013, Bahmyari 2021, Balercia 2005, Barekat 2016, Conquer 2000, D'argent 2021, Dimitriadis 2010, Ener 2016, Gopinath 2013, Greco 2005, Habibi 2022, Hodeeb 2023, Kumalic 2020, Lenzi 2003, Martinez-Soto 2010, Morgante 2010, Nadjarzadeh 2011, Nouri 2019, Omu 2008, Patki 2023, Peivandi 2010, Raigani 2014, Sabeti 2021, Scott 1998, Sigman 2006, Steiner 2020, Stenqvist 2018, Zavaczki 2003.

^F. Abbasi 2020, Amini 2020, Attallah 2013, Azizollahi 2013, Bahmyari 2021, Boonyarangkul 2015, Cavallini 2004, Cyrus 2015, D'argent 2021, Dadgar 2023, Dawson 1990, Gamidov 2017, Gamidov 2019, Gonzalez-Ravina 2018, Habibi 2022, Haghhighian 2015, Hajb 2023, Hodeeb 2023, Joseph 2020, Kopets 2020, Kumalic 2020, Martinez-Soto 2010, Mehni 2014, Micic 2019, Morgante 2010, Nadjarzadeh 2011, Nouri 2019, Peivandi 2010, Popova 2019, Rolf 1999, Stenqvist 2018

^G. Abbasi 2021, D'argent 2021, D'argent 2023, Habibi 2022, Hajb 2023, Helli 2023, Hodeeb 2023, Patki 2023, Sabeti 2021.

^H. Abbasi 2021, Habibi 2022, Helli 2023, Hodeeb 2023, Lahimer 2023, Patki 2023, Sabeti 2021.

^I. Abbasi 2020, Abbasi 2021, Barekat 2016, D'argent 2021, Dadgar 2023, Gamidov 2017, Gonzalez-Ravina 2018, Greco 2005, Habibi 2022, Kumalic 2020, Lahimer 2023, Martinez-Soto 2010, Micic 2019, Patki 2023, Raigani 2014, Steiner 2020, Stenqvist 2018.

^J. Abbasi 2021, Dadgar 2023, Haidari 2021, Helli 2023, Hodeeb 2023, Sabeti 2021.

Samenvatting literatuur

The selected Cochrane review with meta-analysis (de Ligny, 2022) included 90 studies covering data of 10,303 participants. Inclusion criteria of the review were (P) subfertile men of a couple referred to a fertility clinic, (I) any type or dose of oral antioxidant supplement that can be obtained without prescription and is not regulated as a pharmaceutical drug, (C) placebo, no treatment, another type or dose of oral antioxidant, (O), live birth rate, clinical pregnancy rate, adverse events, total sperm motility, progressive sperm motility, sperm concentration, and (design) RCTs or cross-over trials (then only the first-phase data were included). The systematic review included studies from inception up until February 2021. Important study characteristics of the 90 studies included in the Cochrane review can be found in the review itself (from page 82 and onwards).

In the review, all participants were aged 18 to 65 years and most had either oligospermia or asthenospermia. Five studies included men with an increased level of DNA fragmentation or oxidative stress. In two studies men with a varicocele were enrolled, 10 studies enrolled men post-varicocelectomy and one study enrolled men with chronic prostatitis. Various kinds and combinations of antioxidants were used in the studies. Twelve studies compared one antioxidant with another antioxidant and were thus excluded from this summary of literature. Funding sources were stated by 36 studies. Eight of these studies stated that funding was from a commercial source, and the remaining 28 obtained funding through non-commercial avenues or university grants. Nine studies specifically reported no funding. Forty-five studies did not mention any funding sources.

The other 13 studies were randomized controlled trials (RCTs) published after the search data of the Cochrane review. In all studies, adult men with sub-/infertility referred to a fertility clinic were included. Eleven studies investigated any kind of antioxidant and two a probiotic supplement (Abbasi, 2021; Helli, 2022). All studies were placebo controlled and investigated pregnancy outcomes, semen outcomes and/or parameters indicating oxidative stress. Two out of 13 RCTs were sponsored by industry.

A wide variety of antioxidants were used in the included studies: arginine, carnitines (L-carnitine, L-acetyl carnitine, L-carnitine plus L-acetyl carnitine), carotenoids (β -carotene), coenzyme Q10 (CoQ10), carob seed powder, cysteines (ethylcysteine and N-acetylcysteine (NAC)), folic acid, maca (*Lepidium meyenii* Walpers), magnesium, melatonin, pollen extract, polyunsaturated fatty acids (PUFAs) (alpha-lipoic-acid and docosahexaenoic acid (DHA)), probiotics (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, fructooligosaccharides and *Streptococcus thermophilus*), resveratrol, selenium, vitamin B, vitamin C, vitamin D with calcium, vitamin E and zinc. Combined antioxidants were used in 28 individual studies.

Results

1. Live birth rate (critical)

Live birth was reported in 13 studies with a total of 1546 participants. In all studies, the investigated supplement was an antioxidant. Overall, the risk ratio for live birth with antioxidants or placebo was 1.39 (95% CI 1.02 to 1.91), in favor of antioxidants (figure 1). This result is considered clinically relevant.

A sensitivity analysis for the different kinds of antioxidants was performed (figure 1). For astaxanthin plus vitamin E, the risk ratio was 1.49 (95% CI 0.42 to 5.33) in favor of the antioxidant, although based on one study. For carnitines, the risk ratio was 0.96 (95% CI 0.29 to 3.17) in favor of the antioxidant, although based on one study. For coenzyme Q10, the risk ratio was 2.00 (95% CI 0.55 to 7.27) in favor of the antioxidant, although based on one study. For vitamin D plus calcium, the risk ratio was 1.02 (95% CI 0.64 to 1.62) in favor of the antioxidant, although based on one study. For vitamin E, the risk ratio was 8.30 (95% CI 1.02 to 67.31) in favor of the antioxidant. For zinc, the risk ratio was 4.00 (95% CI 0.89 to 17.91) in favor of the antioxidant, although based on one study. For combined antioxidants, the risk ratio was 1.39 (95% CI 0.86 to 2.24) in favor of the antioxidant.

Another sensitivity analysis was performed for natural conception versus conception with the use of artificial reproduction techniques (e.g., IUI, IVF and/or ICSI) (figure 2). The risk ratio for natural conception with

antioxidants versus placebo or no treatment was 1.66 (95% CI 0.74 to 3.68) in favor of antioxidants. For conception with the use of ART, the risk ratio was 1.49 (95% CI 1.08 to 2.05), in favor of antioxidants. These are both considered clinically relevant.

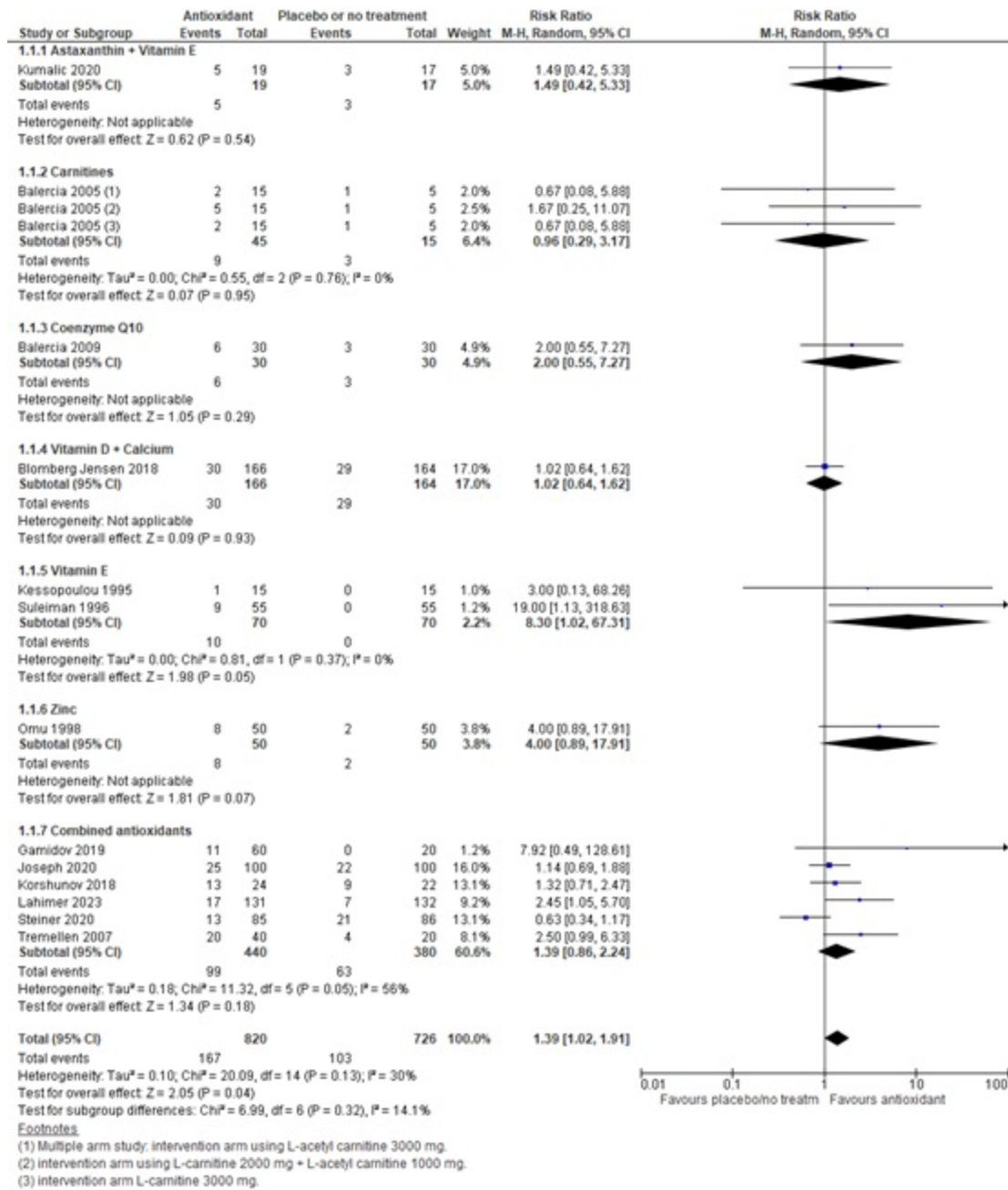


Figure 1. Forest plot of live birth comparing the use of antioxidants with placebo or no treatment with a sensitivity analysis for type of antioxidant

- (1) Multiple arm study: intervention arm using L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (2) Intervention arm using L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (3) Intervention arm L-carnitine 3000 mg

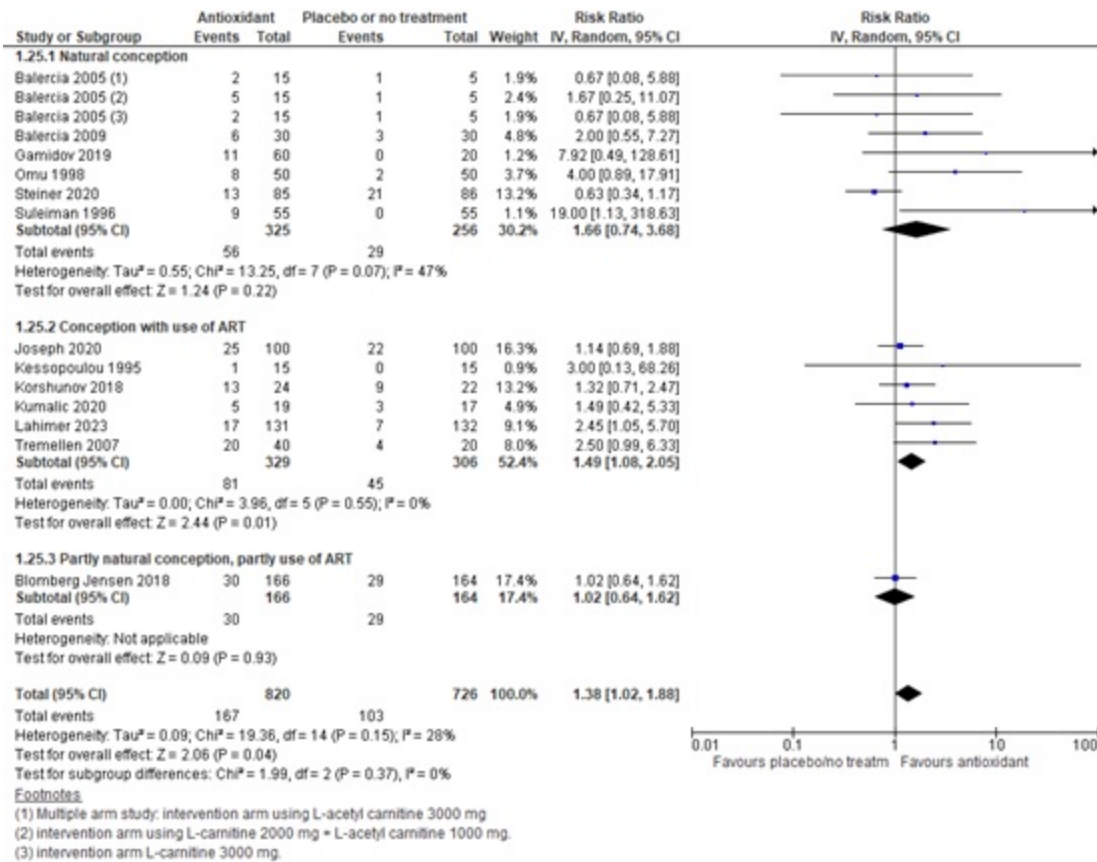


Figure 2. Forest plot of live birth comparing the use of antioxidants with placebo or no treatment with a sensitivity analysis for method of conception

(1) Multiple arm study: intervention arm using L-acetyl carnitine 3000 mg. (2) intervention arm using L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
 (3) intervention arm L-carnitine 3000 mg

2. Clinical pregnancy rate (critical)

Pregnancy rate was reported in 23 studies covering data of 2140 participants. In all these studies pregnancy was defined as a pregnancy confirmed by ultrasound. The investigated supplement was an antioxidant in all studies. The risk ratio for pregnancy was 1.47 (95% CI 1.23 to 1.77), favoring antioxidants (figure 3). This finding is considered clinically relevant.

A sensitivity analysis for the different kinds of antioxidants was performed (figure 3). For astaxanthin plus vitamin E, the risk ratio was 1.19 (95% CI 0.52 to 2.74) in favor of the antioxidant, although based on one study. For carnitines, the risk ratio was 1.01 (95% CI 0.33 to 3.09) in favor of the antioxidant. For coenzyme Q10, the risk ratio was 2.00 (95% CI 0.55 to 7.27) in favor of the antioxidant, although based on one study. For folic acid, the risk ratio was 1.74 (95% CI 0.91 to 3.34) in favor of the antioxidant. For magnesium, the risk ratio was 3.46 (95% CI 0.15 to 77.86) in favor of the antioxidant, although based on one study. For N-acetylcysteine, the risk ratio was 1.81 (95% CI 0.72 to 4.55) in favor of the antioxidant. For polyunsaturated fatty acids (i.e., alpha lipoic acid), the risk ratio was 2.72 (95% CI 0.66 to 7.79) in favor of the antioxidant, although based on one study. For vitamin E, the risk ratio was 7.49 (95% CI 0.93 to 60.28) in favor of the

antioxidant. For zinc, the risk ratio was 3.77 (95% CI 1.00 to 14.22) in favor of the antioxidant. For zinc plus folic acid, the risk ratio was 1.71 (95% CI 0.09 to 33.45) in favor of the antioxidant, although based on one study. For combined antioxidants, the risk ratio was 1.47 (95% CI 1.09 to 1.98) in favor of the antioxidant.

Another sensitivity analysis was performed for natural conception versus conception with the use of artificial reproduction techniques (e.g., IUI, IVF and/or ICSI) (figure 4). The risk ratio for natural conception with antioxidants versus placebo or no treatment was 1.79 (95% CI 1.10 to 2.89) in favor of antioxidants. For conception with the use of ART, the risk ratio was 1.44 (95% CI 1.16 to 1.79), in favor of antioxidants. These are both considered clinically relevant.

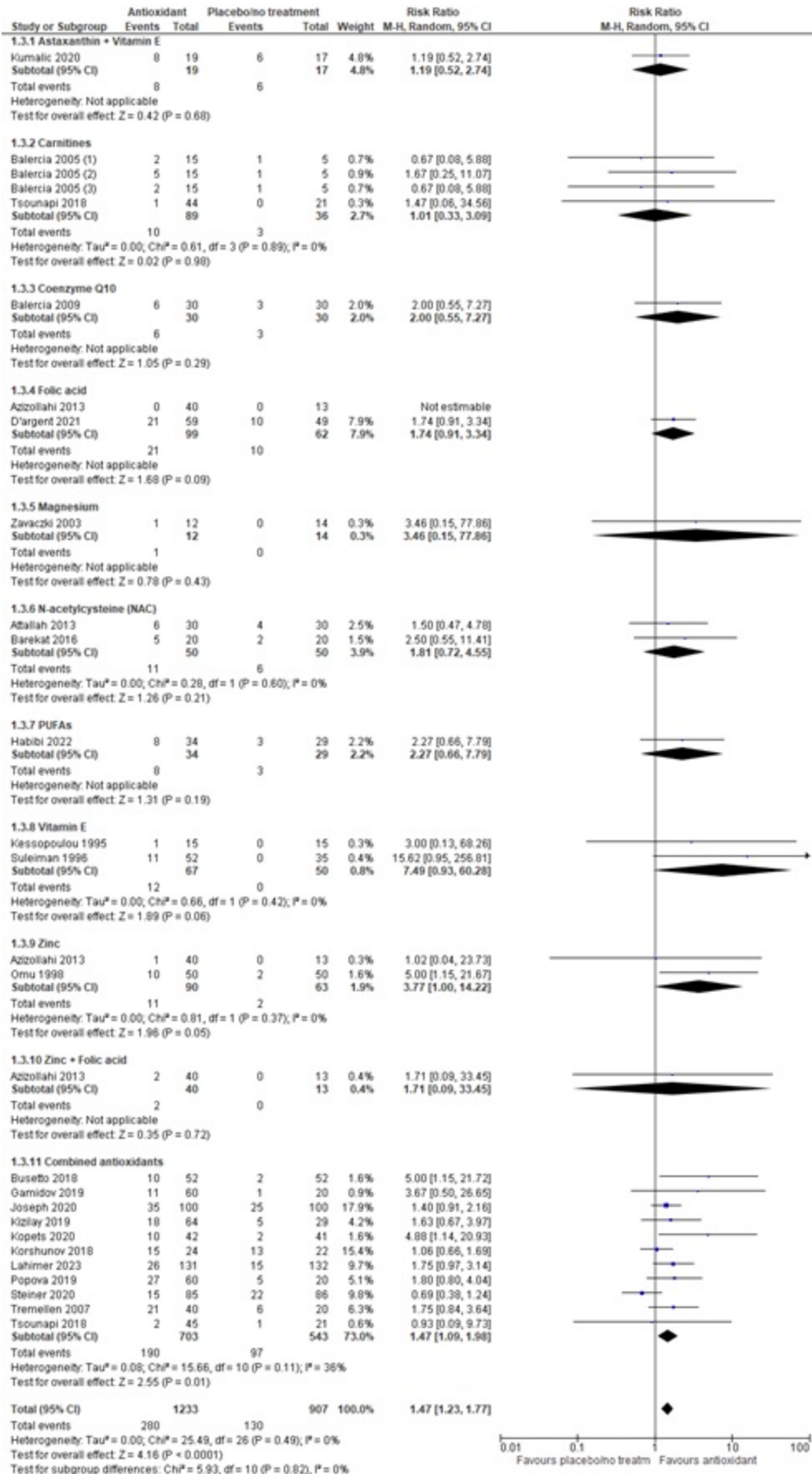


Figure 3. Forest plot of clinical pregnancy rate comparing the use of antioxidants with placebo or no treatment with a sensitivity analysis for

type of antioxidant

- (1) Multiple arm study: intervention arm using L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (2) intervention arm using L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (3) intervention arm L-carnitine 3000 mg

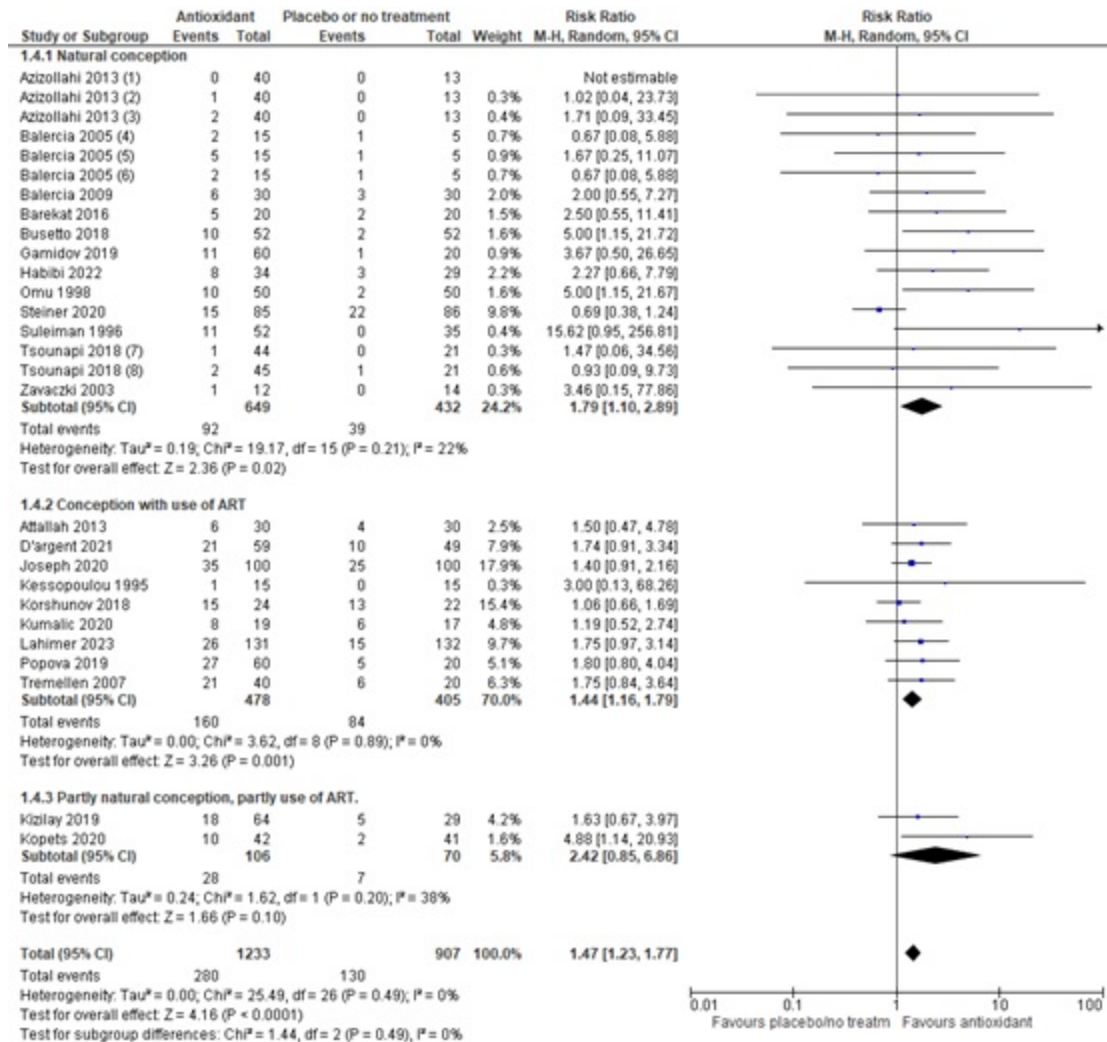


Figure 4. Forest plot of clinical pregnancy rate comparing the use of antioxidants with placebo or no treatment with a sensitivity analysis for method of conception

- (1) Multiple arm study: intervention arm using folic acid 5mg.
- (2) intervention arm using zinc 66mg.
- (3) intervention arm folic acid 5mg + zinc 66mg.
- (4) Multiple arm study: intervention arm using L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (5) intervention arm using L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (6) intervention arm L-carnitine 3000 mg.
- (7) Multiple arm study: intervention arm using L-carnitine 1000mg.
- (8) intervention arm using Profertil

3. Miscarriage rate (important)

The rate of miscarriage was reported in seven studies with data of 772 participants. The investigated supplement was an antioxidant in all studies. Overall, the risk ratio for a miscarriage was 1.41 (95% CI 0.67 to 2.96) in favor of placebo (figure 5).

A sensitivity analysis for the different kinds of antioxidants was performed (figure 5). For folic acid, the risk ratio was 4.15 (95% CI 0.50 to 34.37) in favor of placebo, although based on one study. For vitamin E, the risk ratio was 3.40 (95% CI 0.17 to 68.67) in favor of placebo, although based on one study. For zinc, the risk ratio

was 3.00 (95% CI 0.13 to 71.92) in favor of placebo, although based on one study. For combined antioxidants, the risk ratio was 1.11 (95% CI 0.43 to 2.86) in favor of placebo.

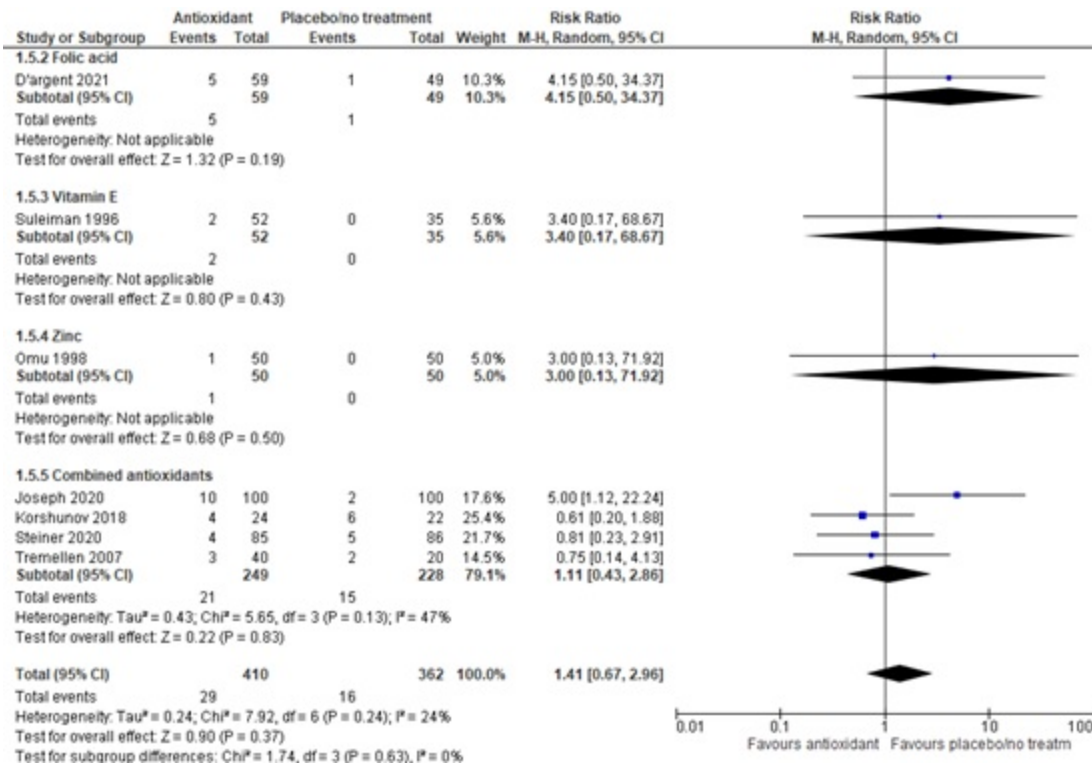


Figure 5. Forest plot of miscarriage rate comparing the use of antioxidants with placebo or no treatment with a sensitivity analysis for type of antioxidant

4. Total fertilization failure (important)

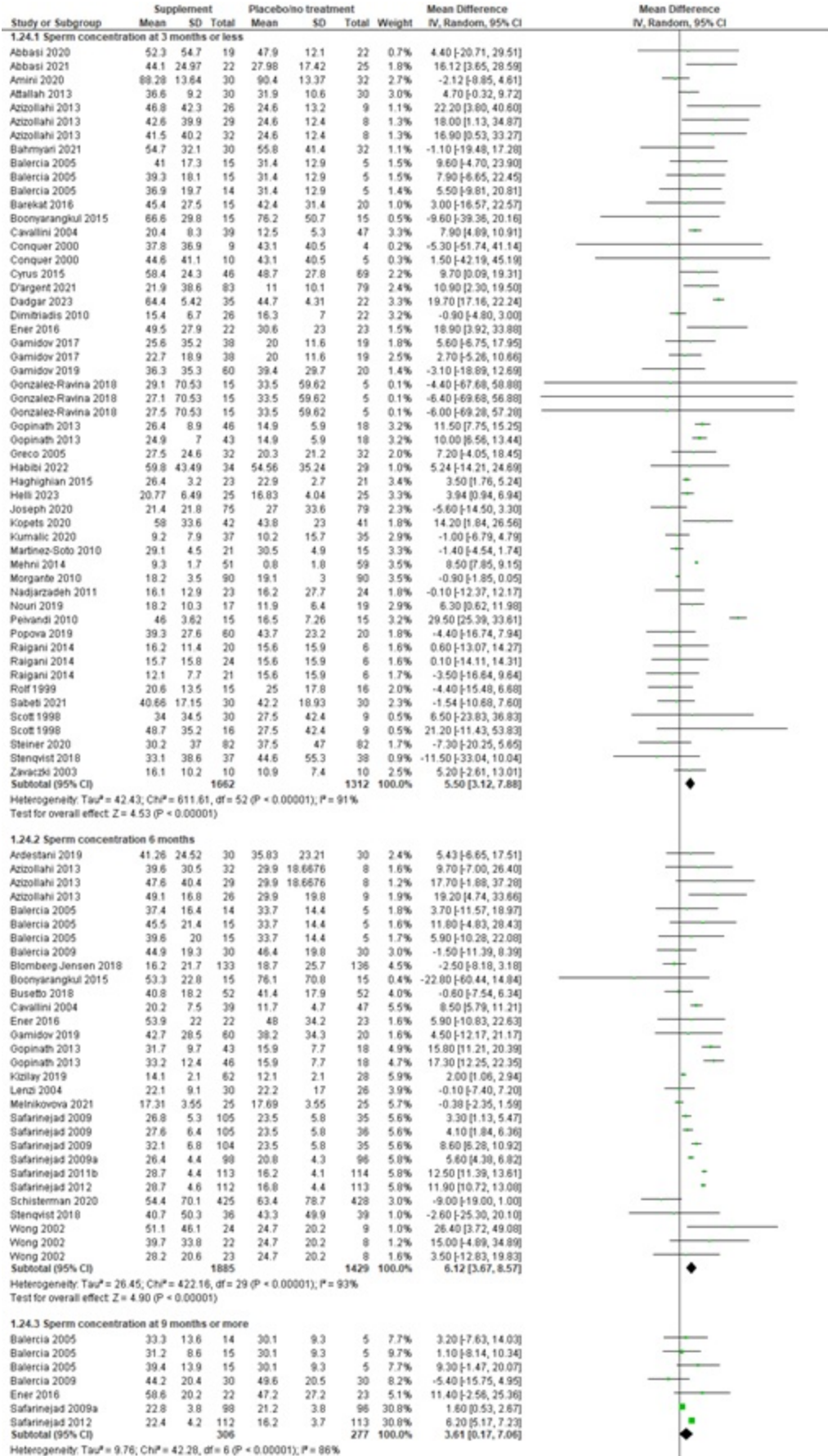
Total fertilization failure was not reported in any of the studies.

5. Semen parameters (important)

A variety of semen parameters were reported: semen concentration, semen count, total motility, progressive motility, percentage (ab)normal morphology, vitality and semen volume. The outcomes of concentration, total motility, progressive motility, morphology and volume are reported below.

5.1 Concentration

Sperm concentration (million/mL) was reported in 54 studies. Sperm concentration was measured at different timepoints after start of the intervention across the studies. At three months or less after start of the intervention, data of 41 studies with 2974 participants were available. The mean difference in sperm concentration between participants using supplements versus participants using placebo or no treatment was 5.50 million/ml (95% CI 3.12 to 7.88 million/ml), in favor of supplements. At six months, 21 studies with a total of 3314 participants could be included in the analysis. The mean difference in sperm concentration was 6.12 million/ml (95% CI 3.67 to 8.57), in favor of supplements. At nine months or more, five studies with 583 participants were included. The mean difference in sperm concentration was 3.61 million/ml (95% CI 0.17 to 7.06), in favor of supplements (figure 6).



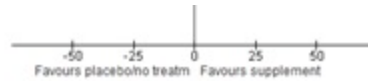
Test for overall effect: $Z = 2.06$ ($P = 0.04$)

Figure 6. Forest plot of semen concentration (million per milliliter) comparing the use of supplements with placebo or no treatment

Analysis split on time of measurement

5.2 Total motility

Total sperm motility (%) was reported in 42 studies. Total motility was measured at different timepoints after start of the intervention across the studies. At three months or less after start of the intervention, data of 31 studies with 2303 participants were available. The mean difference in total motility between participants using supplements versus participants using placebo or no treatment was 8.10% (95% CI 3.08 to 13.11), in favor of supplements. At six months, 17 studies with a total of 2880 participants could be included in the analysis. The mean difference in total motility was 5.28% (95% CI 3.39 to 7.17), in favor of supplements. At nine months or more, five studies with 583 participants were included. The mean difference in total motility was 3.29% (95% CI 0.36 to 6.23), in favor of supplements (figure 7).

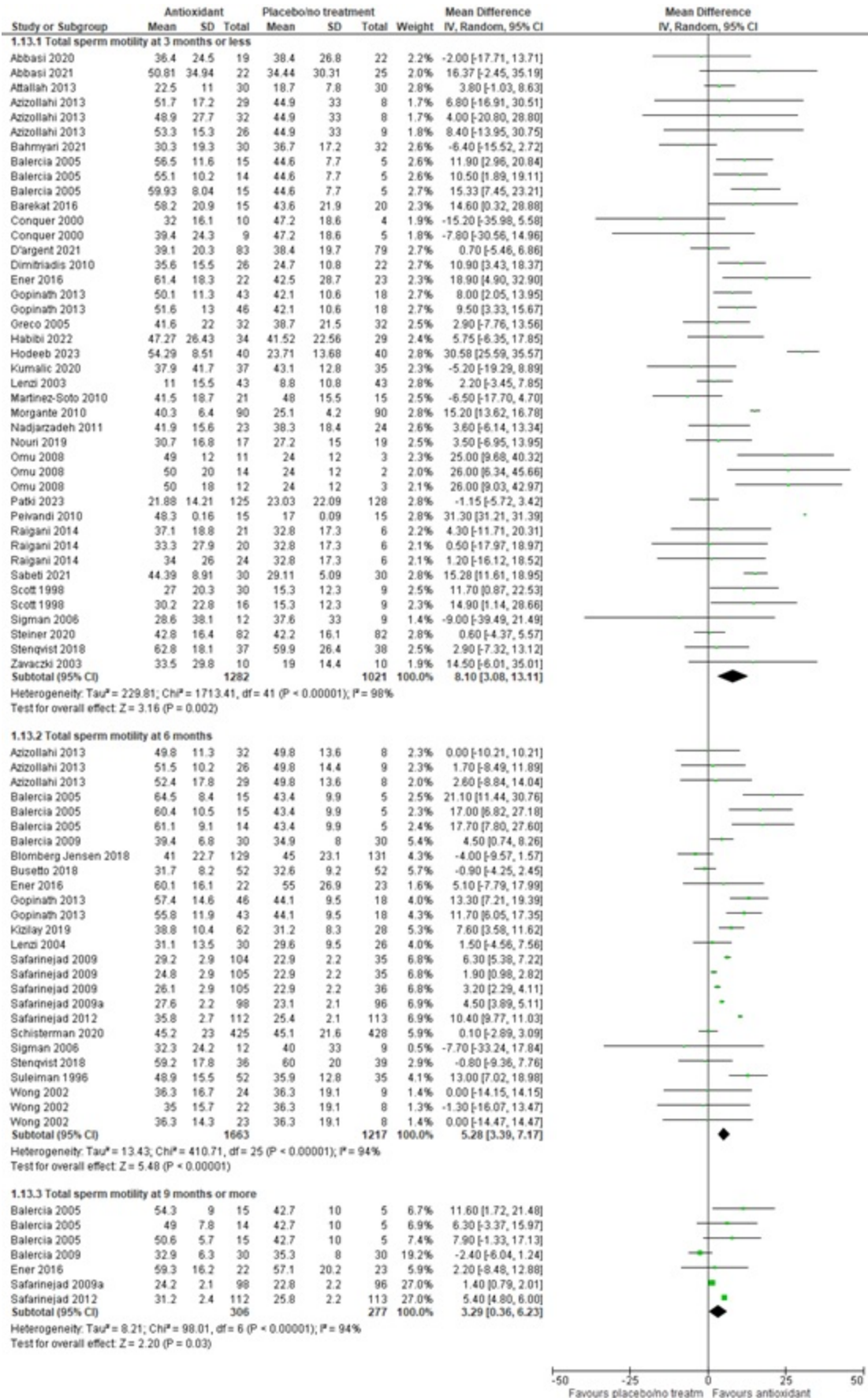


Figure 7. Forest plot of total sperm motility (%) comparing the use of supplements with placebo or no treatment

Analysis split on time of measurement

5.3 Progressive motility

Progressive sperm motility (%) was reported in 37 studies. Progressive motility was measured at different timepoints after start of the intervention across the studies. At three months or less after start of the intervention, data of 32 studies with 2466 participants were available. The mean difference in progressive motility between participants using supplements versus participants using placebo or no treatment was 6.96% (95% CI 3.89 to 10.02%), in favor of supplements. At six months, 12 studies with a total of 1304 participants could be included in the analysis. The mean difference in progressive motility was 6.11% (95% CI 3.49 to 8.73%), in favor of supplements. At nine months or more, two studies with 119 participants were included. The mean difference in progressive motility was 4.64% (95% CI -1.67 to 10.95%), in favor of supplements (figure 8).

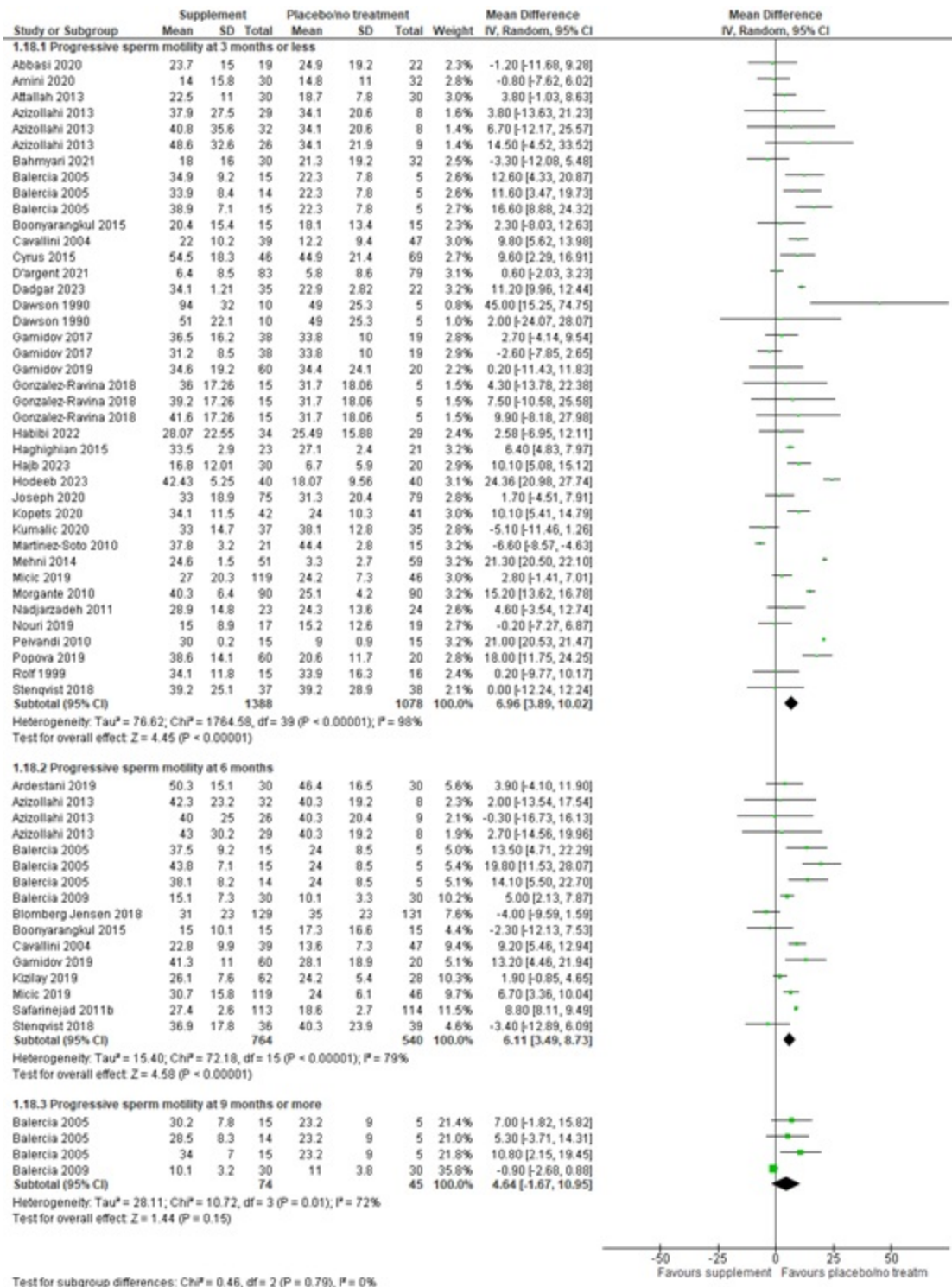


Figure 8. Forest plot of progressive sperm motility (%) comparing the use of supplements with placebo or no treatment

Analysis split on time of measurement

5.4 Morphology

The percentage of sperm cells with normal morphology was not included as outcome in the Cochrane review, but was reported in nine of the studies published after publication of the Cochrane review with data of 822 participants. The mean difference in percentage of sperm cells with normal morphology was 0.58% (95% CI 0.03 to 1.13%) in favor of supplement (figure 9).

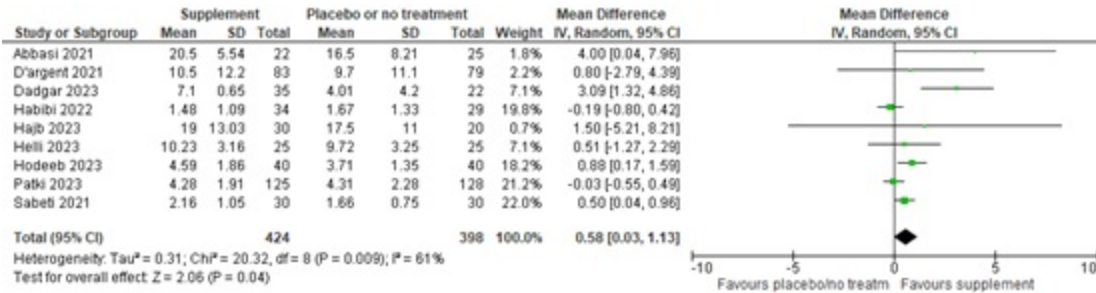


Figure 9. Forest plot of percentage of sperm cells with normal morphology comparing the use of supplements with placebo or no treatment

5.5 Volume

Sperm volume (mL) was not included as outcome in the Cochrane review, but was reported in seven of the studies published after publication of the Cochrane review with data of 775 participants. The mean difference in sperm volume was 0.41 (95% CI -0.13 to 0.95) in favor of supplement (figure 10).

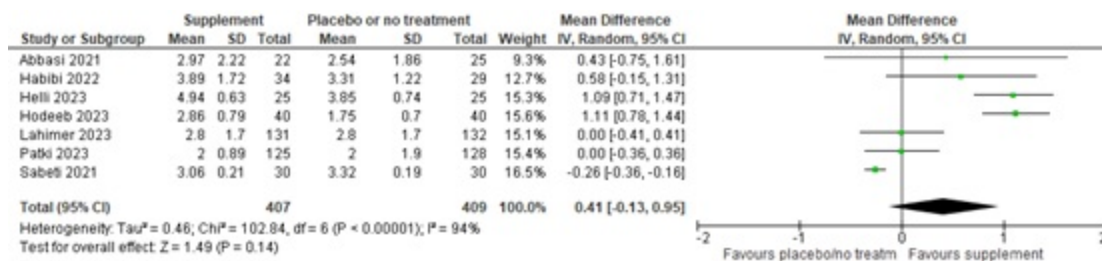


Figure 10. Forest plot of semen volume in milliliter comparing the use of supplements with placebo or no treatment

6. DNA fragmentation (important)

DNA fragmentation was reported in 19 studies with a total of 2598 participants. Fifteen of these studies measured sperm DNA fragmentation three months or less after start of the intervention, three measured it three months or less and six months afterwards (Gamidov, 2019; Micic, 2019; Stenqvist, 2018) and one study measured it only six months afterwards (Schisterman, 2020). Thus, at the timepoint of three months or less after start of the intervention data of 18 studies with 1792 participants were available and at six months data of four studies with 1173 participants were available.

DNA fragmentation was measured in various ways, most often with the use of a Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labeling (TUNEL assay) or Sperm Chromatin Structure Analysis (SCSA) or Toluidine Blue staining (TB).

Three months or less after start of the intervention, the total standardized mean difference in percentage of DNA fragmentation between participants using supplements versus participants using placebo or no treatment was -0.29% (95% CI -0.54 to -0.04%), in favor of supplements (figure 11). In this figure, also a sensitivity analysis for type of antioxidant is presented. At six months after start of the intervention, the total standardized mean difference was -0.28% (95% CI -0.79 to 0.24%), in favor of supplements (figure 12).

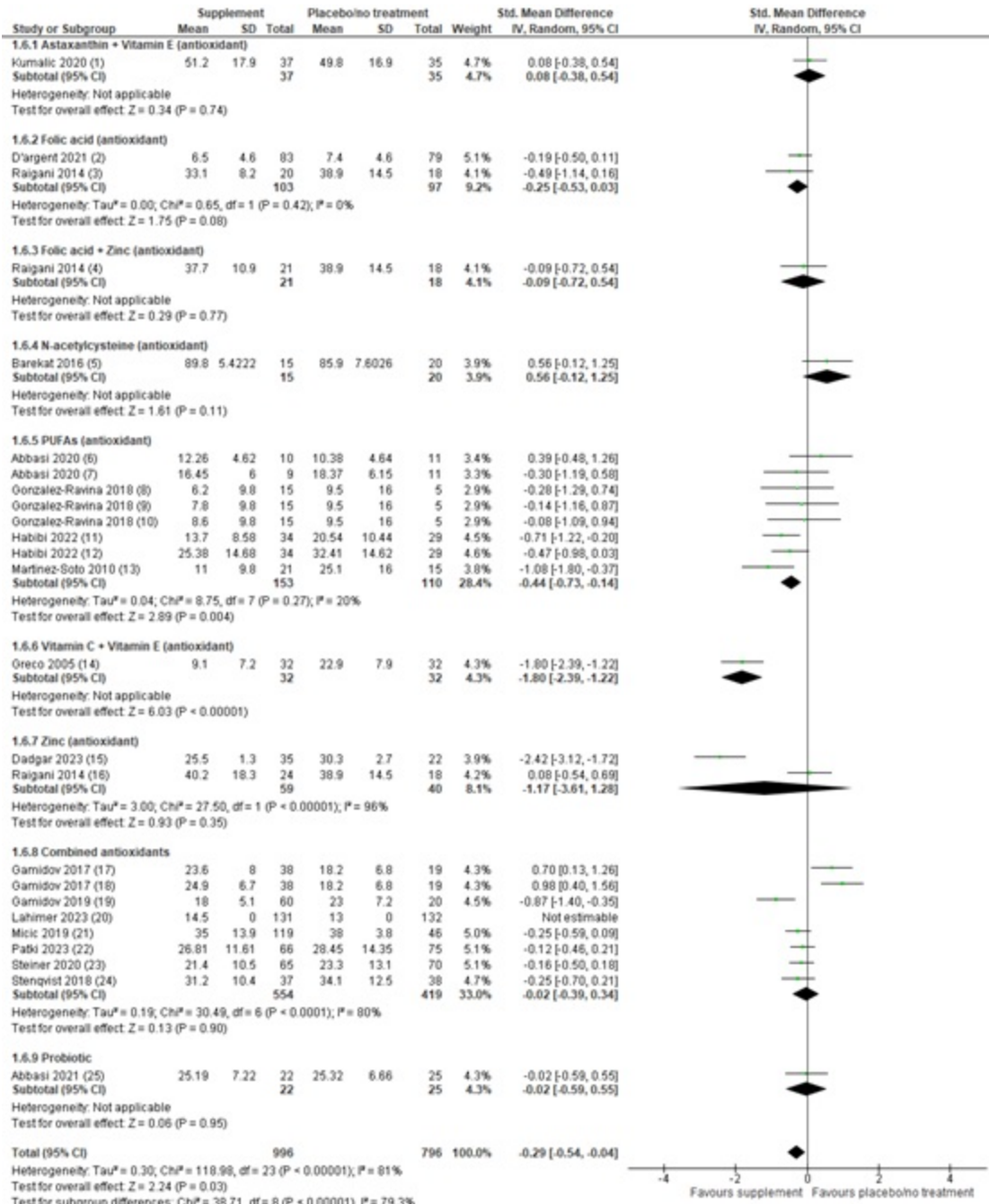


Figure 11. Forest plot of DNA fragmentation comparing the use of supplements with placebo or no treatment at three months or less after start of the intervention with a sensitivity analysis for type of antioxidant

(1, 2, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 19, 20) TUNEL assay. (3, 4, 16) TB staining. (7, 12, 22, 23, 24, 25) SCSA test. (15) Sperm DNA fragmentation assay. (17, 18) test unknown. (21) Sperm Chromatin Dispersion test (Halosperm)

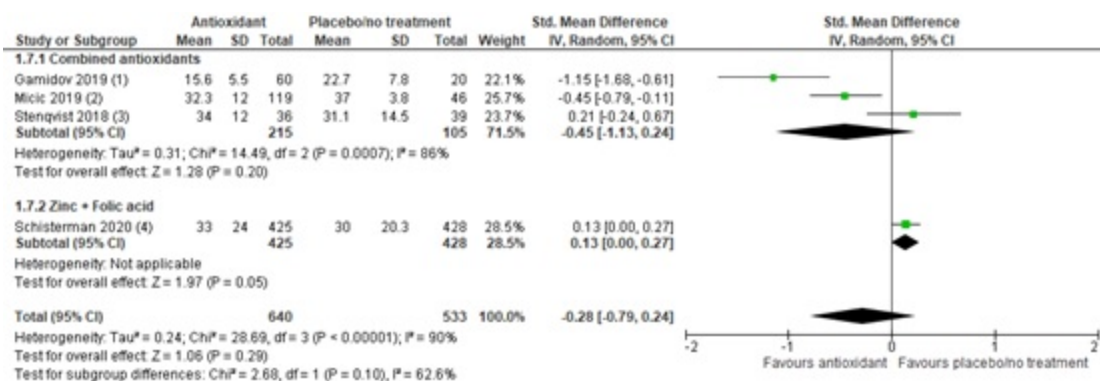


Figure 12. Forest plot of DNA fragmentation comparing the use of antioxidants with placebo or no treatment at six months after start of the intervention with a sensitivity analysis for type of antioxidant

(1) TUNEL assay. (2) Sperm Chromatin Dispersion test (Halosperm). (3) SCSA test. (4) Comet assay

7. Parameters indicating oxidative stress in a semen sample (important)

Six of the studies published after the Cochrane review reported any parameter indicating oxidative stress in semen. The data of studies included in the Cochrane review can be found in the review itself. Various kind of parameters were reported. The available data are presented below.

Study	Treatment			No treatment		
	Mean	SD	Total (N)	Mean	SD	Total (N)
Sperm lipid peroxidation (%)						
Abbasi 2021	26	18.82	22	24.72	15.91	25
CMA3 (Chromomycin A3) positivity (%)						
Abbasi 2021	34.33	3.24	22	33.67	9.69	25
Sabeti 2021	36.76	5.96	30	37.13	5.11	30
TAC (total antioxidant capacity) (um/L)						
Dadgar 2023	1269	63.5	35	1091	63.5	22
Helli 2023	2.33	0.6	25	1.47	0.2	25
Hodeeb 2023	1.79	0.37	40	1.20	0.4	40
MDA (malonedialdehyde) (nmol/ml)						
Dadgar 2023	0.75	0,04	35	0.90	0,05	22
Helli 2023	0.69	0.07	25	0.91	0.13	25
ROS (reactive oxygen species) (RLU/s)						
Dadgar 2023	213.5	21.9	35	398.9	28.7	22
Haidari 2021	4.24	4.75	23	5.27	4.89	21
Glutathione S-transferase activity (nmol/min)						
Haidari 2021	7.992	0.01	23	6.75	1.61	21

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the additional value of supplements and/or antioxidants in the treatment of males with subfertility?

Table 1. PICO

Patients	Men with subfertility
Intervention	Supplements
Control	No supplements or placebo
Outcomes	Live birth rate, clinical pregnancy rate, miscarriage rate, total fertilization failure, semen parameters, DNA fragmentation, parameters indicating oxidative stress in a semen sample
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and observational studies. From 2010 onwards

Relevant outcome measures

The guideline panel considered live birth rate and clinical pregnancy rate as critical outcome measures for decision making; and miscarriage rate, total fertilization failure, semen parameters, DNA fragmentation, parameters indicating oxidative stress in a semen sample as important outcome measures for decision making.

The guideline panel defined a 5% difference ($RR < 0.95$ or > 1.05) for live birth rate and pregnancy rate as minimal clinically (patient) important difference. For other outcomes, the default boundaries as defined by GRADE were used: a 25% difference for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or > 1.25) and 0.5 SD for continuous outcomes as minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until April 3, 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 3922 hits. Due to the large number of studies, initially only systematic reviews were screened based on the PICO criteria. 42 systematic reviews were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 41 were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and one Cochrane review was included. Then, a search was performed for randomized controlled trials from 2021 (search data of the review) until July 27, 2024. All studies were screened based on the PICO criteria. 70 RCTs were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 57 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and 13 studies were included. Thus, the summary of literature is based on 14 studies.

The results of a large Dutch multicenter placebo-controlled RCT on the effect of supplements on male subfertility have become available after evidence evaluation (Smits, 2020).

Results

Results of the 13 RCT's are summarized in table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Table 2. Characteristics of included RCT's

Study	Participants (number, age, other important characteristics)	Comparison	Outcome measures	Comments	Risk of bias*
<i>Individual studies (not included in the Cochrane review of de Ligny, 2022).</i>					
Dadgar, 2023	<p>N total: 140 of which 70 meet PICO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervention: 35 - Control: 35 <p>Men aged 25-43 years with idiopathic infertility ((including oligo-asthenozoospermia, asthenozoospermia, asthenoteratozoospermia, oligoasthenoteratozoospermia) without other diseases.</p>	<p>Intervention: 15mg zinc once daily for 3 months.</p> <p>Control: placebo twice daily for 3 months.</p> <p>Other groups received either pentoxifylline or pentoxifylline plus zinc.</p>	<p>Sperm concentration, progressive motility, percentage normal morphology, percentage DNA fragmentation, oxidative stress (malondialdehyde, total antioxidant capacity, reactive oxygen species).</p>	<p>Setting: hospital in Iran.</p>	High
Hajb, 2023	<p>N total: 50</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervention: 30 - Control: 20 <p>Men with infertility: total count <15 million per milliliter, morphology <4% and progressive motility <40%.</p>	<p>Intervention: 350mg date pollen extract + 250mg black seed pollen twice daily for 3 months.</p> <p>Control: two tables of placebo twice daily for 3 months.</p>	<p>Sperm volume, count, progressive motility, motility, percentage normal morphology.</p>	<p>Setting: hospital in Iran.</p>	High
Hodeeb, 2023	<p>N total: 80</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervention: 40 - Control: 40 <p>Men with infertility (asthenozoospermia) and normal hormonal profile.</p>	<p>Intervention: 300mg alpha-lipoic acid twice daily for 90 days.</p> <p>Control: placebo twice daily for 90 days.</p>	<p>Sperm volume, count, progressive motility, motility, percentage normal morphology, percentage vitality, total antioxidant capacity, malondialdehyde.</p>	<p>Setting: university hospital in Egypt.</p> <p>Title states 'case-controlled study'.</p>	Low

Lahimer, 2023	<p>N total: 263 - Intervention: 131 - Control: 132</p> <p>Men ≥ 20 years with idiopathic infertility (oligoasthenoteratozoospermia) and candidate for IUI, IVF and/or ICSI.</p>	<p>Intervention: Fertilis* twice daily for 3 months.</p> <p>Control: placebo twice daily for 3 months. <i>* Fertilis antioxidant contains coenzyme Q10, folic acid, L-arginine, L-carnitine, L-glutathione, selenium, vitamin E and zinc.</i></p>	<p>Sperm volume, count, motility, vitality, DNA fragmentation index, decondensation index, fertilization rate, pregnancy rate, live birth rate.</p>	<p>Setting: university hospital in Tunisia.</p>	Moderate
Patki, 2023	<p>N total: 300 - Intervention: 150 - Control: 150</p> <p>Men aged 25-45 years with oligoasthenoteratozoospermia.</p>	<p>Intervention: antioxidant blend* once daily for 3 months.</p> <p>Control: placebo once daily for 3 months. <i>* antioxidant blend contains coenzyme Q10, copper selenium, folic acid ginseng extract, iron, L-arginine, L-carnitine, L-glutathione, lycopene, manganese, selenium, vitamin A, B1, B6, B12, C, D, E and zinc.</i></p>	<p>Sperm count, volume, motility, morphology, DNA fragmentation index.</p>	<p>Setting: 10 hospitals in India.</p>	Moderate
Pilehvari, 2023	<p>N total: 60 - Intervention: 30 - Control: 30</p> <p>Men < 40 years with primary infertility (abnormality of at least one semen parameter).</p>	<p>Intervention: 1.5g carob seed powder once daily for 12 weeks.</p> <p>Control: placebo once daily for 12 weeks.</p>	<p>Sperm volume, count, progressive motility, morphology, viscosity.</p>	<p>Setting: hospital in Iran.</p>	Low

Habibi, 2022	<p>N total: 70 - Intervention: 35 - Control: 35</p> <p>Men with or without impaired semen analysis with high sperm DNA damage.</p>	<p>Intervention: 600mg alpha-lipoic acid once daily for 80 days.</p> <p>Control: placebo once daily for 80 days.</p>	<p>Sperm concentration, motility, percentage abnormal morphology, DNA fragmentation, reactive oxygen species, clinical pregnancy rate.</p>	<p>Setting: hospital in Iran.</p>	<p>Low</p>
Helli, 2022	<p>N total: 50 - Intervention: 25 - Control: 25</p> <p>Men aged 20-45 years with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia and normal hormonal profile.</p>	<p>Intervention: 500mg probiotics* daily for 10 weeks.</p> <p>Control: placebo daily for 10 weeks.</p> <p>* <i>probiotic contains Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum and Streptococcus thermophiles.</i></p>	<p>Sperm volume, count, concentration, motility, percentage normal morphology, vitality, total antioxidant capacity, malondialdehyde.</p>	<p>Setting: university hospital in Iran.</p>	<p>Moderate</p>

Abbasi, 2021	<p>N total: 56 - Intervention: 28 - Control: 28</p> <p>Men with oligozoospermia, teratozoospermia, and asthenozoospermia and no other diseases.</p>	<p>Intervention: 500mg FamiLact* once daily for 80 days.</p> <p>Control: placebo once daily for 80 days. * FamiLact contains <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, <i>Lactobacillus casei</i>, <i>Lactobacillus bulgaricus</i>, <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Bifidobacterium breve</i>, <i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Streptococcus thermophilus</i> and <i>fructooligosaccharides</i>.</p>	<p>Sperm volume, concentration, motility, percentage normal morphology, DNA fragmentation index, protamine deficiency, lipid peroxidation.</p>	<p>Setting: hospital in Iran.</p>	<p>Low</p>
D'argent, 2021	<p>N total: 162 - Intervention: 83 - Control: 79</p> <p>Men 18-60 years with sperm concentration <15 million/mL, motility <50%, vitality <60% and normal morphology <4% and no other diseases.</p>	<p>Intervention: 15mg folic acid once daily for 3 months.</p> <p>Control: placebo once daily for 3 months.</p>	<p>Pregnancy rate, clinical pregnancy, sperm volume, motility, concentration, vitality, percentage normal morphology, DNA fragmentation index.</p>	<p>Setting: six hospitals in France.</p>	<p>Moderate</p>
Haidari, 2021	<p>N total: 48 - Intervention: 24 - Control: 24</p> <p>Men with idiopathic asthenozoospermia and no other diseases.</p>	<p>Intervention: 600mg lipoic acid once daily for 12 weeks.</p> <p>Control: placebo once daily for 12 weeks.</p>	<p>Reactive oxygen species, glutathione S-transferase activity.</p>	<p>Setting: hospital in Iran.</p>	<p>Low</p>
Melnikovova, 2021	<p>N total: 50 - Intervention: 25 - Control: 25</p> <p>Men aged 28-52 years with impaired semen quality and no other diseases.</p>	<p>Intervention: 2800mg maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walpers) once daily for 16 weeks.</p> <p>Control: placebo once daily for 16 weeks.</p>	<p>Sperm count and concentration.</p>	<p>Setting: hospital in Czech Republic.</p>	<p>Moderate</p>

Sabeti, 2021	N total: 60 - Intervention: 30 - Control: 30 Men with asthenoteratozoospermia and no other diseases.	Intervention: 400IU vitamin E + 200µg selenium once daily for 3 months. Control: placebo once daily for 3 months.	Sperm volume, vitality, concentration, motility, percentage normal morphology, DNA fragmentation, markers for oxidative stress.	Setting: hospital in Iran.	Moderate
--------------	---	--	---	----------------------------	----------

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abbasi B, Abbasi H, Niroumand H. Synbiotic (FamiLact) administration in idiopathic male infertility enhances sperm quality, DNA integrity, and chromatin status: A triple-blinded randomized clinical trial. *Int J Reprod Biomed.* 2021 Mar 21;19(3):235-244. doi: 10.18502/ijrm.v19i3.8571. PMID: 33842820; PMCID: PMC8023005.
- Charen E, Harbord N. Toxicity of Herbs, Vitamins, and Supplements. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Jan;27(1):67-71. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.003. PMID: 32147004.
- Dadgar Z, Shariatzadeh SMA, Mehranjani MS, Kheirolah A. The therapeutic effect of co-administration of pentoxifylline and zinc in men with idiopathic infertility. *Ir J Med Sci.* 2023 Feb;192(1):431-439. doi: 10.1007/s11845-022-02931-0. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35182288.
- d'Argent EM, Ravel C, Rousseau A, Morcel K, Massin N, Sussfeld J, Simon T, Antoine JM, Mandelbaume J, Daraï E, Kolanska K. High-Dose Supplementation of Folic Acid in Infertile Men Improves IVF-ICSI Outcomes: A Randomized Controlled Trial (FOLFIV Trial). *J Clin Med.* 2021 Apr 26;10(9):1876. doi: 10.3390/jcm10091876. PMID: 33925981; PMCID: PMC8123699.
- de Ligny WR, Fleischer K, Grens H, Braat DDM, de Bruin JP. The lack of evidence behind over-the-counter antioxidant supplements for male fertility patients: a scoping review. *Hum Reprod Open.* 2023 May 17;2023(3):hoad020. doi: 10.1093/hropen/hoad020. PMID: 37293243; PMCID: PMC10244220.
- de Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Fleischer K, de Bruin JP, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 May 4;5(5):CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub5. PMID: 35506389; PMCID: PMC9066298.
- Haidari F, Mohammadi-Asl J, Kavianpour M, Dadfar M, Haghhighian HK. Effect of lipoic acid supplementation on gene expression and activity of glutathione S-transferase enzyme in infertile men. *Hum Fertil (Camb).* 2021 Oct;24(4):276-283. doi: 10.1080/14647273.2019.1639221. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31291793.
- Hajb A, Salehpour Z, Aghaei R, Najafian A, Mahmoodi M, Latifi M, Fallahi S. The Effect of Palm Pollen and Black Seed Pollen on Male Sex Hormones and Sperm Quality: A Single-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Study. *Int J Fertil Steril.* 2023 Jan 1;17(1):75-79. doi: 10.22074/ijfs.2022.548477.1259. PMID: 36617207; PMCID: PMC9807887.
- Helli B, Kavianpour M, Ghaedi E, Dadfar M, Haghhighian HK. Probiotic effects on sperm parameters, oxidative stress index, inflammatory factors and sex hormones in infertile men. *Hum Fertil (Camb).* 2022 Jul;25(3):499-507. doi: 10.1080/14647273.2020.1824080. Epub 2020 Sep 27. PMID: 32985280.
- Hodeeb YM, El-Rewiny EM, Gaafar AM, Zayed AN, Hasan MS, Elsaie ML. The effect of alpha lipoic acid supplementation on sperm functions in idiopathic asthenozoospermic patients: a case-controlled study. *Hum Fertil (Camb).* 2023 Dec;26(5):949-957.

doi: 10.1080/14647273.2021.2025271. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35023797.

Lahimer M, Gherissi O, Ben Salem N, Ben Mustapha H, Bach V, Khorsi-Cauet H, Khairi H, Ben Ali H, BenKhalifa M, Ajina M. Effect of Micronutrients and L-Carnitine as Antioxidant on Sperm Parameters, Genome Integrity, and ICSI Outcomes: Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinical Trial. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Oct 31;12(11):1937. doi: 10.3390/antiox12111937. PMID: 38001791; PMCID: PMC10669279.

Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005 Jan 4;142(1):37-46. doi: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110. Epub 2004 Nov 10. PMID: 15537682.

Melnikovova I, Russo D, Fait T, Kolarova M, Tauchen J, Kushniruk N, Falabella R, Milella L, Fernández Cusimamani E. Evaluation of the effect of *Lepidium meyenii* Walpers in infertile patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2021 Nov;35(11):6359-6368. doi: 10.1002/ptr.7287. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34585449; PMCID: PMC9293450.

Patki A, Shelatkar R, Singh M, Agarwal S, M V, Umbardand S, Reddy A, Kannan P, Gorthi S, Khastgir G, Kulshreshtha A, Ganu G. Impact of antioxidants in improving semen parameters like count, motility and DNA fragmentation in sub-fertile males: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Transl Clin Pharmacol*. 2023 Mar;31(1):28-39. doi: 10.12793/tcp.2023.31.e6. Epub 2023 Mar 28. PMID: 37034126; PMCID: PMC10079508.

Pilehvari S, Gharakhani Bahar T, Masoumi SZ, Kazemi F, Moradkhani S, Rastgoo Haghi A, Maleki P. Effect of Carob Supplement on Spermogram Parameters and Sexual Function of Infertile Men Referred to the Infertility Center, Hamadan, Iran, 2019: A Randomized Controlled Trial. *J Family Reprod Health*. 2023 Sep;17(3):142-150. doi: 10.18502/jfrh.v17i3.13537. PMID: 38716296; PMCID: PMC11070741.

Sabeti P, Pourmasumi S, Fagheirelahee N. Effect of Selenium and Vitamin E on the Level of Sperm HSPA2+, Intracellular Superoxide Anion and Chromatin Integrity in Idiopathic Asthenoteratozoospermia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Urol J*. 2021 Sep 13;18(5):549-555. doi: 10.22037/uj.v18i.6325. PMID: 34516655.

Smits R, D'Hauwers K, Int'Hout J, Braat D, Fleischer K. Impact of a nutritional supplement (Impryl) on male fertility: study protocol of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial (SUppleMent Male fERTility, SUMMER trial). *BMJ Open*. 2020 Jul 2;10(7):e035069. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035069. PMID: 32616489; PMCID: PMC7333867.

Varicocèle

Uitgangsvraag

Wat is de rol van de behandeling van een varicocèle bij mannen met subfertiliteit?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Overweeg het (chirurgisch of radiologisch) behandelen van een vacicocèle indien er sprake is van de drie volgende criteria, hoewel het effect op verbetering van kwaliteit van het semen en dientengevolge de kans op zwangerschap onzeker is.

1. Een klinische aanwezige vacicocèle.
2. Afwijkende concentratie/totaal aantal zaadcellen en/of motiliteit. (Geïsoleerde teratozoospermie is geen indicatie voor vacicocèle behandeling ter verbetering van de kwaliteit van het semen).
3. Subfertiliteit, waarbij een eventuele fertiliteitsbeperkende oorzaak bij de vrouw niet- of slechts beperkt bijdraagt

Aanbeveling-2

Counsel de patiënt waarbij de mogelijkheid om een klinisch aanwezige vacicocèle te behandelen wordt afgezet tegen:

1. De aanwezigheid van klachten van de vacicocèle.
2. De zeer lage kans op bijwerkingen en complicaties van chirurgische of radiologische behandeling.
3. Het mogelijke positieve effect op de kwaliteit van het semen.
4. De onzekerheid of dit bijdraagt aan de kans op zwangerschap.

Neem in deze afweging eveneens mee, de eventuele aanwezige fertiliteit belemmerende oorzaken van de vrouwelijke partner.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De werkgroep verwijst naar module Lichamelijk onderzoek voor de diagnose van een klinische varicocele. Geconcludeerd kan worden dat door chirurgische of radiologische behandeling van een klinisch aanwezige vacicocèle slechts een geringe, niet significante, verbetering optreedt van de verschillende parameters van de kwaliteit van het semen (concentratie, motiliteit en morfologie). Er is sprake van een zeer lage bewijskracht, waarbij tevens moet worden opgemerkt dat niet vastgelegd is wat een klinisch relevant verschil zou zijn voor de drie verschillende parameters van semen kwaliteit.

Aangezien kwaliteit van het semen in de gezonde populatie zeer wisselend kan zijn, zijn herhaalde metingen geïndiceerd en zou in geval van een fertiliteitsstoornis een verandering in ART behandelmodaliteit klinische consequenties kunnen hebben. Verbetering in concentratie van een zeer ernstige ICSI met slechts enkele spermatozoa naar een eenvoudig uit te voeren ICSI met een miljoen spermatozoa, of van ICSI geschikt semen naar kwaliteit geschikt voor IUI, kan zeker een positieve consequentie zijn voor de vrouwelijke partner. Helaas

zijn hier geen prospectief gerandomiseerde data over in de huidige literatuur, er zijn wel observationele studies die “upgrading” van ART techniek na varicocele behandeling van de man mogelijk maken. (Samplaski, 2017) Bovendien zijn er meta-analyses van observationele studies, die suggereren dat de uitkomst van ICSI bij mannen met ernstige oligospermie en azoospermie met een gecorrigeerde varicocele beter is, dan bij mannen bij wie de varicocele onbehandeld bleef (Kirby, 2016; Palani, 2024).

Een niet significante verbetering in de overall kans op een spontane zwangerschap (RR 1,38, 95%CI 0,86-2,22) maakt dat niet zondermeer geconcludeerd kan worden dat een chirurgische of radiologische behandeling van een klinische vacicocèle verricht moet worden ter verbetering van de kans op zwangerschap. Echter, in de gerandomiseerde studies zijn tevens mannen met afwezigheid van afwijkende semenparameters geïnccludeerd, waardoor het effect van de vacicocèle behandeling potentieel onderschat kan zijn. De lage bewijskracht op basis van risico op bias, conflicterende uitkomsten en het lage aantal events, maakt dat geen harde conclusies getrokken kunnen worden in het al dan niet behandelen van een klinische vacicocèle. Helaas kunnen op basis van de literatuur geen uitspraken gedaan worden over kans op doorgaande zwangerschap of levendgeborene.

De werkgroep volgt de aanbevelingen van de EAU en AUA/ASRM guidelines, die stellen dat geïsoleerde teratozoospermie geen behandelindicatie is voor een klinisch vastgestelde vacicocèle.

Bijwerkingen en complicaties van de chirurgische of radiologische behandeling van de vacicocèle waren geen uitkomst van onze literatuuranalyse. Risico's zijn in het algemeen laag, en complicaties mild, waaronder wondinfectie, scrotale pijn, ontstaan van een hydrocèle, persistente of recidief vacicocèle, en zeer zelden testiculaire atrofie. Er is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan naar de doelmatigheid van embolisatie van de vena spermatica versus chirurgische of microchirurgische behandeling. De internationale richtlijnen suggereren dat microchirurgische behandeling het laagste risico en recidief geeft. Embolisatie is wellicht de meest doelmatige eerte vorm van behandeling, aangezien microchirurgische behandeling in slechts enkele centra wordt aangeboden.

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Indien zowel sprake is van een klinische vacicocèle, een afwijkende semenanalyse, als subfertiliteit kan overwogen worden deze vacicocèle chirurgisch dan wel radiologisch te behandelen, hoewel het effect op de verbetering van de kwaliteit van het semen en dientengevolge de kans op zwangerschap onzeker is (zwakke aanbeveling, geconcludeerd op basis van het beoordelen van gerandomiseerde studies). In de internationale richtlijnen wordt dezelfde aanbeveling gedaan met een grotere stelligheid, waarbij de bewijskracht is gebaseerd op (retrospectieve) observationele studies. Vanwege een laag risico op complicaties en potentiële individuele voordelen kan een afweging gemaakt worden dat het behandelen van de vacicocèle van meerwaarde kan zijn.

Een eventuele beperkte, hoewel klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van het semen kan ervoor zorgen dat er een adaptatie van behandelmodaliteit mogelijk is (i.e. van marginaal ICSI naar ICSI geschikt, van ICSI geschikt naar geringe oligospermie, waarvoor slechts IUI nodig is, van geringe oligospermie naar normospermie). Een dergelijke geringe verbetering heeft vervolgens directe consequenties voor de vrouwelijke partner, die dientengevolge mogelijk wordt blootgesteld aan een minder invasieve behandeling.

Hoewel de kwaliteit van het semen in absolute zin een niet-significante, geringe verbetering laat zien na chirurgische of radiologische behandeling van een vacicocèle, geeft de literatuur ons geen informatie over deze klinische relevante uitkomstmaat. Voorafgaand aan het aanbieden van geassisteerde voortplanting wordt geadviseerd counseling van man en vrouw te laten plaatsvinden, waarbij feiten en controversen van de associatie tussen de varicocele en kans op een kind, verbetering van zaadkwaliteit na behandeling en overbodig worden van ART moeten worden afgewogen.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor het behandelen van een vacicocèle.

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor counselen van de patiënt op mogelijkheid tot behandelen van een varicocele.

Onderbouwing

Achtergrond

A varicocele can negatively influence spermatogenesis and therefore, semen quality and is associated with increased levels of sperm DNA fragmentation (SDF) that potentially reduces fertility. Literature suggests that treatment of the varicocele can improve semen quality, may reduce SDF and enhance natural conception or outcome of assisted reproduction technologies. Currently, it is unknown whether this regards all types of abnormal semen analyses, including azoospermic cases. The European Association of Urology Guideline on sexual and Reproductive Health recommends treatment of infertile men with a clinical varicocele, abnormal semen parameters and otherwise unexplained infertility in couples where the female partner has good ovarian reserve to improve fertility rates (Strong strength rating) (Salonia, 2024). The American Urological Association with the American Society of Reproductive Medicine recommends that clinician should consider surgical varicocelectomy in males attempting to conceive who have palpable varicocele, infertility, and abnormal semen parameters, except for azoospermic males. (Moderate recommendation; Evidence Level: Grade B) (Schlegel, 2021). Despite these international guideline recommendations, varicocele treatment still remains controversial. Low recruitment in randomized controlled trials and observational study designs and conflicting meta-analysis have led to the continuation of the controversy that it is unclear whether treatment of a varicocele improves pregnancy rates.

Conclusies / Summary of Findings

Summary of Findings table: Clinical varicocele in males with subfertility: treatment or observation

Population: Men with clinical varicocele and subfertility

Intervention: Surgical or radiological treatment of varicocele

Comparison: Observation, no treatment

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Summary
		Observation	Treatment		

Sperm concentration (x10 ⁶ /ml)	Higher better Based on data from 577 participants in 6 studies Follow up 12 months	Difference: MD 9.34 higher (CI 95% 3.86 lower - 22.54 higher)	Very low Due to serious risk of bias, due to serious inconsistency, due to serious imprecision ¹	The evidence is very uncertain about the effect of varicocele treatment on sperm concentration when compared with observation in males with subfertility and a clinical varicocele. <i>(Nilsson 1979, Laven 1992, Grasso 2000, Krause 2002, Abdel-Meguid 2011, Ghanaie 2012)</i>
Sperm progressive motility (%)	Higher better Based on data from 713 participants in 7 studies Follow up 12 months	Difference: MD 6.86 higher (CI 95% 4.66 lower - 18.38 higher)	Very low Due to serious risk of bias, due to serious inconsistency, due to serious imprecision ¹	The evidence is very uncertain about the effect of varicocele treatment on sperm progressive motility when compared with observation in males with subfertility and a clinical varicocele. <i>(Nilsson 1979, Laven 1992, Grasso 2000, Krause 2002, Abdel-Meguid 2011, Ghanaie 2012, Ketabchi 2018)</i>
Sperm morphology (%)	Higher better Based on data from 713 participants in 7 studies	Difference: MD 2.75 higher (CI 95% 2.82 lower - 8.33 higher)	Very low Due to serious risk of bias, due to serious inconsistency, due to serious imprecision ¹	The evidence is very uncertain about the effect of varicocele treatment on sperm morphology when compared with observation in males with subfertility and a clinical varicocele. <i>(Nilsson 1979, Laven 1992, Grasso 2000, Krause 2002, Abdel-Meguid 2011, Ghanaie 2012, Ketabchi 2018)</i>

Pregnancy rate	Relative risk: 1.38 (CI 95% 0.86 - 2.22) Based on data from 612 participants in 6 studies Follow up 12 months	24 per 100	33 per 100	Very low Due to serious risk of bias, due to serious inconsistency, due to very serious imprecision ²	The evidence is very uncertain about the effect of varicocele treatment on pregnancy rate when compared with observation in males with subfertility and a clinical varicocele. <i>(Nilsson 1979, Madgar 1995, Nieschlag 1998, Krause 2002, Abdel-Meguid 2011, Ketabchi 2018)</i>
		Difference: 9 more per 100 (CI 95% 3 fewer - 29 more)			

¹ **Risk of Bias: serious**, due to lack of blinding

Inconsistency: serious, due to conflicting results

Imprecision: serious, due to overlap of the upper limit of the 95% confidence interval with the minimal clinically important difference.

² **Risk of Bias: serious**, due to lack of blinding

Inconsistency: serious, due to conflicting results

Imprecision: very serious, due to overlap of both limits of the 95% confidence interval with the minimal clinically important difference and due to low number of events

Samenvatting literatuur

To answer our question, we excluded three out of these twelve studies of the review of Fallara (2023): two were excluded due to a non-randomized design and one was excluded as the population did not match PICO. One study was replaced with an updated version of the particular study. One study included couples with recurrent pregnancy loss, this study was included in the analyses of semen quality, but not in the analysis of pregnancy rate (Ghanaie, 2012). Thus, our analyses for semen quality are based on nine studies and for pregnancy rate on eight studies. It is important to highlight that the methodology for the current analyses differed to the EAU and AUA/ASRM guidelines that included studies with non-randomized designs and selective outcome reporting for the generation of recommendations in favor of varicocele correction. The Cochrane Meta-Analysis from 2021 concluded that based on limited evidence, it remains unclear whether surgical or radiological treatment compared to no treatment in subfertile men may be of benefit on live birth rate, but treatment may improve the chances of pregnancy. (Persad, 2021) Although the evidence was insufficient to determine whether surgical or radiological treatment was superior, microscopic subinguinal surgical treatment probably improves chances of pregnancy (Persad, 2021).

Results

The systematic review included twelve studies with a total of 1357 patients. Inclusion criteria of the systematic review were (a) primary infertile males aged ≥ 18 years old, (b) diagnoses of a clinically significant varicocele with or without semen abnormalities, (c) no evidence of any cause of infertility in the female partner of the couple, and (d) prospective studies comparing treatment (either surgical or radiological) to no treatment

(observation). Studies were excluded if pretreatment varicocele assessment (semenanalysis) was not reported. Important study characteristics and results per study are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table. The systematic review included studies up until November 26, 2021.

The nine studies that we included in our analyses all had a randomized controlled design and included patients with an abnormal semen analysis. All studies compared treatment to observation. Duration of follow-up after treatment was twelve months in eight studies and 74 months in one study (Nilsson, 1979). The number of included participants per study and treatment arm are depicted in the forest plots below.

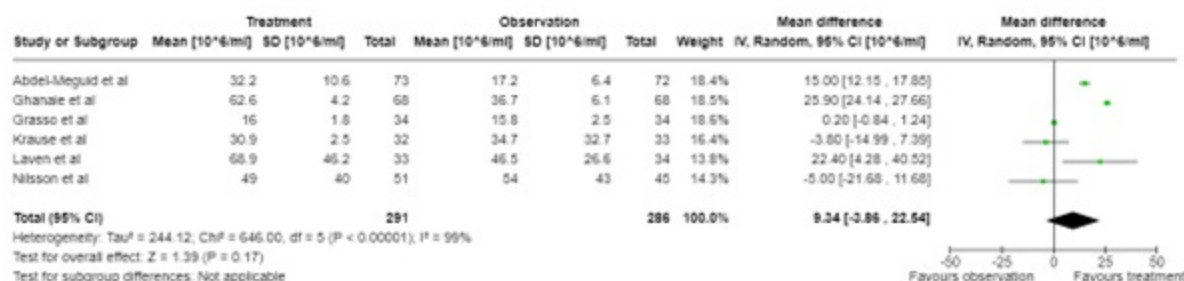
Surgical treatment was investigated in six studies: three studies performed the supra-inguinal approach (van Nilsson, 1979; Madgar, 1995; Grasso, 2000), two performed subinguinal microsurgery (Abdel-Meguid, 2011; Ketabchi, 2018) and one performed inguinal microsurgery (Ghanaie, 2012). Radiological treatment was assessed in two studies: Laven (1992) performed antegrade embolization and Krause (2002) performed antegrade or retrograde sclerotherapy. Nieschlag (1998) investigated both surgical and radiological treatment: high retroperitoneal ligation and antegrade sclerotization.

1. Semen quality (critical)

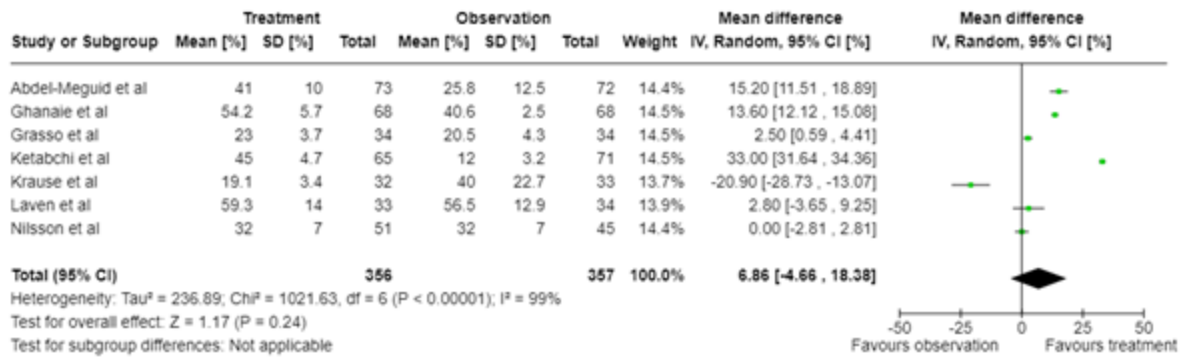
Sperm concentration was investigated in six studies with data of 577 participants. The mean difference in sperm concentration ($10^6/\text{ml}$) when comparing treatment to observation was 9.34 (95% CI -3.86 to 22.54) in favor of treatment (figure 1A). The difference in weighted mean sperm concentration before and after treatment was 14.56, whereas this difference was 1.69 before and after observation.

Sperm progressive motility was assessed in seven studies with data of 713 participants and showed a mean difference of 6.86 (95% CI -4.66 to 18.38) favoring treatment compared to observation, although the confidence intervals were wide (figure 1B). The difference in weighted mean sperm progressive motility before and after treatment was 12.58, whereas this difference was 1.30 before and after observation.

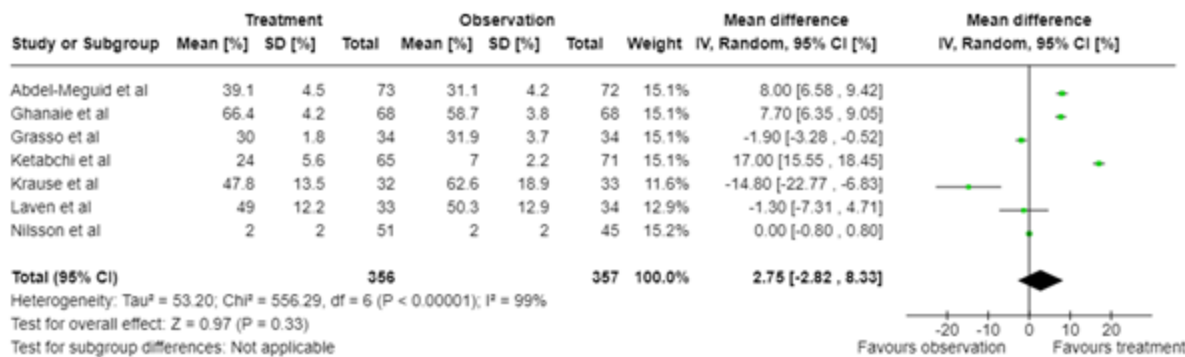
The percentage of cells with normal sperm morphology (figure 1C) was reported in seven studies, providing data on 713 participants. Meta-analysis revealed a mean difference of 2.75 (95%CI -2.82 to 8.33) in favor of treatment when compared to observation, although the confidence intervals were wide. When investigating before and after differences, the difference in weighted mean percentage of cells with normal sperm morphology before and after treatment was 7.94, whereas this difference was 1.19 before and after observation.



A



B



C

Figure 1. Forest plot of sperm quality

(A sperm concentration, B sperm progressive motility, C normal sperm morphology) after treatment versus observation in males with subfertility and a clinical varicocele

2. Pregnancy rate (important)

Pregnancy rate was assessed in six studies providing data on 612 participants. All studies investigated spontaneous pregnancy rate, thus without the use of assisted reproductive technology. Overall, the relative risk to become pregnant after treatment was 1.38 (95% CI 0.86 to 2.22) compared to observation.

A sensitivity analysis on treatment modality revealed that the relative risk to become pregnant after surgical treatment was 1.62 (95% CI 0.78 to 3.38) compared to observation, whereas for radiological treatment this risk was 0.86 (95% CI 0.29 to 2.64), though the latter analysis regards one study only (figure 2).

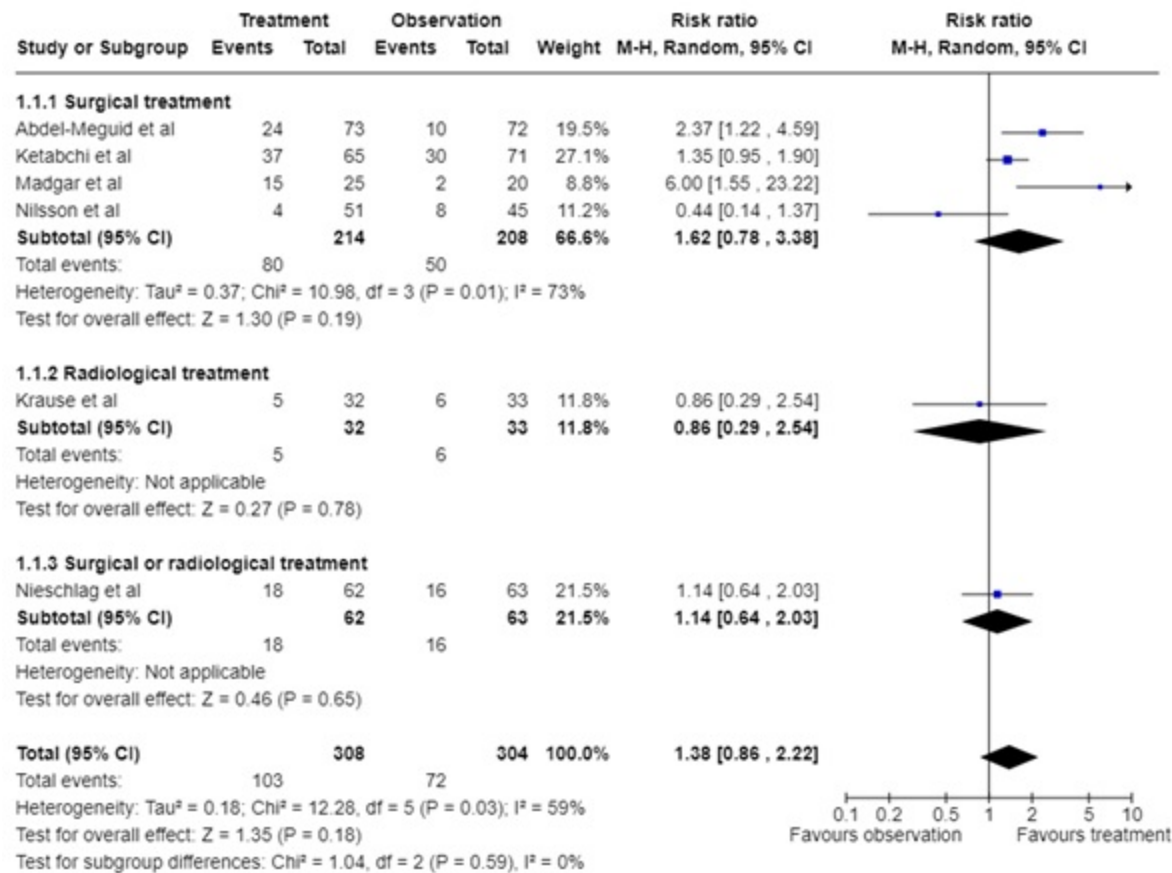


Figure 2. Forest plot of pregnancy rate after treatment versus observation in males with subfertility and a clinical varicocele

3. Sperm DNA fragmentation (SDF), pregnancy rate with ART, ongoing pregnancy, live birth (important)

No studies that complied with our PICO reported these outcome measures.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

‘what is the additional value of surgical or radiological treatment of a varicocele in subfertile males to improve semen quality and the chance of an ongoing pregnancy?’

P: patients	Men with clinical varicocele and subfertility/infertility, oligospermia, azoospermia
I: intervention	Surgical or microsurgical treatment of varicocele, radiological treatment of varicocele (retrograde sclerotherapy or embolization)
C: control	Observation, no treatment
O: outcome measure	1. Semen quality and DNA fragmentation 2. Pregnancy: chance of pregnancy (with and without ART), ongoing pregnancy, live birth rate

Relevant outcome measures

The guideline panel considered semen quality as a critical outcome measures for decision making; and chance of pregnancy, ongoing pregnancy, live birth and DNA fragmentation as important outcome measures for decision making.

The guideline panel defined a 25% difference for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or > 1.25) and 0.5 SD for continuous outcomes (default boundaries as defined by GRADE) as minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases OVID/Medline and Embase were searched for systematic reviews and RCTs with relevant search terms from 2000 until February 22, 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 259 hits. Studies were selected based on the criteria as stated in de PICO. Studies were initially selected based on title and abstract screening. Twenty-six studies were screened on full text. After reading the full text, 25 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included. The included study was a systematic review based on twelve studies (Fallara, 2023).

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. *Eur Urol.* 2011 Mar;59(3):455-61. doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.008. Epub 2010 Dec 21. PMID: 21196073.
- Fallara G, Capogrosso P, Pozzi E, Belladelli F, Corsini C, Boeri L, Candela L, Schifano N, Dehò F, Castiglione F, Muneer A, Montorsi F, Salonia A. The Effect of Varicocele Treatment on Fertility in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Prospective Trials. *Eur Urol Focus.* 2023 Jan;9(1):154-161. doi: 10.1016/j.euf.2022.08.014. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36151030.
- Grasso M, Lania C, Castelli M, Galli L, Franzoso F, Rigatti P. Low-grade left varicocele in patients over 30 years old: the effect of spermatic vein ligation on fertility. *BJU Int.* 2000 Feb;85(3):305-7. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00437.x. PMID: 10671887.
- Ketabchi A, Salehi S, Shirin Salajghah. The Effect of Varicolectomy on Assisted Reproductive Technique Indications and Outcomes based on Kruger Strict Morphology Test: a Randomized Clinical Trial. *Journal of Kerman University of Medical Sciences,* 2018; 25 (6): 519-527.
- Kirby EW, Wiener LE, Rajanahally S, et al. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rates and live birth rate in azoospermic and oligospermic man with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016;160:1338-1343.
- Krause W, Müller HH, Schäfer H, Weidner W. Does treatment of varicocele improve male fertility? results of the 'Deutsche Varikozelenstudie', a multicentre study of 14 collaborating centres. *Andrologia.* 2002 Jun;34(3):164-71. doi: 10.1046/j.1439-0272.2002.00494.x. PMID: 12059812.
- Laven JS, Haans LC, Mali WP, te Velde ER, Wensing CJ, Eimers JM. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril.* 1992 Oct;58(4):756-62. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55324-2. PMID: 1426322.
- Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril.* 1995 Jan;63(1):120-4. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57306-3. PMID: 7805900.
- Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod.* 1998 Aug;13(8):2147-50. doi: 10.1093/humrep/13.8.2147. PMID: 9756286.
- Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B. Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal

- spermatic vein: fact or fiction? *Br J Urol.* 1979 Dec;51(6):591-6. doi: 10.1111/j.1464-410x.1979.tb03609.x. PMID: 534846.
- Palani A, Cannarella R, Saleh R, et al. Impact of Varicocele repair on assisted reproductive technique outcomes in infertile men: a systematic review and meta-analysis. *World J Mens Health.* 2024;42:e80.
- Salonia A, Bettocchi A, et al. EAU Guideline on Sexual and Reproductive Health. Chapter 11. Male infertility. 2024.
- Samplaski M, Lo KC, Grober ED, et al. Varicocelectomy to “upgrade” semen quality to allow couples to use less invasive forms of assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2017;108:609-612.
- Schlegel PN, Sigman M, Collura B et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: UAU/ASRM guideline part I. *Fertil Steril.* 2021;115:54-61.
- Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *Fertil Steril.* 2021;115:62-69.
- Persad E, O’Loughlin CA, Kaur S, et al. Surgical or radiological treatment for varicoceles in subfertile men.

Hypogonadisme

Uitgangsvraag

Wat is de rol van behandeling van hypogonadisme bij subfertiele mannen?

De volgende onderwerpen worden behandeld in de overwegingen van deze module:

1. Fysiologie van testosteronproductie
2. Hypogonadisme
3. Invloed exogeen testosteron
4. Symptomatisch hypogonadisme behandelen zonder negatieve invloed op de fertiliteit
 - a. Leefstijladviezen
 - b. Medicamenteus
5. Hypogonadotroop hypogonadisme en spermatogenese inductie
6. Kinderwens bij gebruik van testosterontherapie ivm symptomatisch hypogonadisme
7. Kinderwens bij gebruik van testosterontherapie en Klinefelter Syndroom
8. Kinderwens na androgene anabole steroïden misbruik
9. Kinderwens bij mannen met afwijkende semenanalyse en hormonale stimulatie

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Gebruik geen testosterontherapie bij mannen met een actieve kinderwens.

Aanbeveling-2

Induceer spermatogenese bij congenitaal of idiopathisch hypogonadotroop hypogonadisme door middel van HCG/r-HCG injecties gecombineerd met FSH-injecties.

Aanbeveling-3

Bespreek met de patiënt dat het staken van testosteron therapie bij het merendeel van de mannen herstel van spermatogenese geeft zonder hormonale stimulatie.

Aanbeveling-4

Stak testosterontherapie minimaal 6 maanden bij een kinderwens bij patiënten met Klinefelter syndroom en stak testosterontherapie alvorens er een mTESE verricht wordt bij persisterende azoöspermie.

Aanbeveling-5

Stop het gebruik van androgene anabole steroïden bij kinderwens voor minimaal 12 maanden om na te gaan of de spermatogenese op gang komt en natuurlijke conceptie afgewacht kan worden.

Indien na 12 maanden staken van de androgene anabole steroïden oligo- of azoöspermie persisteert wordt geadviseerd de patiënt te verwijzen voor andrologisch onderzoek door een deskundig specialist.

Aanbeveling-6

Bied niet standaard hormonale stimulatie aan bij mannen met oligospermie of non obstructieve azoöspermie, met als doel de spermakwaliteit te verbeteren.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De werkgroep heeft een literatuurstudie verricht om te achterhalen wat de rol is van behandeling van hypogonadisme bij subfertiele mannen. Er werd een systematische zoekopdracht uitgevoerd, maar deze leverde geen resultaten op die voldeden aan de selectiecriteria. Dit voornamelijk vanwege de studiepopulatie. Er was een studie die leek te voldoen aan de PICO (Wiehle 2014), maar deze bleek niet geschikt vanwege de vraagstelling. Met de opgestelde PICO beoogde de werkgroep te onderzoeken of de behandeling van laag testosteron/hypogonadisme de zaadkwaliteit kan verbeteren, echter onderzocht Wiehle (2014) of hypogonadisme te behandelen is zonder de zaadkwaliteit te verslechteren.

De onderstaande tekst is opgesteld op basis van een oriënterende zoekopdracht die is uitgevoerd door de werkgroep. De formulering en adviezen zijn tot stand gekomen in samenspraak met de gehele richtlijnwerkgroep.

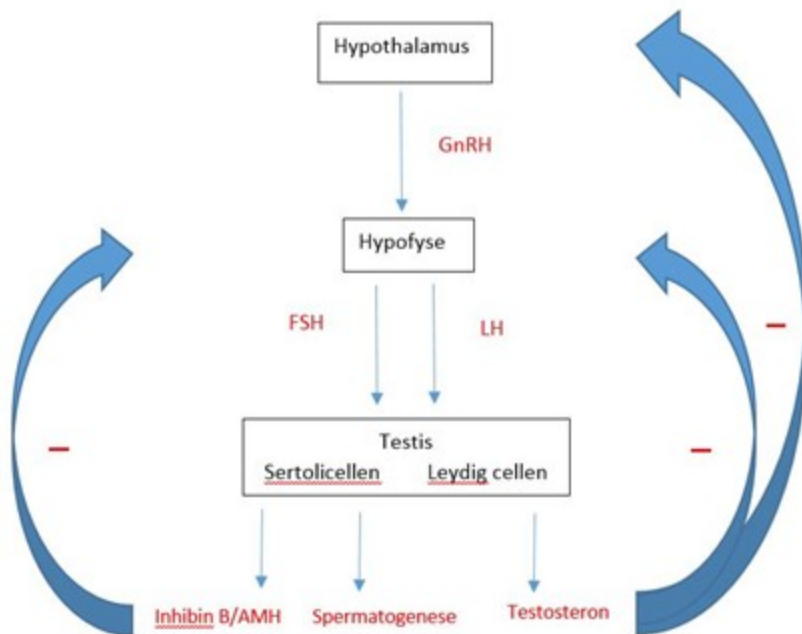
Hypogonadisme bij mannen is een klinisch én biochemisch syndroom, dat wordt veroorzaakt door testosterondeficiëntie in combinatie met symptomen van testosteron gebrek, zoals verminderd(e) seksueel verlangen en sexdrive ("libido") en erecties, verlies van spiermassa en kracht, moeheid, depressieve stemming, osteoporose en een veranderd metabolisme. Op den duur kunnen daarbij ook verminderde kwaliteit van leven en schadelijke gevolgen voor multiple orgaansystemen optreden (Khera, 2016).

1. De fysiologie van testosteronproductie

Endogene testosteronproductie wordt aangestuurd door de hypothalamo-hypofysaire-gonadale as (HHG-as) (figuur 1).

De hypothalamus geeft pulsatief gonadotrofine-releasing hormoon (GnRH) af en stimuleert daarmee de hypofysevoorkwab om de gonadotrofinen luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) af te geven. LH stimuleert de Leydig-cellen in de testis om testosteron aan te maken. Testosteron wordt uitgescheiden in de systemische circulatie en verspreidt zich in de testikel. In de testis is de concentratie testosteron 50–100 × hoger dan in het serum. Deze hoge intratesticulaire concentratie is nodig voor de spermatogenese. Als de serum-testosteronspiegel stijgt, heeft testosteron een remmende werking (er is sprake van negatieve feedback) op zowel de hypothalamus als de hypofyse waardoor de afgifte van GnRH, LH en FSH geremd worden.

FSH stimuleert de Sertoli-cellen. Deze cellen begeleiden de kiemcellen tijdens het proces van spermatogenese en scheiden anti-Müllerian hormone (AMH) en inhibine B uit. Inhibine B heeft een remmende werking op de uitscheiding van FSH door de hypofyse (Neto, 2016). AMH beïnvloed lokale processen in de testis, zoals rijping en gevoeligheid van cellen voor andere hormonen. Er zijn aanwijzingen dat AMH via de lokale effecten in Sertoli cellen en interactie met Inhibine B indirect bijdragen aan de negatieve feedback van FSH-uitscheiding door de hypofyse.



Figuur 1. Hypothalame hypofysaire-gonadale as (HHG-as) (nTVU)

2. Hypogonadisme

Hypogonadisme komt voor in drie verschillende vormen.

- Primair hypogonadisme. Deze vorm wordt veroorzaakt door testiculaire disfunctie. De hypofyse probeert deze testiculaire disfunctie te compenseren door meer LH en FSH uit te scheiden: hypergonadotroop **hypogonadisme** genoemd.
- Secundair hypogonadisme. De oorzaak hiervan ligt bij de centrale aansturing. De testes worden niet adequaat gestimuleerd, wat resulteert in een **hypogonadotroop hypogonadisme**. Hierbij ziet men lage of laag-normale LH/FSH.
- Symptomatisch hypogonadisme door androgeen resistentie en verminderd bioactief testosteron bij **androgeenreceptordefecten**. Dit is een zeer zeldzame variant.

Hypogonadisme wordt beschreven in 40% van mannen die analyse ondergaan ivm subfertiliteit. In Nederland hanteert elk klinisch chemisch laboratorium een methode-specifiek referentie-interval. Sommige laboratoria hanteren ook leeftijd-specifieke referentie-intervallen. We spreken van een te laag testosteron als het totaal testosteron / vrij testosteron concentratie onder de referentie-interval van de gebruikte assay liggen.

De werkgroep verwijst naar module Endocrinologische diagnostiek voor de diagnose hypogonadisme bij de man met subfertiliteit. Hypogonadisme wordt in de context van de richtlijn mannelijke subfertiliteit gedefinieerd als totaal serum testosteron gemeten tussen 7.00 en 10.00 uur, 2 maal bepaald en beiden onder de lokale referentiewaarde.

De gouden standaard voor behandeling van hypogonadisme is testosterontherapie (TT). Exogeen testosteron heeft een negatieve invloed op de endogene testosteronproductie en spermatogenese, met subfertiliteit of

onvruchtbaarheid tot gevolg. Na staken kan het 6 tot 24 maanden duren vooraleer de spermatogenese hersteld is, bij 10% van de patiënten herstelt deze zich niet. (Mulhall, 2018 & WHO, 1996)

3. De invloed van exogeen testosteron op de fertiliteit

Als exogeen testosteron toegediend wordt, stijgt het testosterongehalte in het serum en treedt er een remming op van zowel hypothalamus als hypofyse, wat resulteert in een remmend effect op de endogene aanmaak van testosteron en de spermatogenese (figuur 1).

4. Symptomatisch Hypogonadisme behandelen zonder negatieve invloed op de fertiliteit

Naast leefstijladviezen kan ook medicamenteus behandeld worden. Het enige geregistreerde middel zijn HCG-injecties. Hiernaast worden ook off label recombinant humaan choriongonadotropine (r-HCG), selectieve oestrogeenreceptor modulatoren (SERM's = Selective Estrogen Receptor Modulators) en aromataseremmers (AI's = aromatase inhibitors) gebruikt om endogene testosteron productie te stimuleren en spermatogenese te behouden. Ook is er onderzoek gedaan naar pulsatiele GnRH-behandeling, echter wordt dit hedendaags niet gebruikt.

Leefstijladviezen

Leefstijl aanpassingen die een positief effect op de testosteronproductie kunnen hebben zijn:

- Dieet en lichamelijke oefening, inclusief krachttraining
- Betere bloedsuiker controle
- Gewichtsverlies, reductie vetmassa
- Slaap
- Stressreductie

Medicamenteus

Pulsatiele GnRH-behandeling

In het verleden is onderzoek gedaan naar het gebruik van pulsatiele GnRH-behandeling. Omdat GnRH pulsatief wordt uitgescheiden, leidt het gebruik van continue toediening van GnRH tot desensitisatie van de hypofyse met een daling van de LH- en FSH-uitscheiding. Pulsatiele GnRH-therapie kan goed werken. Deze behandeling is echter duur en kan alleen toegediend worden met een speciale pulsatiele pomp. Om deze reden wordt pulsatiele behandeling bij de man niet langer routinematig gebruikt in de klinische praktijk (Dwyer, 2015).

Human chorionic gonadotrophine / recombinant Human chorionic gonadotrophine

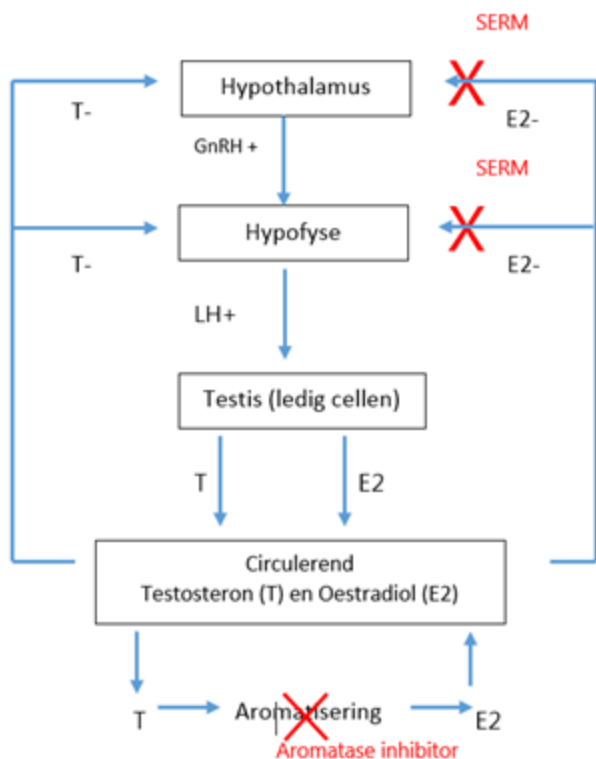
HCG en r-HCG imiteert de werking van LH. Met de toediening van HCG/r-HCG worden de testes gestimuleerd om testosteron te maken. HCG/r-HCG wordt 1–3 per week subcutaan of intramusculair geïnjecteerd worden met een dosis van 500–5.000 IU per keer (Nieschlag, 1997). Afhankelijk van het testosterongehalte wordt de dosering aangepast.

Momenteel is alleen humaan choriongonadotrofine (HCG) geregistreerd voor behandeling van hypogonadotroop hypogonadisme. Het wordt echter niet meer in Nederland geproduceerd en is het ook in Europa beperkt beschikbaar (Gonasi, geproduceerd in Italië, Brectavid, geproduceerd in Duitsland). Recombinant HCG is niet geregistreerd voor spermatogenese inductie of behoud en behandeling van

hypogonadisme maar wordt off-label gebruikt voor deze indicatie.

Selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM's) en aromatase inhibitors (AI's)

De werking van SERM's en AI's zijn gebaseerd op het verhogen van de LH. LH stimuleert de testosteronproductie van de testes. Vaak gebruikte SERM's zijn Clomifeencitraat en Tamoxifen, een vaak gebruikte aromatase inhibitor is Anastrozole. Testosteron wordt in perifere vetweefsel door aromatisering omgezet in oestradiol. 10–20% van het circulerende oestradiol wordt direct geproduceerd door de Leydigcellen in de testes. Zowel testosteron als oestradiol hebben een remmende werking op de hypothalamus en de hypofyse (figuur 2). SERM's bezetten de oestrogenreceptoren in de hypothalamus en de hypofyse, wat zorgt voor een verhoogde uitscheiding van LH en FSH en zo voor een verhoogde testosteronaanmaak. AI's remmen de omzetting van testosteron in oestradiol. Hierdoor daalt de oestradiolspiegel en wordt de remmende werking op de hypothalamus en hypofyse verminderd en stijgt de LH- en FSH-uitscheiding. (Nieschlag, 1997).



Figuur 2. Het werkingsmechanisme van SERMs en AI's. (nTVU)

5. Hypogonadotroop hypogonadisme Spermatogenese inductie

Kallmann syndroom, is een x-linked recessieve afwijking en geassocieerd met anosmie en het gebrek aan endogene GnRH-secretie door een ANOS1 mutatie. Daarnaast bestaat er ook een idiopathische hypogonadotroop hypogonadisme (IHH) variant, veroorzaakt door verscheidene genetische afwijkingen met verschillende overervingspatronen, maar vaak zonder anosmie. Genetische diagnostiek door middel van een specifiek genpanel is geïndiceerd bij hypogonadotroop hypogonadisme en kan bij ~50% verklarende varianten voor secundair hypogonadisme opleveren.

Spermatogeneseinductie bij mannen met hypogonadotroop hypogonadisme vindt plaats via HCG/r-HCG

injecties 500-5000IU 1-3x per week om de testosteronproductie op gang te brengen (Nieschlag 1997), gevolgd door FSH-injecties 75-150IU 3x per week. Ook kan er gekozen worden om HCG en FSH tegelijkertijd te starten. Er wordt geen verschil gezien in het gebruik van HCG of rHCG (Neto, 2016). Bij sommige patiënten is alleen HCG/r-HCG toediening afdoende om de spermatogenese op gang te brengen, voor de meeste patiënten leidt combinatie therapie tot de kortste tijd tot spermatogenese inductie (Pozzi, 2025).

Het testisvolume bij aanvang van de therapie is een positieve prognostische factor voor spermatogenese inductie. Langdurig TT gebruik in het verleden kan mogelijk een negatief effect op herstel van spermatogenese hebben.

De werkgroep stelt vast dat in de Nederlandse praktijk voor spermatogenese inductie door een deskundig specialist eerst gestart wordt met HCG 3x 1500IU. Afhankelijk van het testosterongehalte wordt deze dosering aangepast. Na het bereiken van een adequaat testosteron wordt FSH toegevoegd 3x per week 150IE. Voor de eerste semenanalyse wordt minimaal 3 maanden gestimuleerd met FSH.

De kans op een succesvolle spermatogenese inductie is 75%, (Rastrelli, 2014) na gemiddeld 11 maanden gonadotrofinen suppletie.

Indien er azoöspermie persisteert bij een adequaat testosterongehalte en FSH-suppletie kan een microscopische Testiculaire Sperma Extractie (TESE) verricht worden. Het advies is minimaal 12-24 maanden te stimuleren alvorens een TESE te verrichten.

In Nederland is puberteitsinductie van jongens met pubertas tarda of uitblijvende puberteit omschreven door middel van testosteron of gonadotrofinen die na inductie wordt omgezet naar testosteronsuppletie. Het is onduidelijk of de behandeling in de puberteit met HCG en FSH tot een hogere kans op fertiliteit leidt op volwassen leeftijd dan direct testosteronbehandeling. Het voordeel van de gonadotrofinen behandeling is wel dat de testis groeien in volume en dat de tijd tot spermatogenese inductie bij hervatten van gonadotrofinen suppletie bij kinderwens verkort wordt.

6. Kinderwens bij gebruik van testosterontherapie in verband met symptomatisch hypogonadisme

Bij mannen die TT gebruiken en een kinderwens hebben zal de testosterontherapie gestopt moeten worden. Bij het merendeel van de mannen zal de spermatogenese herstellen in 6-12 maanden na staken TT. Bij sommige mannen zal dit herstel langer op zich laten wachten of in 10% zelfs niet optreden. Een hoger leeftijd van de patiënt en de duur van TT-therapie kan een negatief effect hebben op het herstel van spermatogenese.

Studies waar testosteron als een anticonceptie gebruikt werd, toonden aan dat de zaadcelconcentratie gemiddeld na 4,6 maanden hersteld. Velen hadden echter een langere tijd nodig tot herstel; in 67% van deze mannen herstelde de zaadcelconcentratie na 6 maanden, 90% na 12 maanden en 100% na 24 maanden (Liu, 2006). Deze studie bevatte mannen die bewezen fertiel waren zonder hypogonadisme. De vraag is dan ook of deze getallen naar een populatie van mannen met symptomatisch hypogonadisme en TT vertaald kunnen worden.

Ten tijde van het stoppen van TT of om klachten van symptomatisch hypogonadisme op te vangen kunnen patiënten eventueel ondersteund worden door het off-label toedienen van een SERM of AI met als doel om het herstel van endogene testosteronproductie te versnellen. De werkgroep stelt vast dat er geen gerandomiseerd onderzoek is verricht naar de effectiviteit van deze strategie, maar dat dit bij mannen die TT staken i.v.m. kinderwens in de Nederlandse en internationale praktijk toegepast wordt.

Behandeling met HCG om klachten van hypogonadisme op te vangen zijn controversieel, mede derhalve beveelt de werkgroep de behandeling middels HCG niet aan.

Indien de spermatogenese na 6-12 maanden staken niet op gang komt wordt geadviseerd verder onderzoek te doen.

7. Kinderwens bij gebruik van testosterontherapie en Klinefelter Syndroom

Mannen met Klinefelter Syndroom en kinderwens of de wens tot fertiliteit preservatie die TT gebruiken, kunnen onder begeleiding van een deskundige op dit gebied staken met TT. De werkgroep is van mening dat de begeleiding van deze patiënten het meest op zijn plaats is in een TESE-centrum. De kans op vinden van zaadcellen in het ejaculaat bij mannen met KS die geen TT gebruiken is hooguit 8% (Selice, 2010).

De werkgroep beveelt aan om TT tenminste 6 maanden te staken bij mannen met KS. Als er geen zaadcellen in het ejaculaat gevonden worden, stelt de werkgroep microTESE voor na tenminste 6 maanden staken TT.

In sommige studies wordt hypogonadisme in verband gebracht met lagere Sperm Retrieval Rate (SRR) bij mannen met KS (Rohayem, 2015). In veel landen wordt hormonale stimulatie met HCG of SERM gestart zowel na staken van TT als in KS-mannen die TT naïef zijn. Er is geen gerandomiseerd onderzoek dat bewijst dat de SRR verbetert oiv hormonale stimulatie en endogene Totaal testosteron titratie. Er zijn ook studies die geen associatie vinden tussen SRR en endogene T levels of voorgaande TT-behandeling (Pozzi, 2020).

Een mogelijke verklaring voor ontbreken van effect van hormonale stimulatie is dat focale spermatogenese bij KS afhankelijk is van testiculair mozaïcisme van spermatogoniale stamcellen en Sertoli cellen (Deebel, 2020). Dit zou een gevonden positief verband tussen AMH en SRR bij KS patiënten kunnen verklaren (Renault, 2022). Anderzijds zou het ook kunnen dat de gevoeligheid van somatische cellen in de testis van mannen met KS voor exogene hormonale stimulatie individueel bepaald is (Liu, 2023).

8. Kinderwens na androgene anabole steroïden misbruik

Het fysiologische herstel van de HHG-as en dus de endogene testosteron productie en spermatogenese inductie na het staken van androgene anabole steroïden (AAS) misbruik is variabel en hangt af van de leeftijd van de patiënt, de duur en ernst van AAS misbruik (Solanki, 2023 & Vilar Neto, 2021) Er is discrepantie in studie uitkomsten van compleet herstel in korte tijd, versus geen herstel na langere tijd. Uit onderzoek lijkt ook dat herstel van de fertiliteit en het herstel van de testosteronaanmaak niet altijd gelijk is (Vilar Neto, 2021).

Na een periode van AAS misbruik wordt er vaak gesproken van “post exposure therapie” met een SERM of HCG-injecties om het herstel van spermatogenese te verspoedigen, echter is er hier geen wetenschappelijk bewijs voor (Smit, 2021).

Ondanks het ontbreken van bewijs voor kortere tijd tot herstel van symptomen of terugkeer van spermatogenese beschrijft de “Leidraad diagnostiek en behandeling van gezondheidsschade als gevolg van misbruik van androgene anabole steroïden” (Gonaden - Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie) stimulatie van de endogene testosteronproductie door middel van Tamoxifen 20mg of Clomifeen 50mg dagelijks voor enkele weken bij mannen die symptomen van staken van anabolen niet goed verdragen. Indien na 6-12 maanden staken van de AAS azoöspermie of extreme oligospermie persisteert wordt geadviseerd verder onderzoek te doen door een deskundig specialist op dit gebied (Leidraad diagnostiek en behandeling van gezondheidsschade als gevolg van misbruik van androgene anabole steroïden (AAS), 2021).

Voor hulp bij staken van anabolen misbruik en klachten reductie kan een patiënt doorverwezen worden naar een gespecialiseerde anabolen kliniek.

9. Kinderwens bij mannen met afwijkende semenanalyse en hormonale stimulatie

Ondanks het ontbreken van prospectief gerandomiseerd onderzoek, wordt nationaal en internationaal bij mannen met oligospermie of niet-obstructieve azoöspermie empirisch hormonale stimulatie aangeboden (HCG, SERM, AI) met als doel de endogene testosteron productie te verhogen en spermatogenese te stimuleren of de kans op het vinden van zaadcellen bij TESE te verhogen. Echter weten we dat de intratesticulaire testosteronspiegel niet correleert met de serum testosteronconcentraties.

Sommige studies laten een mogelijk positief effect op de semenkwaliteit zien. (Huijben, 2023) andere studies geen verbetering of niet significant (Al Wattar, 2024) Daarnaast is er geen bewijs dat het een positief effect heeft op de zwangerschapskans (Khashaba, 2025).

Een dataset van 1644 mannen met NOA en biochemisch hypogonadisme toont dat in deze groep hormonale stimulatie met Clomifeencitraat of HCG, AI of combinatie therapie in respectievelijk 30%, 37% en 17% te overwegen zou zijn op basis van hun hormonale profiel (Pozzi, 2025).

Met de huidige bewijslast adviseert de werkgroep geen standaard hormonale stimulatie met als doel de spermatogenese te stimuleren of de kans op het vinden van zaadcellen bij TESE te verhogen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun partner)

Vertel de patiënt met een symptomatisch hypogonadisme én een actieve kinderwens waarom er geen testosterontherapie gestart wordt. Of dat de therapie moet worden gestopt omdat het een remmend effect heeft op de endogene aanmaak van testosteron en de spermatogenese. Leg uit dat eventueel wel HCG-therapie gestart kan worden, of off label een SERM of AI en wat deze therapie inhoudt. Benoem dat na het stoppen met testosterontherapie in verband met een actieve kinderwens, de patiënt hypogonadale klachten kan ervaren zoals verminderd seksueel verlangen (“libido”), gebrek aan energie of stemmingswisselingen.

Kostenaspecten

Niet van toepassing.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Door hypogonadisme te behandelen ervaren mannen met hypogonadisme minder klachten en een betere kwaliteit van leven.

Aanvaardbaarheid

Niet van toepassing.

Duurzaamheid

Niet van toepassing.

Haalbaarheid

Niet van toepassing.

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Testosteron therapie heeft een remmend effect heeft op de endogene aanmaak van testosteron en de spermatogenese.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling tegen testosterontherapie bij mannen met een actieve kinderwens.

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Spermatogenese inductie bij congenitaal of idiopathisch hypogonadotroop hypogonadisme heeft een hoge kans van slagen, ook wanneer dit wordt ingezet na staken van testosteron therapie.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor het induceren van spermatogenese bij congenitaal of idiopathisch hypogonadotroop hypogonadisme door middel van HCG/r-HCG injecties gecombineerd met FSH-injecties.

Rationale van aanbeveling-3: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Na staken van testosteron therapie voor andere indicaties dan hypogonadotroop hypogonadisme keert de spermatogenese bij het merendeel van de mannen terug. De duur van testosteron therapie en mate van testiculair falen kunnen herstel van spermatogenese negatief beïnvloeden.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor bespreken van staken van testosteron therapie.

Rationale van aanbeveling-4: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Patiënten met Klinefelter syndroom hebben zelden zaadcellen in het ejaculaat. Dit kan beoordeeld worden onderzocht als eventuele testosteron therapie tenminste 6 maanden gestaakt is.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor het staken van testosteron therapie bij patiënten met Klinefelter syndroom en een kinderwens.

Rationale van aanbeveling-5: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Androgene anabole steroïden hebben een tijdelijk effect op de spermatogenese, maar de duur en intensiteit van anabolen gebruik kan de terugkeer van spermatogenese beïnvloeden. Ook kan onderliggend testiculair falen persisterende oligo- of azoöspermie verklaren.

Eendoordeel:

Sterke aanbeveling voor het stoppen met androgene anabolen steroïden.

Rationale van aanbeveling-6: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is geen gerandomiseerd onderzoek dat bewijst dat de kans op een kind hoger wordt bij mannen met oligospermie of de sperm retrieval rate verbeterd bij TESE bij NOA, na hormonale stimulatie.

Eendoordeel:

Zwakke aanbeveling tegen het gebruik van hormonale stimulatie bij mannen met oligospermie of non obstructieve azoöspermie.

Onderbouwing

Achtergrond

In men with symptomatic hypogonadism, there is an indication to treat based on complaints. Testosterone supplementations deteriorates sperm production. Hormonal stimulation in asymptomatic men with low testosterone and oligo- or azoospermia might improve sperm quality or even induce spermatogenesis.

We conducted two PICO's to summarize evidence for hormonal treatment in subfertile men with hypogonadism. Unfortunately, the systematic search based on these PICO's did not yield any results that met the selection criteria.

Samenvatting literatuur

Description of studies

A systematic search was conducted, but it did not yield any results that met the selection criteria.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the benefits of treatment of hypogonadism (through hormone stimulation) compared to no treatment for subfertile men with hypergonadotropic/normogonadotropic hypogonadism?

PICO 1

P:	Subfertile men with hypergonadotropic/normogonadotropic hypogonadism and subfertility
I:	Treatment of hypogonadism, hormone stimulation
C:	No treatment
O:	Chance of ongoing pregnancy (with and without ART), sperm quality, less invasive assisted reproductive technology (ART), improvement in semen parameters

PICO 2

P:	Subfertile men with hypergonadotropic/normogonadotropic hypogonadism prior to TESE (testicular sperm extraction)
I:	Treatment of hypogonadism, hormone stimulation
C:	No treatment
O:	Sperm quality, chance of ongoing pregnancy (with and without ART)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered sperm quality as a critical outcome measure for decision making; and chance of ongoing pregnancy, less invasive assisted reproductive technology and improvement in semen parameters as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined 25% difference (RR <0.8 to >1.25) for dichotomous and 0.5 SD for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2000 until the 26th of February, 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 430 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO.
- The intervention had to meet the criteria as defined in the PICO.
- Research type: systematic review, randomized-controlled trials or observational studies about treatment of hypogonadism compared to no treatment
- Articles written in English or Dutch.

One hundred and five studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading eighteen studies in full text, eighteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Results

None of the studies identified in the search matched the PICO. Therefore, no studies were included in the analysis of literature, and no evidence tables or risk-of-bias tables were created.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referentie

Referenties

- Al Wattar BH, Rimmer MP, Teh JJ, Mackenzie SC, Ammar OF, Croucher C, Anastasiadis E, Gordon P, Pacey A, McEleny K, Sangster P. Pharmacological non-hormonal treatment options for male infertility: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Urol.* 2024 Jul 29;24(1):158. doi: 10.1186/s12894-024-01545-1. Erratum in: *BMC Urol.* 2025 Jul 18;25(1):174. doi: 10.1186/s12894-025-01874-9. PMID: 39075435; PMCID: PMC11285325.
- Deebel NA, Bradshaw AW, Sadri-Ardekani H. Infertility considerations in klinefelter syndrome: From origin to management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Dec;34(6):101480. doi: 10.1016/j.beem.2020.101480. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33358481.
- Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan;29(1):91-103. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.005. Epub 2014 Oct 27. PMID: 25617175.
- Huijben M, Huijsmans RLN, Lock MTWT, de Kemp VF, de Kort LMO, van Breda JHMK. Clomiphene citrate for male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2023 Sep;11(6):987-996. doi: 10.1111/andr.13388. Epub 2023 Jan 29. PMID: 36680549.
- Khashaba S, Khashaba S, Krishan A, Bruce A, Almaghlouth A, Huang J, Mima M, Niederberger C. Efficacy of clomiphene citrate and tamoxifen on pregnancy rates in idiopathic male subfertility: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Urol.* 2025 Jan;12(1):15-22. doi: 10.1016/j.ajur.2024.09.001. Epub 2024 Sep 17. PMID: 39990067; PMCID: PMC11840313.
- Liu H, Zhang Z, Gao Y, Lin H, Zhu Z, Zheng H, Ye W, Luo Z, Qing Z, Xiao X, Hu L, Zhou Y, Zhang X. Leydig cell metabolic disorder act as a new mechanism affecting for focal spermatogenesis in Klinefelter syndrome patients: a real world cross-sectional study base on the age. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Nov 1;14:1266730. doi: 10.3389/fendo.2023.1266730. PMID: 38027184; PMCID: PMC10650597.
- Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C, Hormonal Male Contraception Summit G. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet.* 2006;367(9520):1412-20.
- Khera M, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McCullough A, Morgentaler A, Torres LO, Salonia A. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med.* 2016 Dec;13(12):1787-1804. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.10.009. PMID: 27914560.
- Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, Lightner DJ, Miner MM, Murad MH, Nelson CJ, Platz EA, Ramanathan LV, Lewis RW. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol.* 2018 Aug;200(2):423-432. doi: 10.1016/j.juro.2018.03.115. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29601923.
- Neto FT, Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Semin Cell Dev Biol.* 2016 Nov;59:10-26. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.04.009. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27143445.
- Nieschlag E, Behre HM. *Andrology.* Berlin: Springer; 1997.
- Pozzi E, Boeri L, Capogrosso P, Palmisano F, Preto M, Sibona M, Franceschelli A, Ruiz-Castañe E, Sarquella-Geli J, Bassas-Arnau L, Scropo FI, Gentile G, Falcone M, Timpano M, Ceruti C, Gadda F, Colombo F, Rolle L, Gontero P, Montorsi F, Sánchez-Curbelo J, Montanari E, Salonia A. Rates of hypogonadism forms in Klinefelter patients undergoing testicular sperm extraction: A multicenter cross-sectional study. *Andrology.* 2020 Nov;8(6):1705-1711. doi: 10.1111/andr.12843. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32558292.
- Pozzi E, Venigalla G, Raymo A, Ila V, Achermann APP, Esteves SC, Salonia A, Ramasamy R. Eligibility for the medical therapy among men with non-obstructive azoospermia-Findings from a multi-centric cross-sectional study. *Andrology.* 2025 Feb;13(2):234-242. doi: 10.1111/andr.13670. Epub 2024 May 28. PMID: 38804793.
- Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology.* 2014 Nov;2(6):794-808. doi: 10.1111/andr.262. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25271205.
- Renault L, Labrune E, Giscard d'Estaing S, Cuzin B, Lapoirie M, Benchaib M, Lornage J, Soignon G, de Souza A, Dijoud F, Fraison E, Pral-Chatillon L, Bordes A, Sanlaville D, Schluth-Bolard C, Salle B, Ecochard R, Lejeune H, Plotton I. Delaying testicular sperm extraction in 47,XXY Klinefelter patients does not impair the sperm retrieval rate, and AMH levels are higher when TESE is positive. *Hum Reprod.* 2022 Oct 31;37(11):2518-2531. doi: 10.1093/humrep/deac203. PMID: 36112034; PMCID: PMC9627253.
- Rohayem J, Fricke R, Czeloth K, Mallidis C, Wistuba J, Krallmann C, Zitzmann M, Kliesch S. Age and markers of Leydig cell function, but not of Sertoli cell function predict the success of sperm retrieval in adolescents and adults with Klinefelter's syndrome. *Andrology.* 2015 Sep;3(5):868-75. doi: 10.1111/andr.12067. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26235799.

- Selice R, Di Mambro A, Garolla A, Ficarra V, lafrate M, Ferlin A, Foresta C. Spermatogenesis in Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2010 Dec;33(11):789-93. doi: 10.1007/BF03350343. Epub 2010 Mar 22. PMID: 20332707.
- Smit DL, Buijs MM, de Hon O, den Heijer M, de Ronde W. Disruption and recovery of testicular function during and after androgen abuse: the HAARLEM study. *Hum Reprod.* 2021 Mar 18;36(4):880-890. doi: 10.1093/humrep/deaa366. PMID: 33550376.
- Solanki P, Eu B, Smith J, Allan C, Lee K. Physical, psychological and biochemical recovery from anabolic steroid-induced hypogonadism: a scoping review. *Endocr Connect.* 2023 Oct 19;12(12):e230358. doi: 10.1530/EC-23-0358. PMID: 37855241; PMCID: PMC10620455.
- Vilar Neto JO, da Silva CA, Bruno da Silva CA, Pinto DV, Caminha JSR, de Matos RS, Nunes Filho JCC, Alves FR, Magalhães SC, De Francesco Daher E. Anabolic androgenic steroid-induced hypogonadism, a reversible condition in male individuals? A systematic review. *Andrologia.* 2021 Aug;53(7):e14062. doi: 10.1111/and.14062. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33887077.
- World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril.* 1996 Apr;65(4):821-9. Erratum in: *Fertil Steril* 1996 Jun;65(6):1267. PMID: 8654646.

Niet obstructieve azoöspermie (NOA)

Uitgangsvraag

Welke diagnostiek en behandeling is geïndiceerd bij mannen met een niet-obstructieve azoöspermie?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Overweeg een bilaterale microTESE bij mannen met een niet-obstructieve azoöspermie. Verwijs naar een TESE centrum.

Aanbeveling-2

Bied niet routinematig een re-microTESE aan bij mannen waarbij de eerste TESE geen zaadcellen opleverde.

Aanbeveling-3

Overweeg een bilaterale micro TESE aan bij NOA mannen met een symmetrisch testisvolume en bdz normaal intrascrotaal gepositioneerde testes.

Overwegingen

In [bijlage Diagnostiek NOA](#) wordt uitgebreider ingegaan op de diagnostiek, bekende oorzaken van NOA met zijn mogelijke behandelingen en implicaties. De analyse en eventuele behandeling van niet obstructieve azoöspermie is doorgaans het terrein van de uroloog/androloog. Het is aan de behandelaar te bepalen of en wanneer een patient dient te worden doorverwezen. Vervolgens komt behandeling middels TESE aan bod. Waar van toepassing wordt ingegaan op de evidence achter bepaalde voorbehandelingen voorafgaande aan TESE (hormonaal/varicocelektomie) waar geen uitgangsvraag en PICO gemaakt is.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er is weinig bruikbare evidence gevonden om de effectiviteit van microTESE te vergelijken met conventionele TESE bij mannen met NOA. Voor de tweede PICO, vergelijking tussen TESE en herhaalde TESE is helemaal geen bruikbare literatuur gevonden.

Voor de cruciale uitkomstmaat sperm retrieval zijn de resultaten van drie studies geanalyseerd met daarin 192 patiënten. De bewijskracht voor een klinisch relevant effect is laag. Voor de andere (belangrijke) uitkomstmaten is geen evidence gevonden.

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs is laag. Dit betekent dat we onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaat.

Er is afgewaardeerd vanwege ernstige:

- Risk of Bias: methodologische beperkingen aangezien er geen randomisatie heeft plaatsgevonden in de studie waar dat wel zinvol was geweest (Amer, 2000) en omdat in geen van de drie studies een poging is gedaan tot blinding.
- Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische relevantie

overschrijdt.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun partner)

Voor een paar met subfertiliteit op basis van een azoöspermie is de wens sterk om een genetisch eigen kind te krijgen en derhalve heeft een TESE-behandeling meestal de voorkeur boven een behandeling met donor semen. Het is dan ook van belang om te weten welke TESE-behandeling de meeste kans geeft op het verkrijgen van zaadcellen en of het zin heeft om opnieuw een TESE-behandeling te ondergaan indien er bij de eerste poging geen zaadcellen gevonden zijn of er geen zaadcellen meer beschikbaar zijn voor een het uitvoeren van een ICSI-behandeling na een eerdere succesvolle TESE.

Micro TESE versus conventionele TESE

Er is weinig bruikbare literatuur gevonden om de effectiviteit van microTESE te vergelijken met conventionele TESE bij mannen met NOA

Voor de cruciale uitkomstmaat succesvol sperm retrieval (SSR) zijn de resultaten van drie studies geanalyseerd met daarin 192 patiënten. De bewijskracht voor een klinisch relevant effect is laag. Voor de andere (belangrijke) uitkomstmaten is geen evidence gevonden.

Dient TESE met behulp van een operatiemicroscoop te worden uitgevoerd (microTESE, mTESE) of is een conventioneel TESE voldoende?

In de literatuur is een aantal technieken beschreven voor het chirurgisch verkrijgen van testiculaire zaadcellen, te weten 'Testicular sperm extraction' (TESE conventioneel of microscopisch) en Testicular sperm aspiration (TESA, Schlegel, 1999; Silber, 1999). Het lijkt duidelijk dat TESA inferieur is aan de TESE-technieken, ook als er multiple aspiratiebiopten worden genomen (Jensen, 2022). Het is dus niet aan te bevelen deze techniek te gebruiken.

De vraag of een micro-TESE superieur is aan de conventionele-TESE (cTESE), is in een aantal studies aan bod gekomen (Schlegel, 1999; Amer, 2000; Marconi, 2012).

Schlegel toonde in een niet-gerandomiseerde bij een vrij beperkte groep patiënten (n= 54) , een sperm retrieval rate bij mTESE van 63% vs cTESE 41%. Amer beschreef een grotere groep patiënten (n=200), waarbij eenzijdig een mTESE uitgevoerd werd en aan de andere kant een cTESE. Sperm retrieval rate bij mTESE was 47% vs cTESE 30%. In een serie beschreven door Marconi (2012) (n=65); werden per testis 3 biopten genomen (beide polen en equatoriaal), waarbij afwisselend het equatoriale biopt met of zonder microscoop werd verkregen. Sperm retrieval rate mTESE 60%, cTESE 53,8% en multiple biopten 61,5%. Gecombineerd mTESE met meerdere open biopten had een positieve opbrengst bij 66,2% van patiënten.

Er zijn twee meta-analyses uitgevoerd waarin mTESE werd vergeleken met cTESE (Deruyver, 2013; Corona, 2019). Beide meta-analyses includeerden, naast gerandomiseerde en pseudo-gerandomiseerde studies, ook observationele onderzoeken. De opname van deze laatste twee studietypen vergroot echter het risico op selectiebias aanzienlijk. Opvallend is dat de meta-analyses tot verschillende conclusies komen: Deruyver (2013) rapporteerden een significant voordeel van mTESE ten opzichte van conventionele TESE, terwijl

Corona (2019) geen significant verschil tussen beide technieken vonden. Wanneer in de studie van Corona (2019) uitsluitend de vergelijkende (gerandomiseerde of pseudo-gerandomiseerde) studies worden geanalyseerd, lijkt er echter wel een voordeel voor mTESE te bestaan.

Hoewel er veel aan te merken is op bovenstaande studies, lijken de uitkomsten de suggestie te wekken van een gering gunstiger resultaat bij mTESE. Het nemen van multiple biopten kan worden overwogen, hoewel de evidence daarvoor zeer beperkt is en rekening moet worden gehouden met de nadelige effecten van de aanvullende weefselschade die dan aan de testis wordt toegebracht.

Uit de beperkte gegevens in de literatuur blijkt geen verschil in 'live birth rate' tussen ICSI verricht met zaadcellen verkregen middels micro TESE en conventionele TESE (Almekaty, 2019; Corona, 2019).

Uni of Bilaterale TESE?

Bij NOA patiënten, met een symmetrisch testisvolume en normaal intrascrotaal gepositioneerde testes, is het onzeker of testiculaire sperma-extractie (TESE) unilateraal dan wel bilateraal moet worden uitgevoerd. De beschikbare kennis hierover is zeer beperkt. Uit een studie van Alkandari (2021) blijkt dat bij intra-operatieve analyse van het verkregen weefsel in meer dan 50% van de mannen met NOA een tweede testis moest worden geëxploreerd om zaadcellen te verkrijgen. Bij mannen met ernstige oligozoöpermie bleek bilaterale exploratie nooit noodzakelijk, terwijl dit bij mannen met cryptozoöpermie in 21% van de gevallen wel het geval was. Een recente studie van Utlu (2023) bij een relatief kleine groep patiënten (n=84) vond echter geen verschil in sperm retrieval rate bij uni of bilaterale mTESE. Op basis van deze beperkte gegevens lijkt het verrichten van een bilaterale TESE bij mannen met NOA gerechtvaardigd, mede omdat bij een negatief resultaat het ongewis zal zijn of de contralaterale testis wel zaadcellen zou hebben opgeleverd, resulterend in een herhaalde ingreep.

Wanneer is er een indicatie voor een re-TESE?

De vraag of er een re-TESE verricht moet of kan worden doet zich in twee situaties voor: 1) na eerdere succesvolle zaadcelwinning, wanneer er geen zaadcellen meer in opslag zijn voor een volgende behandelcyclus en 2) wanneer een eerste poging niet succesvol was en de wens bestaat tot nog een nieuwe poging.

1) De gegevens die in de literatuur beschikbaar zijn laten zien dat een tweede mTESE een goede kans op succesvolle zaadcelwinning heeft als de eerste poging succesvol was. (Haimov, 2009; Ghalayini, 2022). Succespercentages variëren tussen de 77% en 95,6% bij patiënten met een NOA.

2) Meerdere studies tonen aan dat zelfs na een niet succesvolle eerste microTESE-poging, er een (beperkte) kans is dat een tweede mTESE wel zaadcellen oplevert. Een recente meta-analyse vond een retrieval rate van 10-21%, waarbij de kans op succes het grootste was bij mannen met het Klinefelter syndroom en hypospermatogenese (Elbardisi, 2024). Belangrijke overwegingen bij de interpretatie van deze studies, zijn dat de meeste patiënten re-microTESE ondergingen na een initiële negatieve uitkomst, vaak in een minder hoog volume kliniek. Daarnaast is het gevaar van publicatie bias groot. In de afwezigheid van betrouwbare wetenschappelijk literatuur op dit gebied, wordt geadviseerd geen tweede TESE uit te voeren bij mannen waarbij in een erkend centrum reeds een TESE lege artis is gedaan. Bij twijfel over de zorgvuldigheid

waarmee te procedure eerder is uitgevoerd, kan een re-TESE worden overwogen. Wederom moet men zich de vraag stellen of een (zeer) beperkte kans op succes bij een tweede operatieve ingreep de weefselschade en een chirurgische ingreep rechtvaardigt. Evenals de kans op een levendgeborene na TESE-ICSI waarbij d.m.v. microTESE slechts zeer lage aantallen zaadcellen zijn gevonden.

Een belangrijke vraag bij de overweging of er een tweede mTESE verricht dient te worden is wanneer deze ingreep dan gepland zou moeten worden. Bij elke operatieve ingreep aan de testikels zal er vanzelfsprekend weefselschade ontstaan met vervolgens een ontstekingsreactie voorafgaande aan verdere genezing van de wond. Met name de ontstekingsreactie kan een negatieve invloed hebben op spermatogenese, dus dient een ingreep uitgesteld te worden tot ruim na die periode. De kans op het vinden van zaadcellen lijkt groter indien de tweede poging >6 mnd na de eerste ingreep wordt uitgevoerd (Ghalayini, 2022). Het is de mening van dit richtlijnpanel dat het verstandig is vóór het verrichten van een tweede TESE in ieder geval echografische beeldvorming van de testes (hematoom/fibrose) en testosteron bepaling uit te voeren. Een andere belangrijke factor voor het bepalen van een mTESE in het licht van de mogelijke risico's met de leeftijd van de partner en de kansen op zwangerschap (zie ook module ART).

Kostenaspecten

Er zijn geen kosten-effectiviteitsstudies bij de werkgroep bekend.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Niet van toepassing.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

De werkgroep voorziet geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Niet van toepassing

Haalbaarheid

De interventies zijn al gangbare behandelingen.

Rationale van aanbeveling-1

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling. Het is niet mogelijk een eenduidig advies te geven op basis van de gegevens uit de literatuur. De beschikbare gegevens lijken enig voordeel ten gunste van microTESE te tonen. Indien de mogelijkheid en expertise aanwezig zijn valt een microTESE te overwegen.

Rationale van aanbeveling-2

Vooraf mannen waar in de eerste TESE-behandeling zaadcellen zijn gevonden, hebben een grote kans op het verkrijgen van zaadcellen bij een re-TESE. Mannen waar in de eerste TESE-behandeling geen zaadcellen zijn verkregen, hebben waarschijnlijk een lage kans op een succesvolle re-TESE. De beschikbare onderzoeken

wijzen op een kans tussen (10-21% kans op het vinden van zaadcellen bij re-microTESE. Het is waarschijnlijk dat de genoemde percentages de realiteit niet reflecteren in verband met een grote kans op publicatie bias en omdat er grote verschillen zijn in de gebruikte chirurgische embryologische/laboratorium technieken.

In Nederland is een unieke situatie waarbij slechts 6 centra die TESEs verrichten jaarlijks sperm retrieval rates en uitkomst van TESE-ICSI met elkaar delen. Bovendien worden urologisch chirurgische en embryologie technieken transparant gedeeld. De werkgroep is van mening dat het systematisch aanbieden van re-micro TESE na initieel negatieve TESE geen zinvolle zorg is. Bovendien ontbreekt bewijs dat re-micro-TESE een reële kans biedt op zwangerschap. Ter overweging kan testis histologie meegewogen worden in de counseling van de patiënt bij wie bij de eerste TESE geen zaadcellen werden gevonden.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor het verrichten van een re-TESE (re-micro TESE bij mannen waarbij de eerste micro TESE geen zaadcellen opleverde).

Rationale van aanbeveling-3

Bij patiënten NOA patiënten met een symmetrisch testisvolume en bdz normaal intrascrotaal gepositioneerde testes, is het onzeker of testiculaire sperma-extractie (TESE) unilateraal dan wel bilateraal moet worden uitgevoerd. De gepubliceerde kennis hierover is zeer beperkt en geeft tegenstrijdige resultaten. Op basis van de beschikbare gegevens en ervaring lijkt het verstandig wel een bilaterale micro TESE te verrichten in deze situatie om de kans op het verkrijgen van zaadcellen te optimaliseren en de wens/noodzaak voor een tweede ingreep na negatieve opbrengst te voorkomen.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor het verrichten van een bilaterale micro TESE.

Onderbouwing

Achtergrond

Since 1995 testicular sperm extraction (TESE) in combination with intracytoplasmic sperm injection (ICSI) has been implemented in the Netherlands. Until early 1996, approximately 90 ICSI procedures using surgically retrieved spermatozoa (either epididymal or testicular sperm) had been performed. However, due to emerging safety concerns, a moratorium was imposed on the use of non-ejaculated (testicular) sperm from 1996 until 2007. In 2007, permission was granted for four centers to resume TESE procedures. Based on research evidence supporting the safety and efficacy of the technique, the moratorium was permanently lifted in 2017. Currently, six centers across the Netherlands perform (micro)-TESE and ICSI-TESE. These centers are organized in a Special Interest Group (SIG Andrology) that meets bi-annually to evaluate and openly scrutinizes treatment results and adverse events in order to optimize care for couples affected with NOA.

The most recent multidisciplinary guideline on male subfertility dates back to 2010, while the most recent urological guideline on obstructive azoospermia was published in 2019. Over the past 13 years, significant advancement have been made in understanding the implications associated between male infertility, overall health and life expectancy. In parallel, numerous genetic mutations and other abnormalities have been

identified that not only influence the patient's phenotype but might also predict treatment outcome. It is essential to integrate this emerging knowledge to improve counseling, management and treatment of the affected couples.

Additionally, there has been growing expertise regarding techniques used for surgical sperm retrieval (SSR). These developments should be incorporated into updated guidelines. Consequently, literature from 2010 onward have been reviewed.

Key challenges remain in optimizing retrieval techniques used, balancing the highest likelihood of obtaining viable sperm with the lowest risk of patient harm and ensuring cost-effectiveness. Likewise, a potential pitfall in the assessment of male infertility is the excessive focus on the search for sperm cells, often at the expense of a comprehensive evaluation of the patient's overall health. Conversely, we must also avoid the routine overuse of expensive diagnostic analyses.

When a male factor is identified as the cause of infertility, azoospermia is observed in approximately 10–15% of cases. Azoospermia is diagnosed when no sperm cells are found in the ejaculate on at least two separate semen analysis. Non-obstructive azoospermia (NOA) is characterized by severely impaired spermatogenesis, wherein no sperm cells are present in the ejaculate despite an intact reproductive tract. As the diagnostic and treatment approach differ significantly between obstructive and non-obstructive azoospermia, accurate differentiation is crucial. A thorough medical history, physical examination, and additional laboratory testing are indispensable in this process.

This section of the guideline outlines the clinical management of NOA, as well as the available treatment options and associated techniques. Specifically, the sperm retrieval rates of the different TESE techniques and the potential value of a repeat TESE are discussed.

Conclusies / Summary of Findings

Summary of Findings

MicroTESE compared with conventional TESE for non-obstructive azoospermia (NOA)

Population: Patients with NOA

Intervention: microTESE

Comparator: conventional TESE

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		Conventional TESE	MicroTESE		

Sperm retrieval rate (critical)	Mean difference (95% CI) (paired proportions) 17 (4 to 30)% 6 (-10 to 22)% 22 (7 to 37)% (192 participants in 3 studies)	30 (22 to 40)%	47 (38 to 57)%	Low Due to serious risk of bias, due to serious imprecision ¹	MicroTESE may result in better sperm retrieval when compared to conventional TESE in patients with non-obstructive azoospermia (NOA) <i>(Amer, 2000; Marconi, 2012; Schlegel, 1999)</i>
		54 (42 to 65)%	60 (48 to 71)%		
		Difference: 170 / 60 / 220 more per 1000 (95% CIs ranging from 100 less to 370 more)			
Miscarriage (important)	-			No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of microTESE when compared with conventional TESE in patients with NOA
Ongoing pregnancy (important)	-			No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of microTESE when compared with conventional TESE in patients with NOA
Testosterone level (important)	-			No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of microTESE when compared with conventional TESE in patients with NOA

¹ Risk of bias: serious. Due to lack of proper randomization, lack of blinding

Imprecision: serious. Wide confidence intervals, overlap with the minimal clinically important difference

Samenvatting literatuur

Description of studies

Important study characteristics and results are summarized in Table 1. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table (under the tab 'Evidence tabellen'). In Table 1 only information is reported

about participants who had undergone both interventions. Although not randomized, the comparisons were within persons. In the study by Amer (2000) 16 men were excluded because of non-identical histopathology in the left and right testis. This exclusions might be controversial as sampling differences is a common phenomenon but not necessarily indicates a difference in spermatogenesis between both testis. MicroTESE was performed on one testicle, and conventional TESE on the other. How the decision was made which intervention was performed on which testicle was not reported.

Marconi (2012) included men with NOA and low testicular volume (<8 ml) and high serum FSH (>12.4IU/l). Both techniques were performed bilaterally.

Schlegel (1999) included 49 men with NOA; 22 cases underwent conventional TESE only and are excluded, 27 other cases underwent both microTESE and c-TESE around the area of the microdissection.

Table 1. Characteristics of included studies retrieved from excluded systematic reviews published after 2010

Study	Participants	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
Amer, 2000	N at baseline Intervention and Control:100 Age (mean, SD) Intervention and Control: 33.5 ± 4.4 years FSH 15 ± 9.9 mIU/ml	Intervention: microdissection TESE on one side Control: conventional TESE on the other side	Not relevant for this outcome	Sperm retrieval rate	Two hospitals in Cairo, Egypt No report of possible Conflicts of Interest	Some concerns since it was not clear how the decision was made which intervention was performed on which testicle

Marconi, 2012	N at baseline Intervention and Control: 65 Age (median, min, max) Intervention and Control: 38 (25, 58) years	Intervention: microsurgical TESE bilaterally Control: trifocal TESE bilaterally	Not relevant for this outcome	Sperm retrieval success rate	University hospital Giessen and Marburg, Germany No Conflicts of Interest	Low
Schlegel, 1999	N at baseline Intervention and Control: 27 Age (mean, SD) Intervention and Control: not reported	Intervention: microdissection TESE Control: standard TESE	Not relevant for this outcome	Sperm retrieval rate	New York Presbyterian Hospital-Cornell University Medical College, New York, USA No report of possible Conflicts of Interest	Low

**For further details, see risk of bias table in the appendix*

Results

Sperm retrieval rate (critical)

Amer, 2000 reported higher SRR by microTESE (47/100; 47%) compared to conventional TESE (30/100; 30%). Marconi, 2012 did not report raw data, only percentages, 60.0% for microTESE (calculated as 39/65), 53.8% for unifocal macroTESE (calculated as 35/65), and 61.5% for trifocal macroTESE (calculated as 40/65). Schlegel (1999) reported a SRR of 17/27 (63%) for microTESE and 11/27 (41%) for conventional TESE. Because of the differences between studies no attempt was made to pool the results in a meta-analysis.

The outcome measures miscarriage, ongoing pregnancy, and testosterone level (important) were not reported in the included studies.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

Sub-question 1: What are the outcomes of a conventional- versus a micro-TESE (subgroup analysis: single versus double-sided TESE)?

PICO 1

P:	Men with non-obstructive azoospermia
I:	Micro TESE
C:	Conventional TESE
O:	Sperm retrieval, miscarriage, ongoing pregnancy, testosterone level

Sub-question 2: What are the effects of a repeat TESE (re-TESE) after a negative sperm retrieval rate at first TESE ?

PICO 2

P:	Men with non-obstructive azoospermia with failed first TESE
I:	re-TESE
C:	No comparison
O:	Sperm retrieval, ongoing pregnancy, testosterone level

Relevant outcome measures

The guideline development group considered sperm retrieval as a critical outcome measure for decision making, and miscarriage, ongoing pregnancy, and testosterone level as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined relative risk (RR) <0.8 or >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference for dichotomous outcomes and 0.5 SD for continuous outcomes.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched using relevant search terms from 2010 until the 26th of February, 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1073 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population as defined in the PICO.
- The intervention as defined in the PICO.
- Research type: systematic review, randomized controlled trials or observational studies comparing micro-TESE (m-TESE) and conventional TESE (cTESE) or comparing TESE and repeat TESE (re-TESE) **within persons**.
- Articles written in English or Dutch.

Eleven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, ten studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), two studies were retrieved from two excluded systematic reviews, and ultimately three studies were included, all three concerning PICO 1. For PICO 2 no relevant studies were identified.

Results

Three studies were included in the analysis of the literature. The assessment of the risk of bias is summarized

in the risk of bias table.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Alkandari MH, Bouhadana D, Zini A. Is a contralateral testicular exploration required at microdissection testicular sperm extraction for men with nonobstructive azoospermia, cryptozoospermia or severe oligozoospermia? *Andrologia.* 2021 Dec;53(11):e14208. doi: 10.1111/and.14208. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34352113.
- Almekaty K, Abomelha S, Thum Y, Nicopoullou J, Bracewell-Milnes T, Yap T, Minhas S. Reporting on longitudinal live birth rates and cumulative delivery rates are more realistic outcome measures than sperm retrieval rates in couples undergoing mTESE-ICSI. *Hum Fertil (Camb).* 2019 Jun;22(2):139-144. doi: 10.1080/14647273.2018.1472396. Epub 2018 May 10. PMID: 29745280.
- Andrade DL, Viana MC, Esteves SC. Differential Diagnosis of Azoospermia in Men with Infertility. *J Clin Med.* 2021 Jul 16;10(14):3144. doi: 10.3390/jcm10143144. PMID: 34300309; PMCID: PMC8304267.
- Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod.* 2000 Mar;15(3):653-6. doi: 10.1093/humrep/15.3.653. PMID: 10686214.
- Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol.* 2012 Aug;62(2):324-32. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.048. Epub 2012 May 3. PMID: 22591628.
- Shin J, Jeon GW. Comparison of diagnostic and treatment guidelines for undescended testis. *Clin Exp Pediatr.* 2020 Nov;63(11):415-421.
- Boeri L, Capogrosso P, Salonia A. Gonadotropin Treatment for the Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Curr Pharm Des.* 2021;27(24):2775-2783. doi: 10.2174/1381612826666200523175806. PMID: 32445446.
- Chen X, Zhang X, Jiang T, Xu W. Klinefelter syndrome: etiology and clinical considerations in male infertility†. *Biol Reprod.* 2024 Sep 14;111(3):516-528. doi: 10.1093/biolre/ioae076. PMID: 38785325.
- Choy JT, Eisenberg ML. Male infertility as a window to health. *Fertil Steril.* 2018 Oct;110(5):810-814. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.015. PMID: 30316415.
- Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelman-Smit M, Dohle G, Fusco F, Kadioglou A, Kliesch S, Kopa Z, Krausz C, Pelliccione F, Pizzocaro A, Rassweiler J, Verze P, Vignozzi L, Weidner W, Maggi M, Sofikitis N. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019 Nov 5;25(6):733-757. doi: 10.1093/humupd/dmz028. PMID: 31665451.
- Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology.* 2014 Jan;2(1):20-4. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00148.x. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24193894.
- Elbardisi H, Bakircioglu E, Liu W, Katz D. Second chance in fertility: a comprehensive narrative review of redo micro-TESE outcomes after initial failure. *Asian J Androl.* 2024 Jul 19. doi: 10.4103/aja202446. Epub ahead of print. PMID: 39028625.
- Ghalayini IF, Alazab R, Halalshah O, Al-Mohtaseb AH, Al-Ghazo MA. Repeated microdissection testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia: Outcome and predictive factors. *Arab J Urol.* 2022 Jan 24;20(3):137-143. doi: 10.1080/2090598X.2022.2028066. PMID: 35935909; PMCID: PMC9354641.
- 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 Sep-Oct;25(5):819-23. doi: 10.1002/j.1939-4640.2004.tb02860.x. PMID: 15292115.
- Haimov-Kochman R, Lossos F, Nefesh I, Zentner BS, Moz Y, Prus D, Bdolah Y, Hurwitz A. The value of repeat testicular sperm

- retrieval in azoospermic men. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91(4 Suppl):1401-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.066. Epub 2008 Aug 3. PMID: 18675962.
- Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol*. 1989 Jul;142(1):62-5. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38662-7. PMID: 2499695.
- Jensen CFS, Ohi DA, Fode M, Jørgensen N, Giwercman A, Bruun NH, Elenkov A, Klajnbard A, Andersen CY, Aksglaede L, Grøndahl ML, Bekker MC, Sønksen J. Microdissection Testicular Sperm Extraction Versus Multiple Needle-pass Percutaneous Testicular Sperm Aspiration in Men with Nonobstructive Azoospermia: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol*. 2022 Oct;82(4):377-384. doi: 10.1016/j.eururo.2022.04.030. Epub 2022 May 20. PMID: 35599183.
- Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C; European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol*. 2012 Aug;62(2):324-32. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.048. Epub 2012 May 3. PMID: 22591628.
- Kailash Y, Raheem AA, Homa ST. How Successful Is Surgical Sperm Retrieval in Klinefelter Syndrome? *Front Reprod Health*. 2021 Feb 18;3:636629. doi: 10.3389/frph.2021.636629. PMID: 36303963; PMCID: PMC9580639.
- Lee PA. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *Urology*. 2005 Aug;66(2):427-31. doi: 10.1016/j.urology.2005.01.017. PMID: 16098371.
- Lilford R, Jones AM, Bishop DT, Thornton J, Mueller R. Case-control study of whether subfertility in men is familial. *BMJ*. 1994 Sep 3;309(6954):570-3. doi: 10.1136/bmj.309.6954.570. PMID: 8086942; PMCID: PMC2541440.
- Marconi M, Keudel A, Diemer T, Bergmann M, Steger K, Schuppe HC, Weidner W. Combined trifocal and microsurgical testicular sperm extraction is the best technique for testicular sperm retrieval in "low-chance" nonobstructive azoospermia. *Eur Urol*. 2012 Oct;62(4):713-9. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.004. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22521095.
- Muncey W, Dutta R, Terlecki RP, Woo LL, Scarberry K. Fertility potential in adult men treated for uncorrected bilateral cryptorchidism: A systematic literature review and analysis of case reports. *Andrology*. 2021 May;9(3):781-791. doi: 10.1111/andr.12964. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33354918.
- van Os J, Smit DL, Bond P, de Ronde W. Prolonged post-androgen abuse hypogonadism: potential mechanisms and a proposed standardized diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Jul 3;16:1621558. doi: 10.3389/fendo.2025.1621558. PMID: 40678315; PMCID: PMC12267013.
- Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*. 1999 Jan;14(1):131-5. doi: 10.1093/humrep/14.1.131. PMID: 10374109.
- Silber, S. J., & Nagy, Z. P. (1999). "Success of percutaneous testicular sperm aspiration in men with non-obstructive azoospermia." *Human Reproduction*, 14(1), 131-135.
- Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res*. 2003;60 Suppl 3:49. doi: 10.1159/000074499. PMID: 14671395.
- Sudhakar DVS, Shah R, Gajbhiye RK. Genetics of Male Infertility - Present and Future: A Narrative Review. *J Hum Reprod Sci*. 2021 Jul-Sep;14(3):217-227. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_115_21. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34759610; PMCID: PMC8527069.
- Tempest HG, Ko E, Chan P, Robaire B, Rademaker A, Martin RH. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Reprod*. 2008 Feb;23(2):251-8. doi: 10.1093/humrep/dem389. Epub 2007 Dec 14. PMID: 18083744.
- Utlu A, Ozkaya F, Aksakalli T, Cinslioglu AE, Demirdogen SO, Altay MS, Karabulut I, Ozbey I, Guclu Utlu S. Comparison of unilateral and bilateral microdissection testicular sperm extraction (MD-TESE) in patients with non-obstructive azoospermia: a prospective study. *Int Urol Nephrol*. 2023 Sep;55(9):2177-2182. doi: 10.1007/s11255-023-03668-0. Epub 2023 Jun 18. PMID: 37330932.
- Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L, Hadziselimovic F. Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res*. 2001;55(1):18-20. doi: 10.1159/000049958. PMID: 11423737.
- Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, Raivio T, Pitteloud N. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev*. 2019 Apr 1;40(2):669-710. doi: 10.1210/er.2018-00116. PMID: 30698671.

Seksuele dysfunctie

Uitgangsvraag

Welke diagnostiek en behandeling kunnen gegeven worden bij seksuele problematiek?

Deze module bevat de volgende deelvragen:

- a. Welke diagnostiek en adviezen kunnen gegeven worden aan mannen met een erectiele dysfunctie?
- b. Welke diagnostiek en adviezen kunnen gegeven worden aan mannen met een ejaculatiestoornis?
- c. Welke behandeling kunnen we bieden bij patiënten met een dwarslaesie en erectiele of ejaculatiestoornis?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Verricht een seksuologische anamnese bij erectiele dysfunctie om zicht te krijgen op veroorzakende en instandhoudende factoren.

Do onderzoek naar co-morbiditeit als er aanwijzingen zijn voor organische factoren voor erectiele dysfunctie.

Meet ochtend testosteron (voor 10:00 uur).

Overweeg semencryopreservatie bij patiënten met erectiele dysfunctie of ejaculatie stoornis voor het geval ze niet kunnen produceren op de dag van een geplande fertiliteitsbehandeling. Overweeg peniele vibratie stimulatie.

Bespreek de mogelijkheid van verwijzing naar een seksuoloog NVVS of een consulent seksuele gezondheid NVVS.

Aanbeveling-2

Overweeg medicamenteuze behandeling bij retrograde ejaculatie die niet iatrogeen of medicamenteus is.

Verzamel bij niet medicamenteus te behandelen retrograde ejaculatie zaadcellen voor fertiliteitsbehandelingen uit postorgastisch urine of medium dat voorafgaand aan orgasme-gevoel in de blaas wordt achtergelaten door middel van katheterisatie.

Gebruik gecryopreserveerde chirurgische verkregen zaadcellen (PESA, MESA, TESE) indien er sprake is van anejaculatie, niet medicamenteus te behandelen retrograde ejaculatie of onvoldoende zaadcelkwaliteit bij postorgastische zaadwinning uit de blaas is.

Bij mannen met een dwarslaesie kan semen verkregen worden door peniele vibratie stimulatie, elektro-ejaculatie of door cryopreservatie van chirurgisch verkregen semen (TESE, MESA, PESA).

Behandel premature ejaculaties door een seksuoloog of medicamenteus met lokale middelen met lidocaïne of behandeling middels een serotonineheropnameremmer (SSRI).

Aanbeveling-3

Ten aanzien van erectie:

Verwijs naar een uroloog-androloog, die ervaring heeft met dwarslaesie patiënten.

Ten aanzien van ejaculatie:

- Vries geen zaadcellen in tijdens de acute spinale shockfase.
- Tracht antegrade ejaculatie tot stand te brengen middels peniele vibratie stimulatie of electro-ejaculatie.

Overweeg semencryopreservatie voor het geval de man niet kan produceren op de dag van een geplande fertiliteitsbehandeling en bij mannen met recidiverende uro-genitale infecties waardoor de spermatogenese in de loop der jaren achteruit zou kunnen gaan.

Overwegingen

Erectiele dysfunctie

Achtergrond

Ongeacht de oorzaak is er een grote kans dat een erectiele dysfunctie effect heeft op de relatie en het psychosociale welzijn van beide partners. Aandacht voor deze aspecten is van belang vanaf de start van de consultatie. Indien aanwezig is het aanbevolen om het paar te wijzen op de hiervoor beschikbare hulp, binnen of buiten de eigen kliniek.

Seksuele dysfunctie bij de man wordt in het geval van subfertiliteit meestal gepresenteerd in de vorm van erectiele dysfunctie. Erectiele dysfunctie wordt gedefinieerd als de aanhoudende onmogelijkheid tot het krijgen of behouden van een erectie van voldoende kwaliteit om bevredigende seksuele gemeenschap te hebben.

Bij een erectiele dysfunctie spelen somatische en psychosociale factoren een rol. Bij een erectiele dysfunctie in het kader van subfertiliteit staan de psychologische factoren meestal op de voorgrond. De bloedvaten en zenuwen zijn aanwezig en werken, alleen niet op het gewenste moment: tijdens seksuele gemeenschap gericht op conceptie. Dan blijft de erectie uit of verdwijnt kort na penetratie. Het besef dat het daardoor niet mogelijk is op natuurlijke wijze zwanger te worden versterkt de erectiele dysfunctie. Daarnaast is het gepland vrijen (vlak voor de eisprong) een factor die de zin in seks, de opwinding en het functioneren kan verminderen. Het is belangrijk om ook de seksuele functie van de vrouwelijke partner in beeld te brengen. Voor een geslaagde penetratie zijn beide partners aan zet. Indien er sprake is van somatische afwijkingen die een erectie onmogelijk maken dan zal die in alle situaties (en ook bij soloseks) optreden. Indien er sprake is van een primair somatische oorzaak voor de dysfunctie is er een verhoogde kans op andere factoren of aandoeningen zoals roken, diabetes, depressie, hypertensie en hart- en vaatziekten. De prevalentie van erectiele dysfunctie neemt toe met de leeftijd, waarbij op hoge leeftijd de somatische aspecten vaker en een grotere rol spelen.

Diagnostiek

Anamnese:

- Evaluatie van de seksuologische activiteiten. Deze vragen worden aan beide partners gesteld. Voorbeelden van vragen kunnen zijn: Hoe is het met de zin in seks, met de opwinding en zijn deze veranderd sinds het starten van de poging om zwanger te worden? Zijn ze buiten de verplichte momenten om ook nog seksueel actief? Is er sprake van pijn tijdens of na de penetratie? Spreken ze met elkaar over hoe het vrien gaat en over hun gedachten omtrent de samenhang met op natuurlijke wijze zwanger kunnen worden? Hoe verliep de seksuele ontwikkeling, was er altijd de vrijheid om eigen keuzes te maken? Als er problemen met de seksuele functies zijn, wanneer zijn die ontstaan en wat is de aard ervan.
- Evaluatie van de seksuele functie bij de man. Zijn er spontane erecties (nacht of ochtend), hoe is de erectie bij masturbatie, hoe was de erectie bij eerdere partners? Hoe was de erectie voordat er sprake was van een kinderwens? Als er sprake is van erectiele dysfunctie: is die er altijd of situationeel. Indien situationeel wanneer treedt het op?
- Evaluatie van de seksuele functie bij de vrouw. Is er sprake van een lichamelijke opwindingsreactie: vochtig worden, ontspannen spieren rondom vagina? Is er sprake van pijn rondom de penetratie en het klaarkomen? Wat is de reactie als er pijn is: stoppen of doorgaan?
- Evaluatie van de bekkenbodemp functie: zijn er problemen met mictie en defecatie of is er aanhoudende bekkenpijn?
- Evaluatie van co-morbiditeiten zoals diabetes, hypertensie, hart- en vaatziekten, penis- prostaat- of wervelkolomchirurgie, (gedeeltelijke) dwarslaesie.
- Familie-voorgeschiedenis ten aanzien van hart- en vaatziekten.
- Intoxicaties zoals roken en drugs.
- Medicatiegebruik zoals bètablokkers, hydrochloorthiazide, antihypertensiva, exogeen testosterongebruik, PDE5i inhibitors (fosfodi-esterase-5-remmers), en gebruik van intracaverneuze injecties (zoals Androskat).
- Zie ook module Anamnese.

Lichamelijk onderzoek:

- Bloeddruk meten.
- Body Mass Index (BMI) berekenen.
- Onderzoek naar tekenen van testosteron tekort zoals beperkte baardgroei, kleine testis en weinig spieropbouw.
- Onderzoek van de penis: aanwezigheid van palpabele afwijkingen, nauwe voorhuid.
- Zie ook module Lichamelijk onderzoek.

Aanvullend laboratoriumonderzoek:

- Ochtend meting van testosteron (voor 10.00 uur), zie ook module Endocrinologische diagnostiek. Op indicatie kan glucose, HbA1c en een lipidenprofiel bepaald worden.
- Indien er sprake is van hormonale afwijkingen is het advies om patiënt door te verwijzen naar een uroloog/androloog.

Behandeling

De behandeling van seksuologische zorgvragen in het kader van de fertiliteitsbehandeling, is gericht op het (her)winnen van een positieve benadering van de seksuele activiteiten. Plezier in seks is een voorwaarde voor goede seks en daarmee voor een goede erectiele functie. Als er seksuologische zorgvragen zijn wordt aanbevolen de mogelijkheid te benoemen van hulp middels een verwijzing naar een seksuoloog NWS.

De verdere evaluatie en behandeling van erectiele dysfunctie wordt verricht door een zorgverlener met expertise op dit gebied en bij voorkeur ook expertise op gebied van subfertiliteit.

Vroege identificatie en behandeling is belangrijk, vooral bij mannen die op de dag van de ovum pick-up het semen niet kunnen produceren en bij mannen die niet willen masturberen. Patiënten met erectie of ejaculatie problemen kunnen counseling ontvangen over cryopreservatie voor het geval ze niet kunnen produceren op de dag van een geplande fertiliteitsbehandeling. Tevens kan thuisproductie van het semen een optie zijn, mits de reistijd (binnen 1 uur) dit toestaat. Het aanbieden van deze opties helpt om de druk op het 'op commando' produceren te verminderen.

Als er somatische factoren aanwezig zijn dan verdienen die uiteraard ook vanaf het begin de aandacht. Een shared-decision-making model kan gebruikt worden om een zorgpad samen te stellen. Dit zorgpad kan bestaan uit leefstijl aanpassingen en medicatie aanpassingen, waarbij medicatie die erectiele dysfunctie verergert vervangen wordt. Daarnaast kan worden overwogen om een PDE5-remmer te geven, na zorgvuldige lichamelijke en psychologische counseling door een hulpverlener die ervaring heeft met het voorschrijven van deze middelen, zoals een uroloog-androloog.

Leefstijl aanpassingen zoals gewichtsverlies, een gezond dieet en beweging kunnen erectiele dysfunctie verminderen. Er moet voldoende follow-up zijn door de huisarts of een andere deskundig specialist.

Erectiele dysfunctie behandeling bij dwarslaesie

Patiënten met een dwarslaesie vormen een specifieke populatie van patiënten met erectiele dysfunctie. Bij een normale fysiologische functie zorgt de S2-4 zenuwwortel voor de erectiele functie. Een complete dwarslaesie boven Th11 kan resulteren in reflex erecties in de afwezigheid van psychogene erecties. Mannen met schade aan de sacrale zenuwen kunnen psychogene erecties hebben zonder reflexerecties. De behandeling van de erectiele dysfunctie bij deze populatie wordt gedaan door een uroloog, die ervaring heeft met dwarslaesie patiënten. Starten met een PDE5-remmer is de eerstelijnsbehandeling voor mannen met een dwarslaesie. Andere opties zijn: intracaverneuze injecties en de vacuümpomp. In bijzondere gevallen kan de implantatie van een erectie-prothese worden overwogen. Als er seksuologische zorgvragen zijn wordt aanbevolen de mogelijkheid te benoemen van hulp middels een verwijzing naar een seksuoloog NWS.

Ejaculatiestoornis

Ejaculatiestoornissen kunnen een grote impact hebben op de vruchtbaarheid als er geen antegrade ejaculatie plaatsvindt of als intravaginale ejaculatie niet lukt.

- *Anorgasmie*: van anorgasmie spreken we als het een man niet lukt om klaar te komen. Een orgasme bereiken en een zaadlozing krijgen hangen met elkaar samen maar zijn niet hetzelfde. Ejaculatie is een

reflex die gestuurd wordt vanuit het ruggenmerg en in twee delen plaatsvindt. Het 'voorladen', waarbij het zaadvocht richting urethra wordt gebracht en de blaashals zich sluit. Daarna het 'schieten' wat door de bekkenbodemspieren wordt gedaan. Het orgasme is een door het brein gemaakt gevoel op basis van deze processen. Bij een erectiele dysfunctie en bij veel druk op het klaarkomen hebben mannen vaak moeite om een orgasme te bereiken of duurt het heel lang voor dat het lukt: vertraagd orgasme.

- *Anejaculatie*: afwezigheid van antegrade ejaculatie via de plasbuis tijdens orgasme. Oorzaken: het niet kunnen klaarkomen of een ejaculatie de blaas in (retrograde ejaculatie). In het laatste geval beleven mannen een 'droog orgasme'. Retrograde ejaculaties kunnen secundair zijn aan medicatiegebruik dat zorgt voor het niet goed sluiten van de blaashals (bijvoorbeeld een alfablokker) of door operaties van de prostaat of blaashals. Een andere oorzaak is neuropathie die de sluiting van de blaashals beïnvloedt, waarvan diabetes mellitus een voorbeeld is. Medicatie die retrograde ejaculatie kan verhelpen zijn alfa-agonisten (bijvoorbeeld ephedrine, pseudoephedrine en phenylpropanolamine) en tricyclische antidepressiva (bijvoorbeeld imipramine). Wanneer medicamenteuze behandeling onvoldoende helpt of niet gewenst is, kan sperma verzameld worden door na het orgasme urine op te vangen en deze te gebruiken voor verdere fertiliteitsbehandelingen (intra-uteriene inseminatie (IUI), in-vitro fertilisatie (IVF) of intra cytoplasmatische sperma injectie (ICSI)).

Bij het verkrijgen van zaadcellen uit post-orgasme urine kan eventueel de urine gealkaliniseerd worden vooraf.

- Geen alkalisering: Uitplassen, masturberen en daarna urineren in alkaliserend medium
- Wel alkaliseren: Alkaliseren van de urine middels natriumbicarbonaat voor het ejaculeren. Na masturberen uitplassen. Het volume moet minimaal 500cc zijn.
- Ook kan er gekozen worden om voorafgaand aan de ejaculatie de blaas te legen middels een katheter en daarna een gebufferd medium achter te laten in de blaas. Na masturberen kan dit uitgeplast worden als er sprake is van residu loze mictie of middels een katheter verwijderd worden.

Indien het verkrijgen van een ejaculatie niet lukt kan cryopreservatie van chirurgisch verkregen zaadcellen verricht worden na uitvoeren van een PESA/MESA (Percutane Epididymale Sperma Aspiratie/ Microscopische Epididymale Sperma Aspiratie) of TESE (TEsticulaire Sperma Extractie). Deze zaadcellen kunnen gebruikt worden voor ICSI.

- *Premature ejaculatie (PE)*: bij premature ejaculatie zien we een trias van: korte duur tot ejaculatie, geen controle hebben over het uitstellen en persoonlijke stress als gevolg van deze aandoening. Hoewel er geen harde definitie is, wordt het gekenmerkt door ejaculatie binnen een minuut na vaginale penetratie. We onderscheiden drie verschillende vormen: levenslang, verkregen en variabel. Bij patiënten met levenslange PE spelen centrale en perifere somatische factoren vaak een hoofdrol. Bij een verkregen PE spelen met name de psychologische factoren (angst, schaamte) een rol. Premature ejaculatie kan een belemmering vormen voor intravaginale ejaculatie en daarmee voor conceptie. Daarnaast is het vaak een belemmering in het hebben van fijne seks.

Behandeling: Lokale behandeling met lidocaïne-zalf op de glanspenis tien minuten onder condoom en voorafgaand aan penetratie afvegen. Centrale behandeling kan middels een serotonineheropnameremmer

(SSRI). Ook hier is het goed een verwijzing naar een seksuoloog NVVS te bespreken als onderdeel van de totale aanpak. Indien ejaculaties plaatsvinden voor vaginale penetratie, kan zelfinseminatie overwogen worden.

- *Ejaculatiestoornissen behandeling bij een dwarslaesie*: Mannen met een dwarslaesie kunnen zich presenteren met anejaculatie als gevolg van anorgasmie of retrograde ejaculatie. Peniele vibratie stimulatie kan gebruikt worden voor het bereiken van een orgasme en verkrijgen van ejaculaat. Dit is een minimaal invasieve methode voor het verkrijgen van zaadcellen voor IUI, IVF of ICSI. Wanneer dit niet succesvol is kan elektro-ejaculatie verricht worden³. Bij electro-ejaculatie wordt door stimulatie van de zenuwen, de gladde spiercellen van de bekkenbodem, de prostaat en de zaadblaasjes via het rectum een ejaculatie opgewekt. Indien het verkrijgen van een ejaculatie niet lukt, kan cryopreservatie van chirurgisch verkregen zaadcellen verricht worden na uitvoeren van een PESA/MESA of TESE. Welke optie uiteindelijk wordt aangeboden aan de patiënt, is ook afhankelijk van de beschikbaarheid in het behandelend centrum.

Is het raadzaam bij mensen met dwarslaesie om in de acute fase zaadcellen in te vriezen?

Direct na de laesie zijn er geen of weinig spermatozoa in door electro-ejaculatie opgewekt ejaculaat (Mallidis, 1994). Na de spinale shockfase verbetert de kwaliteit van het semen naar een niveau dat past bij een chronische dwarslaesie. Invriezen van zaadcellen in de spinale fase is niet zinnig omdat deze zaadcellen na invriezen en ontdooien (grotendeels) onbruikbaar zullen zijn geworden.

Advies is om zaadcellen te verkrijgen op het moment dat de kindervens actueel is. Hiervoor zijn verschillende mogelijkheden (zie boven).

Cryopreservatie, na de spinale fase, kan echter een overweging zijn bij mannen met recidiverende urogenitale infecties waardoor de spermatogenese in de loop der jaren achteruit zou kunnen gaan.

Kwaliteit van bewijs

Er is geen systematische literatuurstudie verricht omdat de werkgroep van mening is dat deze vraag zich hiermee niet goed laat beantwoorden. De tekst is opgesteld op basis van expert opinion, in overeenstemming met alle leden van deze werkgroep.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun partner)

Wees je ervan bewust dat patiënten vaak niet gewend zijn om hun seksuele functies en activiteiten met iemand anders te bespreken. Wees je ook bewust dat de druk om te presteren tijdens seks, gericht op bevruchting, kan leiden tot stress en angst, wat de kwaliteit van intimiteit, de relatie en het vertrouwen in het lichaam zal verminderen. Emoties worden in een eerste gesprek zeker niet altijd getoond.

Relatietherapie of individuele begeleiding door een seksuoloog NVVS kunnen helpen bij het reguleren en uitspreken van de emotionele en psychosociale gevolgen van onvruchtbaarheid. Steungroepen kunnen hierin ook troost, advies en herkenning bieden. Verwijs patiënten voor meer informatie naar www.seksualiteit.nl, <https://www.freya.nl/kinderwens/mannen/> of [Vruchtbaarheid - Sick And Sex](#).

Kostenaspecten

Het uitgangspunt is om klachten en gevolgen van seksuele dysfunctie te behandelen met een oplossing die zo min mogelijk invasief (en daardoor minder duur) zal zijn.

De behandeling van een erectiele dysfunctie wordt verricht door een zorgverlener met expertise op dit gebied, bijvoorbeeld een uroloog/androloog, eventueel in combinatie met een seksuoloog NVVS of een consulent seksuele gezondheid NVVS. Indien spontane conceptie hierdoor mogelijk is, zullen verdere kosten van een vruchtbaarheidsbehandeling bespaard kunnen blijven.

Het niet kunnen produceren van semen op het moment van een geplande vruchtbaarheidsbehandeling kan leiden tot extra of onnodige kosten waarbij de behandeling tevens suboptimaal verloopt, zoals het moeten invriezen van eicellen. Indien het produceren van semen toch mogelijk is door behandeling of als er cryosemen als back-up is, kan een geplande behandeling toch doorgang vinden.

Indien er aanwijzingen zijn voor een organische oorzaak van erectiele dysfunctie (co-morbiditeit) welke in een vroeg stadium ontdekt wordt en hierdoor sneller behandeld kan worden, zal op de lange termijn kosten bespaard kunnen worden.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Het behandelen van seksuele dysfunctie kan leiden tot afname van gezondheidsongelijkheid, doordat mannen de mogelijkheid krijgen tot het verwezenlijken van hun kinderwens op een natuurlijke wijze, met eigen genetisch materiaal.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

De behandeling van seksuele dysfunctie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Het uitgangspunt is om klachten en gevolgen van seksuele dysfunctie te behandelen met een oplossing die zo min mogelijk invasief (en daardoor minder belastend voor het milieu en het zorgsysteem) zal zijn.

Haalbaarheid

De behandeling van seksuele dysfunctie lijkt haalbaar. De overwegingen en aanbevelingen vanuit deze richtlijn zijn over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het is belangrijk om een oriënterende seksuologische anamnese af te nemen, gevolgd door lichamelijk en aanvullend onderzoek. Het uitgangspunt is om klachten en gevolgen van seksuele dysfunctie te behandelen met een oplossing die zo min mogelijk invasief zal zijn. Geadviseerd wordt om ook de behandeloptie door een seksuoloog NVVS met de patiënt te bespreken.

Welke diagnostiek en adviezen kunnen gegeven worden aan mannen met een erectiele dysfunctie?

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor het afwegen van verschillende opties met betrekking tot diagnostiek en adviezen.

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Welke diagnostiek en adviezen kunnen gegeven worden aan mannen met een ejaculatiestoornis?

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling.

Rationale van aanbeveling-3: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Welke behandeling kunnen we bieden bij patiënten met een dwarslaesie en erectiele dysfunctie of ejaculatiestoornis?

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling.

Onderbouwing**Achtergrond**

Subfertility can cause sexual problems in both men and women, with a high prevalence of sexual dysfunction observed. Sexual dysfunction in men may include erectile dysfunction or issues with ejaculation. It is common among men of reproductive age and occurs significantly more often in men with subfertility (48–58%) (Starc, 2019). The condition may be further exacerbated by the stress of trying to conceive or receiving a subfertility diagnosis.

A specific group that will be discussed separately consists of patients with spinal cord injury.

Improved recognition of sexual dysfunction can enable appropriate diagnostic evaluation and treatment.

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht omdat de werkgroep van mening is dat deze vraag zich hiermee niet goed laat beantwoorden. Er worden hier handvatten gegeven voor de diagnostiek en behandeling van mannen met seksuele problematiek. Deze zijn gebaseerd op expert opinion, in overeenstemming met alle leden van deze werkgroep.

Seksuele dysfunctie in combinatie met fertiliteitsproblematiek worden vaak gesignaleerd door de behandelend gynaecoloog, fertiliteitsarts of uroloog.

Afhankelijk van de expertise van de behandelaar wordt patiënt wel of niet doorverwezen naar een andere discipline.

Bij seksuele dysfunctie kan een verwijzing naar een seksuoloog helpend zijn voor de patiënten.

Iedereen kan zich seksuoloog noemen, dat is geen beschermde beroepstitel. Seksuologen, consultants seksuele gezondheid en andere professionals met een NVWS-registratie onderscheiden zich door accreditatie en het werken volgens een beroepscode.

Een seksuoloog NVWS in de regio kan men vinden via: [Zoek een NVWS-Professional](#)

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Di Bello F, Creta M, Napolitano L, Califano G, Passaro F, Morra S, Giovanni AD, Fusco GM, Cirillo L, Abate M, Morgera V, Cacace G, De Luca L, Spena G, Collà Ruvolo C, Calace FP, Manfredi C, La Rocca R, Celentano G, Turco C, Capece M, D'Alterio C, Giordano A, Mauro ED, Trama F, Amicuzi U, Arcaniolo D, Fusco F, Longo N. Male Sexual Dysfunction and Infertility in Spinal Cord Injury Patients: State-of-the-Art and Future Perspectives. J Pers Med. 2022 May 26;12(6):873. doi: 10.3390/jpm12060873. PMID: 35743658; PMCID: PMC9225464.

Hatzimouratidis, K., Giuliano, F., Moncada, I., Muneer, A., Salonia, A., & Verze, P. (2016). EAU guidelines on erectile dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism. European Association of Urology, 46.

Jefferys A, Siassakos D, Wardle P. The management of retrograde ejaculation: a systematic review and update. Fertil Steril. 2012 Feb;97(2):306-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.019. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22177462.

Mallidis C, Lim TC, Hill ST, Skinner DJ, Brown DJ, Johnston WI, Baker HW. Collection of semen from men in acute phase of spinal cord injury. Lancet. 1994 Apr 30;343(8905):1072-3. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90183-x. PMID: 7909101.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in Collaboration with the Society for Male Reproduction and Urology. Electronic address: asrm@asrm.org. Diagnostic evaluation of sexual dysfunction in the male partner in the setting of infertility: a committee opinion. Fertil Steril. 2023 Nov;120(5):967-972. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.07.001. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37791930.

Salonia A, Capogrosso P, Boeri L, Cocci A, Corona G, Dinkelman-Smit M, Falcone M, Jensen CF, Gül M, Kalkanli A, Kadioğlu A, Martinez-Salamanca JI, Afonso Morgado L, Russo GI, Serefoğlu EC, Verze P, Minhas S. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2025 Update on Male Hypogonadism, Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, and Peyronie's Disease. Eur Urol. 2025 Jul;88(1):76-102. doi: 10.1016/j.eururo.2025.04.010. Epub 2025 May 8. PMID: 40340108.

Štarc, A., Trampuš, M., Pavan Jukić, D., Grgas-Bile, C., Jukić, T., & Polona Mivšek, A. (2019). Infertility and sexual dysfunctions: a systematic literature review. Acta Clinica Croatica, 58(3.), 508-515.

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/dwarslaesierevalidatie/fertiliteit_mannen_bij_dwarslaesie.html

ART

Uitgangsvraag

Welke ART is geïndiceerd bij paren met mannelijke subfertiliteit?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen die deels op basis van expert opinion in de overwegingen aan bod komen:

- a. Wat is het afkappunt van semenkwaliteit voor IUI, IVF of ICSI? Wat is de ondergrens van de semenkwaliteit na opwerken, om te spreken van een zinvolle IUI-poging?
- b. Wat zijn de adviezen ten aanzien van abstinencietijd bij mannen met een extreme OAT, die behandeld worden met ART?
- c. Wanneer moet semen cryopreservatie voor toekomstig gebruik met ART overwogen worden?

Aanbeveling

Aanbeveling-1a

Adviseer een expectatief beleid voor de duur van tenminste 6 maanden bij paren met subfertiliteit op basis van een mannelijke factor met een VCM tussen 3-10 miljoen en een Hunault score $\geq 30\%$.

Aanbeveling-1b

Overweeg 6 IUI-behandeling in de natuurlijke cyclus bij paren met subfertiliteit op basis van een mannelijke factor met een VCM tussen 3-10 miljoen en na opwerken een VCM >1 miljoen en een Hunault score $< 30\%$, of bij een score $> 30\%$ na een expectatieve periode van tenminste 6 maanden.

Aanbeveling-1c

Overweeg 6 IUI-behandeling bij paren met subfertiliteit op basis van een mannelijke factor en na opwerken een VCM >1 miljoen. Neem in deze overweging ook andere fertiliteitsbepalende factoren mee.

Aanbeveling-1d

Adviseer een ICSI-behandeling bij paren met subfertiliteit op basis van een mannelijke factor met een VCM <1 miljoen voor of na opwerken.

Aanbeveling-2

Overweeg IVF bij het uitblijven van een zwangerschap (na IUI-behandeling) bij paren met subfertiliteit op basis van een mannelijke factor met een concentratie $5-15 \times 10^6$ per mL en/of progressieve motiliteit 10-32% voor opwerken.

Aanbeveling-3

Adviseer voor een ICSI-behandelingen een abstinencie periode tussen de 1 en 2 dagen.

Aanbeveling-4

Overweeg semenpreservatie in de volgende gevallen:

- Bij ejaculatieproblemen om te voorkomen dat er geen zaadcellen beschikbaar zijn op de dag van follikelpunctie.
- Na vasovasostomie met nadien:
 - cryptozoöspermie (zaadcel concentratie $< 1 \times 10^6$ /ml);
 - extreme oligozoöspermie (zaadcel concentratie $< 5 \times 10^6$ /ml) en/of
 - ernstige asthenozoöspemie (progressieve motiliteit $< 20\%$) en/of
 - een $VCM \leq 3$.

Overwegingen

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Indien er sprake is van verminderde semenkwaliteit bij paren met subfertiliteit kan er een afweging gemaakt worden of en zo ja welke geassisteerde voortplantingstechniek het meest passend is. Hierbij kan gedacht worden aan de prognose voor natuurlijke conceptie van het paar, de semenkwaliteit, zwangerschapskansen per behandeling, de veiligheid en kosten van de verschillende behandelingen. In de klinische praktijk wordt meestal de VCM vóór opwerking van het semen gebruikt om een afkappunt te definiëren, maar in de literatuur worden vaak verschillende definities gebruikt met verschillende afkapwaarden van semen parameters om onderscheid te maken tussen milde, matige en ernstige mannelijke subfertiliteit. Daarnaast de semenanalyse een multi parametrische test waarbij niet alleen de VCM beoordeeld dient te worden maar ook het percentage progressief motiele spermatozoa, morfologie, pH en volume. Voor de beoordeling van de semenanalyse verwijzen we naar de WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (WHO, 2021).

Gezien de beperkte beschikbare literatuur is een deel van de aanbevelingen geformuleerd op basis van expert opinion. Deze aanbevelingen zijn bedoeld als handvatten voor de behandeling van paren met subfertiliteit op basis van een mannelijke factor. Echter per laboratorium kunnen andere afwegingen gemaakt worden op basis van validatie van eigen data.

VCM vóór opwerken 3-10 miljoen

Bij een milde mannelijke factor (VCM 3-10 miljoen) kan er onderscheid gemaakt worden in paren met een goede kans op zwangerschap in de eerstvolgende 12 maanden en paren met een minder goede kans op zwangerschap. Deze kans kan berekend worden m.b.v. de Hunault score zoals deze ook geadviseerd wordt in de richtlijn onverklaarde subfertiliteit, waarbij er een behandelindicatie bestaat bij een prognose op natuurlijke conceptie onder de 30%.

IUI versus IVF

De beschikbare studies laten zien dat IVF bij paren met een milde mannelijke factor waarschijnlijk niet zal leiden tot meer zwangerschappen vergeleken met IUI. Ook leidde IUI niet tot meer meerlingzwangerschappen, indien strikte cancel criteria werden gebruikt voor het aantal preovulatoire follikels bij ovariële stimulatie. Derhalve heeft het de voorkeur om eerst te starten met IUI. De review van Cissen et al. laat tevens zien dat er onvoldoende bewijs is om gecontroleerde hyperstimulatie voor de indicatie mannelijke subfertiliteit toe te passen bij IUI, hoewel de kwaliteit van de evidence zeer laag was.

IVF versus ICSI

De studie van Wang (2024) laat zien dat ICSI niet tot meer zwangerschappen zal leiden in vergelijking met IVF bij een milde mannelijke factor. Milde mannelijke subfertiliteit werd in deze studie gedefinieerd als oligoasthenozoospermie (concentratie $5-15 \times 10^6$ per mL en progressieve motiliteit 10–32%), oligozoospermie (concentratie $5-15 \times 10^6$ per mL en progressieve motiliteit van $\geq 32\%$), of asthenozoospermie (concentratie $\geq 15 \times 10^6$ mL en progressieve motiliteit 10–32%). Het aantal total fertilization failures in deze studie verschilt niet significant tussen de ICSI- en IVF-groep. Het nadeel van een ICSI-behandeling is dat dit meer apparaatskosten en meer personele inzet met zich meebrengt voor het laboratorium. Ook brengt een ICSI behandeling potentieel meer risico's met zich mee omdat het een invasieve behandeling is en meer stappen met zich meebrengt.

VCM 1-3 miljoen

Bij mannelijke subfertiliteit en een semenanalyse met een VCM tussen 1 en 3 miljoen voor opwerking wordt in de praktijk behandeling met IUI of IVF/ICSI aangeraden omdat dit waarschijnlijk een hogere kans geeft op een zwangerschap dan expectatief beleid. Welke behandeling de voorkeur heeft is op basis van de beschikbare literatuur niet duidelijk. De risico's van IVF/ICSI dienen dan afgewogen te worden tegen de lagere risico's en kosten van een IUI-behandeling zonder stimulatie.

Hoewel er geen studies bekend zijn die aangeven wanneer er een semenopwerkingstest (SOT) gedaan moet worden, kan het toch helpen in de besluitvorming of een IUI-behandeling zinvol zou kunnen zijn. Bij VCM-waarden na opwerking tussen de 1×10^6 en 9×10^6 is er een graduele stijging in de kansen op een zwangerschap na IUI, variërend van 7.45% bij een waarde tussen de $1.00-1.99 \times 10^6$ tot 16.70% kans bij een waarde 39×10^6 . Vanaf 2×10^6 is de kans op een zwangerschap boven de 10% per cyclus Muthigi (2021). Bij een VCM na opwerking $< 1 \times 10^6$ progressief beweeglijke zaadcellen is de kans op een zwangerschap $< 5\%$ en daarmee lijkt een IVF of ICSI-behandeling de voorkeur te hebben (Ombelet, 2014; Muthigi, 2021). Bij een VCM na opwerking $< 1 \times 10^6$ progressief beweeglijke zaadcellen lijkt IVF geen goed alternatief voor IUI, gezien het risico op een TFF waarschijnlijk hoger dan 25% is (Rhemrev 2001), Echter kan op basis van het eicellen ook de afweging gemaakt worden om bij high responders (> 15 follikels) een IVF behandeling uit te voeren aangezien daarbij de kans op een TFF lager ligt (kans op TFF $< 25\%$ bij 0.35×10^6 progressief motiele spermatozoa). Andersom kan bij een low responder (< 4 follikels) de kans op een TFF hoger komen te liggen bij een lage opwerking (kans op TFF $< 25\%$ bij 2.2×10^6 progressief motiele spermatozoa). Elk laboratorium kan op basis van eigen data een ander afkappunt hanteren.

Er zijn voor zover bekend geen studies die het optimale aantal IUI-behandelingen hebben onderzocht bij paren met mannelijke subfertiliteit. Custers (2008) heeft in een retrospectieve cohortstudie onderzocht wat de cumulatieve kansen zijn bij IUI-behandeling bij paren met mannelijke en onbegrepen subfertiliteit. Na 3 cycli was 18% van de vrouwen zwanger en dit nam toe naar 30% en 41% na respectievelijk 6 en 9 behandelcycli. Bij de afweging wanneer over te stappen naar IVF/ICSI kan de leeftijd van de vrouw en de opwerkresultaten van het semen meehelpen in deze keuze.

VCM < 1 miljoen

In de regel lijkt het uitvoeren van een SOT bij een VCM $< 1 \times 10^6$ niet nodig en is een ICSI-behandeling gerechtvaardigd (Rhemrev 2001). Wel dient er het semenonderzoek herhaalt te worden, bij voorkeur met een tussenperiode van 3 maanden. Indien bij herhaling een azoöspermie gevonden wordt, dient het paar

verwezen de worden naar een TESE centrum. Voor behandeling NOA, zie [module Niet Obstructieve azoöspermie \(NOA\)](#). Ook dient er genetisch onderzoek ingezet te worden, zie [module Genetisch onderzoek](#).

Ejaculatie abstinentie-advies

Het WHO-handboek voor semenanalyse hanteert een abstinentieperiode van 2-7 dagen voor een semenanalyse. Voor IUI-behandelingen zijn er voor zover bekend geen studies die een optimale abstinentieperiode hebben onderzocht. Voor ICSI-behandelingen zijn er steeds meer aanwijzingen dat een kortere abstinentie periode (variërend van één dag tot één uur) leidt tot betere sperma motiliteit, blastocyst vorming, hogere euploidie ratio en meer klinische zwangerschappen (Ayad, 2018; Scarselli, 2019), zie [module Aanvullende tests: Sperma DNA fragmentatie](#). Dit is echter nog niet aangetoond in een RCT.

Cryopreservatie semen

Er is met name veel literatuur over cryopreservatie van semen bij postpuberale jongens en mannen voorafgaand aan een oncologische behandeling. Er kunnen echter ook andere oorzaken zijn waarbij overwogen kan worden om semen in te vriezen, denk hierbij aan status na torsio testis of bij extreme OAT met in de toekomst kinderwens. De werkgroep is van mening dat hier terughoudend mee omgegaan moet worden. Het is onbekend om hoeveel mannen het gaat die niet spontaan of middels ART met ejaculaat een zwangerschap tot stand kunnen brengen en uiteindelijk een TESE-behandeling moeten ondergaan of kinderloos blijven.

Een indicatie waarbij wel semen preservatie overwogen kan worden is bij mannen na een vasovasotomie. De werkgroep stelt op basis van expert opinion en praktijkervaring vast, dat het risico op re-stenose in deze groep ongeveer 10% is. De indruk bestaat dat bij ernstige oligospermie in het eerste postoperatieve spermaonderzoek, het risico op re-stenose aanzienlijk hoger is, dan wanneer sprake is van normospermie of milde oligospermie. Zie richtlijn obstructieve azoöspermie.

Bij ejaculatieproblemen kan het helpen om vooraf semen in te vriezen om de druk op de dag van de punctie te verlagen.

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs voor PICO 1 (ICSI of IVF versus IUI) is zeer laag. De overall kwaliteit van bewijs voor PICO 2 (ICSI versus IVF) is laag. Dit betekent dat we (zeer) onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.

Er is afgewaardeerd vanwege (zeer) ernstige:

- Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens/beide grenzen van klinische relevantie overschrijdt, vanwege het niet bereiken van de optimale steekproefgrootte, vanwege een zeer klein aantal events bij een kleine steekproefgrootte.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun partner)

Voor het bereiken van een zo gewenste zwangerschap, kan bij een mannelijke factor ART gewenst zijn. ART behandelingen brengen echter ook risico's met zich mee, waarbij met name bij IVF/ICSI behandeling complicaties kunnen optreden, zoals een bloeding na punctie en OHSS. Hoewel sommige patiënten terughoudend zijn om ART te starten, zijn er ook patiënten die zo snel mogelijk een IVF/ICSI behandeling

willen ondergaan, hoewel hier bij een nog gunstige prognose of milde mannelijke factor geen indicatie voor is. Hier zijn soms de verlangens van de patiënt niet in lijn met de aanbeveling in deze richtlijn.

Bij een VCM tussen de $3-10 \times 10^6$ kan de afweging gemaakt worden om een semenopwerkings test uit te voeren of direct te starten met een IUI-behandeling. In dat geval dient met patiënt en partner besproken te worden dat er een kans bestaat dat bij 2-maal een VCM na opwerken $<1 \times 10^6$ er alsnog een indicatie is voor een IVF/ICSI behandeling. Wel dienen andere factoren meegewogen te worden zoals een koorts episode.

Kostenaspecten

Een ART behandeling brengt altijd meer kosten met zich mee dan een expectatief beleid. Als er wel een indicatie voor ART behandeling is, dan zijn de kosten van IVF hoger dan IUI met dezelfde zwangerschapskansen bij een milde mannelijke factor. Echter na meerdere IUI-behandelingen in de natuurlijke cyclus dient de VCM na opwerking meegewogen te worden in de beslissing om door te gaan met IUI behandelingen of over te stappen op een IVF/ICSI behandeling. Indien de semenopwerking bij herhaling tussen de $1-2 \times 10^6$ is, dan is het de vraag of IVF/ICSI niet kosten-effectiever. Bij een opwerking van $>2 \times 10^6$ kan men doorgaan tot 6 IUI behandeling, indien dan geen zwangerschap is ontstaan is het advies om over te stappen op een IVF/ICSI behandeling.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Niet van toepassing.

Aanvaardbaarheid

De werkgroep voorziet geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Er is geen onderzoek gedaan of een serie IUI-behandelingen duurzamer is dan IVF ten aanzien van medicatiegebruik en afval. Wel kan elk centrum nagaan hoe men duurzamer kan werken zoals minder medicatie verspilling, geen gebruik maken van plastic specula, reduceren van afval.

Haalbaarheid

De interventies zijn al gangbare behandelingen.

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij een milde mannelijke factor (VCM 3-10 miljoen) kan er op basis van de Hunault score onderscheid gemaakt worden in paren met een goede kans op een spontane zwangerschap in de eerstvolgende 12 maanden en paren met een minder goede kans op zwangerschap waarbij er een indicatie is voor een IUI behandeling.

De beschikbare studies laten zien dat IVF bij paren met een milde mannelijke factor waarschijnlijk niet zal leiden tot meer zwangerschappen vergeleken met IUI. Op basis van bewijs van lage kwaliteit lijkt gecontroleerde hyperstimulatie voor de indicatie mannelijke subfertiliteit niet van meerwaarde.

Bij een VCM na opwerking $<1 \times 10^6$ progressief beweeglijke zaadcellen lijkt IVF geen goed alternatief voor IUI, gezien het risico op een TFF waarschijnlijk hoger dan 25% is. Indien er meer dan 15 follikels aanwezig zijn, kan deze cut-off mogelijk lager liggen. Er is echter onvoldoende data om een advies te geven wat die ondergrens is en of percentage type A motiliteit hierin meegenomen dient te worden.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor afwegen van verschillende behandelopties.

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Indien er geen zwangerschap is ontstaan na meerdere IUI behandelingen of als er direct gekozen wordt voor IVF/ICSI op basis van andere factoren, dan kan er bij een milde mannelijke factor gedefinieerd als oligoasthenozoospermie (concentratie $5-15 \times 10^6$ per mL en progressieve motiliteit 10–32%), oligozoospermie (concentratie $5-15 \times 10^6$ per mL en progressieve motiliteit van $\geq 32\%$), of asthenozoospermie (concentratie $\geq 15 \times 10^6$ mL en progressieve motiliteit 10–32%) gekozen worden voor een IVF behandeling. Indien op de dag van de punctie na opwerken <1 miljoen progressief bewegende spermatozoa aanwezig zijn dient een ICSI behandeling overwogen te worden afhankelijk van het aantal verkregen eicellen.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor overstappen naar IVF.

Rationale van aanbeveling-3: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Voor ICSI-behandelingen zijn er steeds meer aanwijzingen dat een kortere abstinentie periode (variërend van één dag tot één uur) leidt tot minder oxidatieve schade en derhalve betere sperma motiliteit, blastocyst vorming, hogere euploidie ratio en meer klinische zwangerschappen. Dit is echter nog niet aangetoond in een RCT, derhalve is het expert opinion om een abstinentie periode van 1-2 dagen te hanteren. Als er op de dag van productie geen/niet genoeg zaadcellen worden gevonden, vraag de man om nogmaals te produceren.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor abstinentie periode van 1 tot 2 dagen.

Rationale van aanbeveling-4: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Semenpreservatie voor niet-oncologische indicaties is niet gebruikelijk. Voor enkele indicaties kan dit echter overwogen worden.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor semenpreservatie.

Onderbouwing

Achtergrond

IUI, IVF, and ICSI treatments aim to increase the likelihood of a live birth in couples dealing with male subfertility. However, it is still unclear at what threshold of the total number of progressively motile

spermatozoa (i.e. Total Motal Sperm Count: TMSC) before or after processing one should opt for expectant management, IUI (with or without stimulation), IVF, or ICSI. In addition to TMSC, other findings may also influence treatment recommendations, such as the Hunault score, sperm morphological characteristics, or sperm DNA fragmentation.

Conclusies / Summary of Findings

Summary of Findings

The effect of different assisted reproductive technologies compared to each other on the chance of pregnancy in couples with male subfertility.

PICO 1

Population: Couples with diagnosis subfertility

Intervention: ICSI or IVF

Comparison: IUI

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Conclusion
		IUI in natural cycles	IVF		
Live birth rate (critical)	Relative risk: 0.85 (CI 95% 0.42 - 1.71) Based on data from 53 participants in 1 study	407 per 1000	346 per 1000	Very low Due to very serious imprecision ¹	The evidence is very uncertain about the effect of IVF compared to IUI in natural cycles on live birth rate in couples with mild male subfertility. (Goverde, 2000).
		Difference: 61 fewer per 1000 (CI 95% 236 fewer - 289 more)			

Pregnancy rate, miscarriage rate, multiple pregnancy, OHSS, total fertilization failure (important)	-	-	No GRADE	Not enough information was given regarding the effect of IVF compared to IUI in natural cycles on pregnancy rate, miscarriage rate, multiple pregnancy, OHSS, total fertilization failure in couples with male subfertility. Therefore, GRADE was not determined.
---	---	---	-----------------	---

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Conclusion
		IUI in cycles with ovarian hyperstimulation	IVF		
Live birth rate (critical)	Relative risk: 1.03 (CI 95% 0.66 - 1.61) Based on data from 86 participants in 2 studies	452 per 1000	466 per 1000	Very low Due to very serious imprecision ²	The evidence is very uncertain about the effect of IVF compared to IUI in cycles with ovarian hyperstimulation on live birth rate in couples with mild male subfertility. (Bensdorp, 2015 & Goverde, 2000).
Pregnancy rate (critical)	Relative risk: 1.09 (CI 95% 0.67 - 1.79) Based on data from 36 participants in 1 studies	611 per 1000	666 per 1000 Difference: 55 more per 1000 (CI 95% 202 fewer - 483 more)	Very low Due to very serious imprecision ³	The evidence is very uncertain about the effect of IVF compared to IUI in cycles with ovarian hyperstimulation on pregnancy rate in couples with mild male subfertility. (Bensdorp, 2015)
Miscarriage rate, multiple pregnancy, OHSS, total fertilization failure (important)	-	-	No GRADE		Not enough information was given regarding the effect of IVF compared to IUI in cycles with ovarian hyperstimulation on miscarriage rate, multiple pregnancy, OHSS, total fertilization failure in couples with male subfertility. Therefore, GRADE was not determined.

¹ **Imprecision: very serious.** Wide confidence interval that crosses the borders for clinical relevance on both sides, only data from one study, low number of patients;

² **Imprecision: very serious.** Wide 95% confidence interval that crosses the borders for clinical relevance on both sides, low number of patients;

³ **Imprecision: very serious.** Wide 95% confidence interval that crosses the borders for clinical relevance on both sides, only data from one study, low number of patients.

PICO 2

Population: Couples with diagnosis subfertility

Intervention: ICSI

Comparison: IVF

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Conclusion
		IVF	ICSI		
Pregnancy rate (critical)	Relative risk: 0.95 (CI 95% 0.86 - 1.04) Based on data from 2329 participants in 1 study	424 per 1000	403 per 1000	Low Due to serious imprecision ⁴	ART with ICSI may result in little to no difference in pregnancy rate when compared to IVF in couples with mild male subfertility. (Wang, 2024)
		Difference: 21 fewer per 1000 (CI 95% 59 fewer - 17 more)			
Live birth rate (critical)	Relative risk: 0.92 (CI 95% 0.83 - 1.03) Based on data from 2329 participants in 1 study	366 per 1000	337 per 1000	Low Due to serious imprecision ⁵	ART with ICSI may slightly reduce live birth rate when compared to IVF in couples with mild male subfertility. (Wang, 2024)
		Difference: 29 fewer per 1000 (CI 95% 62 fewer - 11 more)			
Multiple pregnancy (important)	Relative risk: 0.85 (CI 95% 0.66 - 1.08) Based on data from 2329 participants in 1 study	106 per 1000	90 per 1000	Low Due to serious imprecision ⁶	ART with ICSI may result in little to no difference in multiple pregnancies when compared to IVF in couples with mild male subfertility. (Wang, 2024)
		Difference: 16 fewer per 1000 (CI 95% 36 fewer - 8 more)			

OHSS (important)	Relative risk: 0.9 (CI 95% 0.45 - 1.79) Based on data from 2329 participants in 1 study	14 per 1000	13 per 1000	Very low Due to very serious imprecision ⁷	The evidence is very uncertain about the effect of ICSI on OHSS when compared to IVF in couples with mild male subfertility. (Wang, 2024)
		Difference: 1 fewer per 1000 (CI 95% 8 fewer - 11 more)			
Total fertilization failure (important)	Relative risk: 0.76 (CI 95% 0.52 - 1.13) Based on data from 2329 participants in 1 study	48 per 1000	36 per 1000	Very low Due to very serious imprecision ⁸	The evidence is very uncertain about the effect of ICSI on total fertilization failure when compared to IVF in couples with mild male subfertility. (Wang, 2024)
		Difference: 12 fewer per 1000 (CI 95% 23 fewer - 6 more)			
Miscarriage rate (important)	-	-		No GRADE	No evidence was found regarding the effect of ICSI compared to IVF on miscarriage rate in couples with mild male subfertility.

⁴ **Imprecision: serious.** Lower limit of 95% confidence interval crosses the border for clinical relevance;

⁵ **Imprecision: serious.** Lower limit of 95% confidence interval crosses the border for clinical relevance

⁶ **Imprecision: serious.** Low number of patients, Low number of events;

⁷ **Imprecision: very serious.** Wide 95% confidence intervals, Low number of events;

⁸ **Imprecision: very serious.** Wide 95% confidence intervals, Low number of events.

Samenvatting literatuur

Description of studies

Two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

The selected Cochrane review (Cissen, 2016) assessed the effectiveness and safety of different fertility treatments for couples whose subfertility appears to be due to abnormal sperm parameters. The systematic

review (SR) included ten RCTs covering data from 757 participants. Inclusion criteria of the review were couples with male subfertility who had been trying to conceive for at least one year. Thirteen comparisons were assessed in the review. However, for the current PICO only two comparisons, IVF vs IUI in natural cycles and IVF vs IUI in stimulated cycles, were considered relevant. These comparisons were reported in two RCTs (**Bensdorp, 2015; Goverde, 2000**) covering data of 86 participants. Outcome measures were live birth rate, clinical pregnancy rate, miscarriage rate, incidence of OHSS and total fertilization failure rates. All interventions that couples received within 12 months after randomization were included (Bensdorp, 2015) or outcomes were reported after follow-up of a maximum of six treatment cycles of IUI or IVF, couples with a viable pregnancy at 12 weeks of gestation were excluded from further treatment within the study, irrespective of the outcome of pregnancy (Goverde, 2000). The SR included RCTs or cross-over trials (then only the first-phase data were included) from inception until April 2015.

Wang (2024) performed an RCT in ten medical centers to compare the efficacy and safety of ICSI versus IVF in couples with infertility with non-severe male factor. Non-severe male factor was defined as oligoasthenozoospermia (sperm concentration $5-15 \times 10^6$ sperm per mL and progressive motility 10–32%), oligozoospermia (sperm concentration $5-15 \times 10^6$ sperm per mL and progressive motility $\geq 32\%$), or asthenozoospermia (sperm concentration $\geq 15 \times 10^6$ sperm per mL and progressive motility 10–32%), according to the fifth edition of WHO's laboratory manual for the examination and processing of human semen.

Couples were eligible if they were scheduled for their first or second IVF or ICSI cycle following a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist or antagonist protocol as controlled ovarian hyperstimulation treatment, and if the male partner showed non-severe male factor during initial evaluation. Exclusion criteria were treatment with donor sperm or eggs, preimplantation genetic testing, treatment with frozen-thawed semen or poor fertilization in a previous IVF cycle (<25%). In addition, couples in whom no oocytes were retrieved and couples with a total progressive motile sperm count for insemination of less than 0.1×10^6 sperm/mL on the day of oocyte retrieval were excluded. Cumulative fertility and pregnancy outcomes were reported with a follow-up of 12 months after randomisation.

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Participants	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
PICO 1 – ICSI or IVF versus IUI <i>Included in systematic review, Cissen 2016</i>						

Bensdorp, 2015	<p>*N at baseline Intervention: 18 Control: 18</p> <p>^Age of female partner (mean, SD) Intervention: 33 ± 3.4 Control: 34 ± 3.7</p> <p><i>^Data on couples with male subfertility not reported. Data shown are from the full sample.</i></p>	Intervention: IVF Control: IUI + ovarian hyperstimulation	12 months	Live birth rate, ongoing pregnancy, OHSS	*Data on couples with male subfertility were not reported by Bensdorp (2015). The author supplied this data for use by Cissen (2016).	Low risk (all outcomes)
----------------	---	--	-----------	--	---	-------------------------

Goverde, 2000	<p>*N at baseline Intervention 1: 27 Intervention 2: 24 Control: 26</p> <p>^Age of female partner (mean, SD) Intervention 1: 31.6 ± 3.7 Intervention 2: 31.7 ± 3.9 Control: 32.0 ± 4.2</p> <p><i>^Data on couples with male subfertility not reported. Data shown are from the full sample.</i></p>	<p>Intervention 1: IUI alone Intervention 2: IUI plus stimulation Control: IVF</p>	Not reported	Live birth rate, OHSS	*77 couples with male subfertility were included in the trial and 179 with unexplained subfertility. Data from the couples with male subfertility are reported in the current summary.	Low risk (all outcomes)
---------------	---	--	--------------	-----------------------	--	-------------------------

PICO 2 – ICSI versus IVF*Individual study (RCT)*

Wang, 2024	N at baseline Intervention: 1154 Control: 1175 Age of female partner (median, IQR) Intervention: 34 (31-37) Control: 33 (30-37)	Intervention: ICSI Control: conventional IVF	Primary and secondary outcomes observed for the first embryo transfer within 6 months of oocyte retrieval. Collection of maternal and neonatal information completed within 6 weeks of delivery.	Live birth rate, ongoing pregnancy, multiple pregnancy, OHSS, total fertilization failure	Low risk (all outcomes)
------------	--	---	--	---	-------------------------

**For further details, see risk of bias table in the appendix*

Results

PICO 1 – ICSI or IVF versus IUI

One Cochrane review (Cissen, 2016) was included for PICO 1.

1. Live birth rate (critical outcome)

One study included in Cissen (2016) reported live birth rate for the **comparison IVF versus IUI in natural cycles**. Subfertility was diagnosed if three out of five semenanalysis showed fewer than 20 million progressively motile spermatozoa in the ejaculate and a minimum of 1 million progressively motile spermatozoa at least once (Goverde, 2000). The study included 53 couples, and live birth was reported in 9/26 (34.6%) and 11/27 (40.7%) in the IVF and IUI group respectively (RR 0.85, 95%CI 0.42 to 1.71). This difference is considered clinically relevant, in favor of IUI. However, the confidence interval is wide and crosses the borders for clinical relevance on both sides.

Two studies reported live birth rate for the **comparison IVF versus IUI in cycles with ovarian hyperstimulation** (Bensdorp, 2015; Goverde, 2000). In total 86 couples were included. Live birth was reported in 20/44 (45.5%) and 19/42 (42.2%) in the IVF and IUI group respectively (RR 1.03, 95%CI 0.66 to 1.61). This difference is not considered clinically relevant (Figure 1).

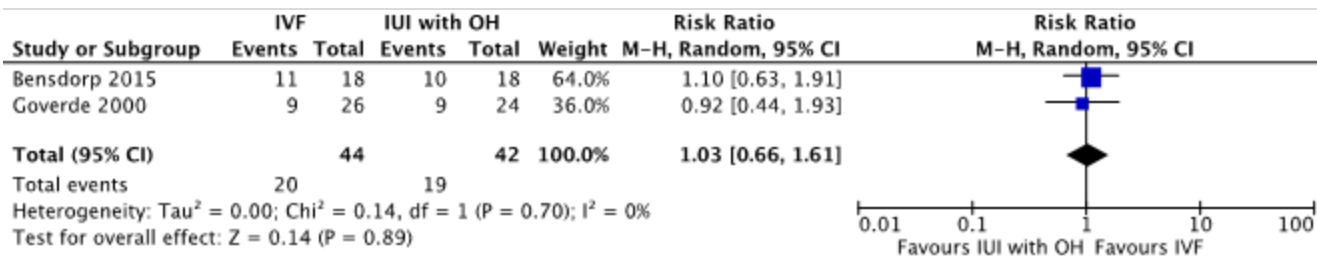


Figure 1. Forest plot for the outcome live birth rate per couple, comparison in vitro fertilization (IVF) versus intrauterine insemination (IUI) in cycles with ovarian hyperstimulation (OH)

2. Pregnancy rate (critical outcome)

One study reported pregnancy rate per couple for the **comparison IVF versus IUI in cycles with ovarian hyperstimulation** (Bensdorp, 2015). Pregnancy was reported in 12/18 (66.7%) women in the IVF group and 11/18 (61.1%) women in the IUI + OH group (RR 1.09, 95%CI 0.67 to 1.79). This difference is not considered clinically relevant.

3. Miscarriage rate (important outcome)

Bensdorp (2015) reported two miscarriages, one in the IUI with OH group, and one in the IVF with single embryo transfer group.

4. Multiple pregnancy (important outcome)

Bensdorp (2015) reported two twins, one in the IUI with OH group, and one in the IVF with single transfer group.

Goverde (2000) reported a multiple pregnancy rate of 29% of the viable pregnancies in the group assigned IUI with OH (nine pairs of twins) and 21 % in the IVF group (one group of triplets, six pair of twins).

5. OHSS (important outcome)

The outcome OHSS was reported by Goverde (2000) and Bensdorp (2015).

For the **comparison IVF versus IUI in natural cycles**(Goverde, 2000) three cases of severe ovarian hyperstimulation occurred in the IVF group. However, it is unclear how many of these cases occurred in couples with mild male subfertility and how many of the cases in the unexplained subfertility group.

For the **comparison IVF versus IUI in cycles with ovarian hyperstimulation**no cases of OHSS were reported (Bensdorp, 2015).

PICO 2 – ICSI versus IVF

One RCT (Wang, 2024) was included for PICO 2, **comparison ICSI versus conventional IVF**.

1. Live birth rate (critical outcome)

Wang (2024) reported live birth after first embryo transfer in 390/1154 (33.8%) couples in the ICSI group compared to 430/1175 (36.6%) couples in the IVF group (RR 0.92, 95% CI 0.83 to 1.03). This is considered clinically relevant in favor of conventional IVF. However, the confidence interval crosses the lower border for clinical relevance.

2. Pregnancy rate (critical outcome)

Clinical pregnancy was reported in 463/1154 (40.1%) couples in the ICSI group compared to 498/1175 (42.4%) couples in the IVF group (RR 0.95, 95% CI 0.86 to 1.04). This difference is not considered clinically relevant.

3. Miscarriage rate (important outcome)

There was no data available for this outcome measure.

4. Multiple pregnancy (important outcome)

Multiple pregnancy was reported in 103/1154 (8.9%) couples in the ICSI group compared to 124/1175 (10.6%) in the IVF group (RR 0.85, 95% CI 0.66 to 1.08). This difference is not considered clinically relevant.

5. OHSS (important outcome)

Moderate or severe OHSS was reported in 15/1154 (1.3%) couples in the ICSI group compared to 17/1175 (1.4%) in the IVF group (RR 0.90, 95% CI 0.45 to 1.79). This difference is not considered clinically relevant.

6. Total fertilization failure (important outcome)

Total fertilization failure was reported in 42/1154 (3.6%) couples in the ICSI group compared to 56/1175 (4.8%) in the IVF group (RR 0.77, 95% CI 0.52 to 1.14). This difference is considered clinically relevant in favor of ICSI. However, the confidence interval is wide and crosses the lower border for clinical relevance.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of different assisted reproductive technologies compared to each other on the chance of pregnancy in couples with male subfertility?

Table 1. PICO's

PICO 1

Patients	Couples with diagnosis male subfertility
Intervention	ICSI or IVF
Control	IUI
Outcomes	Live birth rate, pregnancy rate, miscarriage rate, multiple pregnancy, OHSS, total fertilization failure

PICO 2

Patients	Couples with diagnosis male subfertility
Intervention	ICSI
Control	IVF
Outcomes	Live birth rate, pregnancy rate, miscarriage rate, multiple pregnancy, OHSS, total fertilization failure
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and observational studies. From 2000 onwards

Relevant outcome measures

The guideline panel considered live birth rate and pregnancy rate as critical outcome measures for decision making; and miscarriage rate, multiple pregnancy, OHSS, total fertilization failure as important outcome measures for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined a 5% difference (RR <0.95 or >1.05) for live birth rate and pregnancy rate as minimal clinically (patient) important difference. For other outcomes, the default boundaries as defined by GRADE were used: a 25% difference for dichotomous outcomes (RR < 0.8 or >1.25) and 0.5 SD for continuous outcomes as minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 2000 to April 3, 2024, for systematic reviews (SRs), randomized controlled trials (RCTs) and observational studies. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 10782 hits. Due to the large number of studies, initially only SRs (1114) were screened based on the PICO criteria. The Cochrane SR by Cissen (2016) was selected as a key article. Then RCTs from 2015 onward were screened based on the PICO criteria. Initially, nine studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eight studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and one study, in addition to the SR was included.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Ayad BM, Horst GV, Plessis SSD. Revisiting The Relationship between The Ejaculatory Abstinence Period and Semen Characteristics. Int J Fertil Steril. 2018 Jan;11(4):238-246. doi: 10.22074/ijfs.2018.5192. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29043697;

PMCID: PMC5641453.

Bensdorp AJ, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PM, Koks CA, Oosterhuis GJ, Hoek A, Hompes PG, Broekmans FJ, Verhoeve HR, de Bruin JP, van Golde R, Repping S, Cohlen BJ, Lambers MD, van Bommel PF, Slappendel E, Perquin D, Smeenk JM, Pelinck MJ, Gianotten J, Hoozemans DA, Maas JW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Mol BW, van Wely M. Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *BMJ*. 2015 Jan 9;350:g7771. doi: 10.1136/bmj.g7771. PMID: 25576320; PMCID: PMC4288434.

Cissen M, Bensdorp A, Cohlen BJ, Repping S, de Bruin JP, van Wely M. Assisted reproductive technologies for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 26;2(2):CD000360. doi: 10.1002/14651858.CD000360.pub5. PMID: 26915339; PMCID: PMC10335364.

Cissen M, Wely MV, Scholten I, Mansell S, Bruin JP, Mol BW, Braat D, Repping S, Hamer G. Measuring Sperm DNA Fragmentation and Clinical Outcomes of Medically Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 10;11(11):e0165125. doi: 10.1371/journal.pone.0165125. PMID: 27832085; PMCID: PMC5104467.

Custers IM, Steures P, Hompes P, Flierman P, van Kasteren Y, van Dop PA, van der Veen F, Mol BW. Intrauterine insemination: how many cycles should we perform? *Hum Reprod*. 2008 Apr;23(4):885-8. doi: 10.1093/humrep/den008. Epub 2008 Feb 8. PMID: 18263638.

Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2000 Jan 1;355(9197):13-8. doi: 10.1016/S0140-6736(99)04002-7. PMID: 10615885.

Muthigi A, Jahandideh S, Bishop LA, Naeemi FK, Shipley SK, O'Brien JE, Shin PR, Devine K, Tanrikut C. Clarifying the relationship between total motile sperm counts and intrauterine insemination pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2021 Jun;115(6):1454-1460. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.014. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33610321.

Wang Y, Li R, Yang R, Zheng D, Zeng L, Lian Y, Zhu Y, Zhao J, Liang X, Li W, Liu J, Tang L, Cao Y, Hao G, Wang H, Zhang H, Wang R, Mol BW, Huang H, Qiao J. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in-vitro fertilisation for couples with infertility with non-severe male factor: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2024 Mar 9;403(10430):924-934. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02416-9. Epub 2024 Feb 5. PMID: 38330980.

Ombelet W, Dhont N, Thijssen A, Bosmans E, Kruger T. Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2014 Mar;28(3):300-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.10.023. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24456701.

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 Nov;76(5):884-91. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02826-6. PMID: 11704106.

Scarselli F, Cursio E, Muzzi S, Casciani V, Ruberti A, Gatti S, Greco P, Varricchio MT, Minasi MG, Greco E. How 1 h of abstinence improves sperm quality and increases embryo euploidy rate after PGT-A: a study on 106 sibling biopsied blastocysts. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Aug;36(8):1591-1597. doi: 10.1007/s10815-019-01533-7. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31325068; PMCID: PMC6708030.

WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Gezondheid van de subfertiele man

Uitgangsvraag

Wat is de relatie tussen mannelijke subfertiliteit en lange termijn gezondheidsrisico's?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Welke adviezen kunnen gegeven worden aan mannen die gediagnosticeerd zijn met subfertiliteit op gebied van gezondheid en eventuele comorbiditeiten?
- Is het zinvol om mannen met subfertiliteit follow up aan te bieden, met als doel het risico op morbiditeit of mortaliteit te verlagen?
- Hoe zou follow up van mannen met subfertiliteit ingericht kunnen worden?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Adviezen voor zorgverleners:

- Overweeg bij klachten zoals moeheid, spierkrachtverlies, libidoverlies, erectiestoornissen die kunnen passen bij testiculair falen/ hypogonadisme, laagdrempelig testosteron te bepalen.
- Overweeg zelfonderzoek van de testikels te adviseren aan alle mannen met subfertiliteit, met nadruk bij testisatrofie, cryptorchisme in de voorgeschiedenis en testiculaire microlithiasis bij echoscopie. Verwijs naar informatiemateriaal hoe dit uit te voeren. Inventariseer of zelfonderzoek van de testis stress of angst veroorzaakt.
- Voer aanvullend echoscopisch onderzoek van de testis uit bij familiale belasting cryptorchisme, testisatrofie of inguinaal gelegen testis.
- Bepaal testistumormarkers bij palpabele testistumoren of niet-palpabele echografische testislaesies en verwijs naar een uroloog *respectievelijk binnen 3 dagen (palpabele tumor) of binnen 3-6 weken (niet palpabele laesie)*.
- Bespreek de mogelijke associatie tussen testiculair falen en hart-en-vaat ziekte. Overweeg cardiovasculair risicomanagement (CVRM) te adviseren aan de huisarts.
- Maak seksuele gezondheid expliciet bespreekbaar en verwijs indien nodig naar een seksuoloog NVVS.
- Benoem mogelijke verbanden tussen veroudering van de man en paternale leeftijd effecten op het ontstaan van de novo mutaties (germline DNMs), miskramen en verhoogde kans op neurologische aandoeningen bij het nageslacht.

Adviezen voor de patient:

- Wees alert op tekenen van maligniteit en voer maandelijks zelfonderzoek van de testis uit om vroegtijdige tekenen van testiskanker op te sporen.

- Maak seksuele klachten expliciet bespreekbaar.
- Wees bewust op de mogelijk effecten van hoge paternale leeftijd: miskramen en ziekten bij het nageslacht.

Aanbeveling-2

- Breng mentale gezondheid in kaart en evalueer klachten die kunnen passen bij angst/depressie tijdens en na voortplantingstrajecten. Verwijs op indicatie actief voor begeleiding naar zorgverleners gespecialiseerd in rouw/verdriet.
- Overleg met een klinisch geneticus verbonden aan een andrologisch team indien een genetische component een rol speelt bij mannelijke subfertiliteit. Aanvullende diagnostiek en behandeling van co-morbiditeit van orgaansystemen anders dan de testis kan gezondheidswinst opleveren.

Aanbeveling-3

- Voor de zorgverlener: Er bestaat geen uniform follow-up programma voor mannelijke subfertiliteit, aangezien de follow-up afhankelijk is van de aard van de klachten en de onderliggende aandoening.
- Voor de patiënt: ook bij klachten anders dan subfertiliteit zorg dat uw zorgverlener op de hoogte is van uw subfertiliteit conditie en bespreek samen de mogelijk lange termijneffecten (zowel de somatische als de psychosociale aspecten).

Overwegingen

De werkgroep heeft een oriënterende literatuurstudie verricht naar de relatie tussen subfertiliteit en algemene gezondheid op lange termijn bij mannen met subfertiliteit. Uit deze literatuurstudie werden geen vergelijkende studies gevonden die helpen om de uitgangsvraag te beantwoorden. De aanbevelingen zijn daarom gebaseerd op minder directe evidence en expert opinion van de werkgroep.

Er zijn geen nadelen aan het volgen van een gezonde leefstijl en lange termijn follow up. Op dit moment ontbreken harde data voor gestandaardiseerde adviezen (of type controles om uit te voeren) voor de follow up van de lange termijneffecten van subfertiliteit op de algemene gezondheid van de man.

(Epi)Genetische component

Een bekend fenomeen is dat vele X-gebonden genetische aandoeningen niet alleen infertiliteit veroorzaken, zoals bij Klinefelter syndroom of hemofilie, maar ook andere co-morbiditeiten en een lagere leeftijdsverwachting met zich meebrengende gelinkt zijn aan andere "common pathways" zoals bij primair ciliaire dyskinesie veroorzaken subfertiliteit door extreme asthenozoöpermie en kunnen ook pulmonale klachten verklaren. De kennis dat meerdere genen betrokken zijn bij onvruchtbaarheid en bij andere orgaanfuncties kan co-morbiditeiten aan het licht brengen (Veltman, 2024). Hoewel dit inzicht zich nog ontwikkelt, is het van belang dat zorgverleners bewust zijn dat aanvullende genetisch onderzoeken geïndiceerd kunnen zijn, aangezien diagnose of behandeling van co-morbiditeit de kwaliteit van leven kan verbeteren (zie ook module Genetisch onderzoek).

Leefstijl en onderliggende medische componenten

Onderzoek suggereert dat mannen met subfertiliteit een hoger risico kunnen hebben op het ontwikkelen van andere chronische ziekten zoals het metabool syndroom, wat gepaard gaat met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Er lijkt tevens een verband te zijn tussen verminderde semenkwaliteit en insulineresistentie, wat kan leiden tot diabetes mellitus type 2 (Fallara, 2024). Ook dit hoort bij het metabool syndroom.

Een prospectieve studie onder 17.630 mannen in Noorwegen toonde aan dat mannen met subfertiliteit een licht verhoogd risico op beroerte hebben, hoewel de associatie met coronaire hartziekte zwakker is (Skåra, 2022). Het risico op overlijden was significant hoger in een epidemiologische studie onder Deense mannen die geassisteerde voortplanting ondergingen vanwege azoöspermie (Priskorn, 2025).

De associatie tussen leefstijlziekten, interventies en mannelijke subfertiliteit wordt beschreven in [module Leefstijlinterventies](#). Naast het belang van preventie, risico-inventarisatie en leefstijlinterventie voor de vruchtbaarheid, is gezondheidswinst bij mannen met ongezonde lifestyle, op lange termijn evident.

Mogelijk is verminderde testisfunctie de gemeenschappelijke factor, oorzakelijk of cofactor, van comorbiditeit bij subfertiliteit. Het is niet bekend of leefstijlinterventie de lange termijn comorbiditeit bij mannen met subfertiliteit kan afwenden. Bovendien is er geen evidence based vervolg- of hypogonadisme-screening protocol voor de testisfunctie van mannen met subfertiliteit.

Aandachtspunten:

**Bespreek de associatie tussen testiculair falen en mogelijk hart-en-vaat ziekte.*

**Bespreek preventie van symptomatisch hypogonadisme wat kan bijdragen aan vermoeidheid, spierafname en botontkalking door middel van een gezonde leefstijl en gezond gewicht.*

**Bespreek effect van leefstijladviezen (alcohol, roken, drugs, obesitas, etc.) met het doel de fertiliteitskansen (semenanalyse) te verbeteren. Onafhankelijk van het effect op fertiliteit, kan men begrijpen dat sommige leefstijladviezen ook een gunstige invloed hebben op de latere gezondheid.*

Mentale gezondheid

Mannen met subfertiliteit ervaren vaak een aanzienlijke psychologische last. Onafhankelijk van cultuur of land van herkomst, laten studies zien dat de impact van subfertiliteit op kwaliteit van leven varieert van depressie en angstsymptomen tot seksuele dysfunctie. Mannelijke subfertiliteit is geassocieerd met zelfverwijt, sociale isolatie, verminderd zelfbeeld en psychiatrische ziekte. Mannen met gebrek aan openheid hebben een hogere kans op depressieve symptomen (Braverman, 2024). Mannen hebben behoefte om iets te kunnen bijdragen tijdens een ART behandeling (de Vries, 2024).

De psychologische gevolgen van subfertiliteit kunnen ook nog op de lange termijn impact hebben, hoewel hier weinig onderzoek naar is verricht (Petok, 2015).

Seksuele gezondheid

De diagnose subfertiliteit kan invloed hebben op de seksuele gezondheid van mannen. Seksuele disfunctie in relatie tot mannelijke subfertiliteit wordt behandeld in [module Seksuele disfunctie](#). Naast het risico op een negatief effect van subfertiliteit op mannelijkheid en seksuele functie, kan ook verminderde testisfunctie (met

consequent laag testosteron) op lange termijn de gezondheid nadelig beïnvloeden.

Psychologische stress en relatieproblemen kunnen bijdragen aan erectiestoornissen en verminderd seksueel verlangen "libido".

Oncologische gezondheid

Er is toenemend bewijs dat mannen met subfertiliteit een verhoogd risico hebben op bepaalde vormen van kanker. De sterkste en best onderzochte associatie is met testiskanker (Hanson, 2018). Zowel de subfertiele mannen zelf als hun mannelijke familieleden blijken een verhoogd risico te hebben op het ontwikkelen van testiculaire maligniteiten. Deze bevinding wijst mogelijk op gedeelde genetische of omgevingsfactoren die zowel de vruchtbaarheid als het risico op tumorvorming beïnvloeden. Daarnaast lijkt er een directe relatie te bestaan tussen mannelijke subfertiliteit en het ontstaan van hooggradige prostaatkanker, hoewel dit verband niet eenduidig is (Choy, 2018). Sommige studies suggereren dat mannen zonder kinderen juist een lager risico hebben op prostaatkanker, mogelijk door hormonale of gedragsmatige verschillen. Er is dus sprake van een complex en nog niet volledig opgehelderd verband.

Voor andere vormen van kanker is het bewijs minder uitgebreid, maar een verhoogde incidentie is gerapporteerd voor onder andere melanoom, blaaskanker, schildklierkanker, Hodgkin- en non-Hodgkinlymfoom, en leukemie bij subfertiele mannen. Hoewel de onderliggende mechanismen nog grotendeels onbekend zijn, wordt gedacht dat genetische instabiliteit, defecten in DNA-reparatie, of hormonale afwijkingen hieraan kunnen bijdragen.

Sommige DNA-herstelmechanismen zijn niet enkel verklarend voor mannelijke subfertiliteit maar kunnen ook betrokken zijn bij veroudering en het risico op kanker.

Subfertiliteit komt vaak voor bij kankeroverlevenden, en de lange termijn gezondheid bij deze mannen is specifiek gerelateerd aan lange termijneffecten van de chemo- en radiotherapie, die naast neuro-vasculaire en metabole effecten ook negatieve effecten op de testis- en hypofyse functie kunnen hebben.

Adviezen:

* *Overweeg maandelijks zelfonderzoek van de testikels te adviseren aan alle mannen met subfertiliteit, met nadruk bij testisatrofie, cryptorchisme in de voorgeschiedenis en testiculaire microlithiasis bij echoscopie van het scrotum. Verwijs naar informatiemateriaal hoe dit uit te voeren.*

* *Voer aanvullend echoscopisch onderzoek van de testis uit bij familiale belasting cryptorchisme, testis atrofie of inguinaal gelegen testis.*

* *Bepaal testistumormarkers bij palpabele testistumoren of niet-palpabele echografische testislaesies en verwijs respectievelijk binnen 3 dagen (palpabele tumor) of binnen 3-6 weken (niet palpabele laesie) naar een uroloog.*

Leeftijd component

In de huidige westerse wereld neemt de reproductieve leeftijd voor man en vrouw jaarlijks toe. Hoewel de impact van leeftijd op het reproductieve vermogen van de vrouwen goed bekend is, zijn de effecten van hogere leeftijd bij mannen (gedefinieerd als Advanced Paternal age, APA, boven 40 jaar) minder goed gedocumenteerd. Na correctie voor maternale leeftijd, wordt APA in verband gebracht met een verhoogd

risico op miskraam, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, langere tijd tot zwangerschap en verhoogd gebruik van geassisteerde voortplanting (Ha 2024). Veroudering van de man is geassocieerd met afname van semen parameters, toename van sperma DNA-fragmentatie (SDF) en oxidatieve stress (Gonzalez, 2022; Halvaei, 2020; Aitken, 2023).

Bij het ouder worden, neemt de blootstelling in jaren aan (mutagene) leefstijlfactoren, stress, omgevingsfactoren en ziekte toe. Veroudering van de man veroorzaakt ook specifieke effecten in de testisfunctie door afname van vascularisatie, voeding en ondersteunende processen waardoor cel- en weefselfunctie achteruitgaan en de spermatogenese in kwaliteit en kwantiteit kan gaan afnemen. Ook hormonale veranderingen zoals stijging van het Seks-Hormone-Binding-Globulin (SHBG) en fysiologische daling van het testosteron beïnvloeden de spermatogenese. Bij paternale veroudering speelt het hoge aantal spermatogoniale celdelingen (germline delingen) een dubbelrol: door de vele spermatogoniale DNA-replicatie is er telkens een kans op introductie van mutaties, terwijl reparatiemechanismen met het ouder worden afnemen. Langdurige blootstelling aan mutagene omgevingsfactoren kunnen een extra negatief effect op de integriteit van de spermatogenese (Cioppi, 2019) veroorzaken. Elk jaar van paternale veroudering resulteert in ongeveer 4 nieuwe mutaties (germline de novo mutaties, DNMs) in het nageslacht, terwijl maternale veroudering 0.24-0.38 DNMs per jaar veroorzaakt (Goldmann, 2019; Smits, 2022).

Hoewel de effecten van paternale leeftijd zeldzaam zijn en de aanwezigheid van de novo mutaties in de kinderen niet altijd tot ziekte leidt, kan een hogere paternale leeftijd een verhoogd risico vormen voor de gezondheid van het nageslacht. Zwakke associaties tussen oudere vaders en autismespectrumstoornis of schizofrenie zijn beschreven. Alhoewel de incidentie in de populatie erg laag is, zijn autosomale dominante syndromen zoals achondroplasie, osteogenesis imperfecta en Apert Syndroom ook gerelateerd aan hoge paternale leeftijd (Wood, 2022).

Op het moment van schrijven van deze richtlijn is de bewijsvoering voor leeftijdsgrenzen voor de man ten tijde van geassisteerde voortplanting nog niet eenduidig (wettelijk mag een man tot hoge leeftijd behandeld worden); het wordt verwacht dat in de komende jaren de maximale leeftijd voor de man onderwerp van discussie wordt en dan ook voor de man een wettelijk een maximale leeftijd wordt gehanteerd voor de behandelingen met geassisteerde voortplanting.

Adviezen:

**Hoewel de leeftijd van de man niet door enige interventie kan worden veranderd, is de maatschappelijk bewustwording van de risico's voor de gezondheid van de man zelf en zijn nageslacht bij voortplanten op oudere leeftijd van groot belang.*

Kwaliteit van bewijs

Er is oriënterende literatuurstudie verricht voor de uitwerking van deze tekst; er zijn geen RCT's of systematisch reviews gevonden voor de lange termijn risico's op comorbiditeiten. De tekst is opgesteld op basis van de gevonden literatuur (zie lijn onderaan dit hoofdstuk) en expert opinion, in overeenstemming met alle leden van deze werkgroep. De meeste studies zijn reviews of retrospectieve populatie studies.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun partner)

Informeer de patiënt over het verband tussen subfertiliteit en het kunnen krijgen van gezondheidsproblemen. Leg uit om welke gezondheidsrisico's het gaat en wat zij hierin zelf kunnen doen. Voor de meeste mannen staat het krijgen van kinderen centraal en is deze behandelvraag leidend. Heb aandacht voor de verschillende reacties.

Langetermijnevolgen worden als relevant ervaren als deze concreet gekoppeld kunnen worden aan hun gezondheid in bredere zin. Benoem bijvoorbeeld algehele vitaliteit, levensverwachting en het kunnen blijven functioneren als vader/partner op langere termijn. Het inzien van een relatie tussen subfertiliteit en algehele gezondheid heeft vaak tijd nodig om te begrijpen. De boodschap kan ook als een schok ervaren worden.

Wees ervan bewust dat niet iedereen direct proactief wordt ten aanzien van de gezondheidsrisico's. Daarnaast zijn jonge mannen soms onvoldoende bewust van het mogelijke risico op testistumoren, waardoor de motivatie om zelfonderzoek regelmatig uit te voeren beperkt kan zijn.

Herhalen van informatie bij vervolgspraken is aan te raden. In dat licht ontstaat er vaak wél de bereidheid om zelfonderzoek van de testis te doen en/of gezonder te leven door middel van leefstijlinterventies.

Leg uit hoe het zelfonderzoek van de testikels gedaan kan worden. Het normaliseren van het zelfonderzoek – eventueel ondersteund met visuele instructies of apps – werkt positief mee. Er kan twijfel zijn over de juiste uitvoering, het nut ervan, of men ervaart gêne.

De mannen geven aan behoefte te hebben aan een rol tijdens het ICSI proces (de Vries, 2024).

Kostenaspecten

Het voorkomen van negatieve lange termijneffecten geassocieerd met subfertiliteit al naar verwachting resulteren in lagere zorgkosten in de toekomst. Er is groeiend bewijs dat het investeren in preventieve gezondheidsmaatregelen voor mannen met subfertiliteit op lange termijn kosteneffectief kan zijn, vooral als het gaat om het voorkomen van comorbiditeiten zoals cardiovasculaire ziektes. De verbetering van de algehele gezondheid door middel van leefstijlinterventies kan helpen bij het verlagen van toekomstige zorgkosten, hoewel er variatie is in de mate van effectiviteit afhankelijk van het type interventie.

De resultaten van kosteneffectiviteitsanalyses zijn vaak onzeker door variabelen zoals de kwaliteit van de gebruikte zorg, de mate van betrokkenheid van de patiënt bij leefstijlinterventies, en de lange termijnvolgimpact van interventies. Er is nog steeds een gebrek aan grootschalige, langdurige studies die de daadwerkelijke kosteneffectiviteit van preventieve maatregelen bij subfertiliteit in mannen volledig vaststellen. Veel studies zijn beperkt in tijdsduur of richt zich slechts op specifieke subgroepen, wat leidt tot onzekerheid over de breed toepasbaarheid van de uitkomsten.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Het is van belang is dat alle mannen met subfertiliteit adviezen/counseling/follow-up zouden moeten ontvangen ongeacht in welk ziekenhuis zij behandeld worden. De interventies die noodzakelijk zijn om klachten (uit de comorbiditeiten) worden uit de basispakket vergoed, waardoor geen gezondheidsverschillen te verwachten zijn.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie is aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Het betreft hier enkel mondelinge adviezen over zelf onderzoek en bewustwording. Het belang van informatie over hun eigen toekomst weegt zwaarder. Mensen kunnen vervolgens met de informatie doen wat zij willen: wel of niet opvolgen. Follow-up kan stress opleveren; voordeel is dat de goed geïnformeerde patiënt zich waarschijnlijk eerder zal melden bij de zorgverlener en eerder behandeld zal worden wat persoonlijk voordelen kan leveren. Men wil ook voorkomen dat patiënten de ervaring hebben dat ze onvolledig geïnformeerd zijn (in hun beleving).

Duurzaamheid

Niet van toepassing.

Haalbaarheid

Adviezen en follow-up zijn nog niet standaard omdat kennis nog ontbreekt. Follow-up bijvoorbeeld bij diagnose van testiskanker is vanzelfsprekend, logisch en goed onderbouwd. Van het belang van zelfonderzoek is iedereen overtuigd, net zoals van follow-up bij hypogonadale klachten en hypotestosteronemie. Hoe de follow-up moet gebeuren bij mannen zonder klachten en zonder afwijkingen in het bloed (geen testosteron-tekort), moet nog worden bepaald.

De haalbaarheid hangt af van de mate waarin duidelijke adviezen ten aanzien van follow-up kunnen gegeven en onderbouwd worden.

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De huidige kennis toont aan dat subfertiliteit en infertiliteit op zichzelf een negatief effect hebben op de toekomstige gezondheid van de man, ook zonder onderliggende aandoeningen voorafgaand aan de diagnose van subfertiliteit/ infertiliteit.

a. Welke adviezen kunnen gegeven worden aan zorgverleners en mannen die gediagnosticeerd zijn met subfertiliteit om gezondheid in de toekomst te bevorderen?

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor (Doen).

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Aanvullende diagnostiek en behandeling van co-morbiditeit van orgaansystemen anders dan de testis kan gezondheidswinst opleveren. Aandacht voor het mentale aspect levert gezondheidswinst en kwaliteit van leven op.

b. Is het zinvol om mannen met subfertiliteit follow-up aan te bieden, met als doel het risico op morbiditeit of mortaliteit te verlagen?

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor (Doen).

Rationale van aanbeveling-3: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Voor sommige aspecten van sub- en infertiliteit is dit duidelijk. Een volledige beschrijving van wat de beste follow-up is, is nog niet bekend. Van de aspecten waarvan de follow-up wel bekend is, is het belangrijk dat de zorgverlener op de hoogte is.

c. Hoe zou follow up van mannen met subfertiliteit ingericht kunnen worden?

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling, kennishiaat.

Onderbouwing

Achtergrond

In recent years, there has been a growing awareness of the impact of male subfertility on men's overall well-being. Increasing evidence suggests a correlation between subfertility and various other medical (chronic) conditions, such as (testicular) cancer (Lo, 2020), cardiovascular diseases, immunological disorders, and mental and sexual health (Choy, 2018; Punjani, 2020). While this evidence suggests that infertility is not an isolated condition, it is not clear whether infertility results as a consequence of another underlying condition or whether the biological pathway that causes infertility is the same one involved in the cause of other somatic anomalies (Juchnewitsch, 2024). In both cases, these conditions are associated with higher hospitalization rates and mortality compared to the fertile population. However, the question remains: which comes first? Is subfertility "the canary in the coalmine" predicting underlying health issues, or are these health problems the cause of infertility? (Eisenberg, 2014; Del Giudice, 2020; Chen, 2022; Capogrosso, 2018; Aitken, 2025; Lundberg, 2019).

The origin of these associations remains unclear, but hypotheses suggest that certain genetic and epigenetic components, the role of overlapping biological pathways with other organ functions and development, the influence of multifactorial (lifestyle) factors, oxidative stress, and the relationship with oncology may all contribute to these connections, ultimately leading to increased mortality (Choy, 2018; Murshidi, 2020).

The term "Men's Health" encompasses not only male-related oncological diseases, such as prostate and testicular cancer, but also comorbidities related to genetic, physical, sexual, and mental health. Recent studies have also shown that male subfertility is associated with an increased risk of death (Fallara, 2024; Priskorn, 2025). Subfertile men have a higher likelihood of developing not only prostate cancer or testicular cancer, but also melanoma, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. Although the evidence is weak due to high bias in these studies, the hypothesis that subfertility/infertility poses a threat to men's overall health remains standing (Boeri, 2022). One possible explanation for these findings lies in the increased cellular oxidative stress. A recently published study (Priskorn, 2025) demonstrated that infertile or severely subfertile men (0–5

million sperm cells) live on average three years shorter than men with over 120 million sperm cells. This shortened life expectancy could not be explained by conditions diagnosed in the ten years prior to semen analysis or by education level.

Male subfertility and decreased testicular function - including natural aging (the Aging Male) - are important determinants of male health that require greater attention from healthcare providers, patients, and policy makers. Various possible causes, or a combination of individual, medical, and environmental factors, can contribute to the development of comorbidities and poorer health.

As men typically have less frequent contact with healthcare providers, recognizing these associations and implementing targeted interventions - such as testicular self-exams, follow-up of testosterone levels, and lifestyle interventions - can support long-term health and reduce risks in subfertile men.

This module provides an overview of current data linking male infertility to overall male health and potential impacts on life expectancy. It is essential to raise awareness among healthcare providers about both the short- and long-term aspects of male health, so that appropriate advice and preventive measures can be offered where needed.

The following sections will elaborate on each dimension of male health in greater detail.

Zoeken en selecteren

To answer our clinical question a systematic literature analysis was performed. This was an orientational search to examine long term morbidity in men with subfertility.

Table 1. PICO

Patients	Men with subfertility
Intervention	Long term health outcomes, cardiovascular outcomes, follow-up, comorbidity
Control	Not applicable
Outcomes	Not applicable
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and observational studies From 2005

Relevant outcome measures

The guideline development group did not formulate relevant outcome measures for this orientational search.

Search and select (Methods)

The database Embase (via Embase.com) was searched from 2005 to 27-3-2024 using relevant search terms for systematic reviews (SRs), randomized controlled trials (RCTs) and observational studies (OBS). The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The literature search resulted in 373 hits. The screening of abstracts was performed in the same manner as for a PICO oriented search as described in the tab 'Verantwoording'. A total of 35 abstracts were selected, but none focused on the follow up and long term or comorbidities. Based on the literature, the narrative review shown below was written by the guideline

committee. The selected publications were mainly related to lifestyle factors and fertility. No RCT or systematic review described the risks for cardiovascular outcomes or long-term health in the infertile men, only observational studies covered this topic.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Aitken RJ. Male reproductive ageing: a radical road to ruin. *Hum Reprod*. 2023 Oct 3;38(10):1861-1871. doi: 10.1093/humrep/dead157. PMID: 37568254; PMCID: PMC10546083.
- Aitken RJ. Spermatozoa as harbingers of mortality: the curious link between semen quality and life expectancy. *Hum Reprod*. 2025 Apr 1;40(4):580-584. doi: 10.1093/humrep/deaf027. PMID: 40037897.
- Braverman AM, Davoudian T, Levin IK, Bocage A, Wodoslawsky S. Depression, anxiety, quality of life, and infertility: a global lens on the last decade of research. *Fertil Steril*. 2024 Mar;121(3):379-383. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.01.013. Epub 2024 Jan 13. PMID: 38224730.
- Boeri L, Ventimiglia E, Cazzaniga W, Pederzoli F, Fallara G, Pozzi E, Belladelli F, Baudo A, Frego N, Capogrosso P, Alfano M, Montorsi F, Salonia A. Risk of health status worsening in primary infertile men: A prospective 10-year follow-up study. *Andrology*. 2022 Jan;10(1):128-136. doi: 10.1111/andr.13090. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34369670.
- Capogrosso P, Ventimiglia E, Boeri L, Cazzaniga W, Chierigo F, Montorsi F, Salonia A. Male infertility as a proxy of the overall male health status. *Minerva Urol Nefrol*. 2018 Jun;70(3):286-299. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03063-1. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29595040. Review.
- Chen T, Belladelli F, Del Giudice F, Eisenberg ML. Male fertility as a marker for health. *Reprod Biomed Online*. 2022 Jan;44(1):131-144. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.09.023. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34848151 Review.
- Choy JT, Eisenberg ML. Male infertility as a window to health. *Fertil Steril*. 2018 Oct;110(5):810-814. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.015. PMID: 30316415.
- Cioppi F, Casamonti E, Krausz C. Age-Dependent De Novo Mutations During Spermatogenesis and Their Consequences. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1166:29-46. doi: 10.1007/978-3-030-21664-1_2. PMID: 31301044.
- Del Giudice F, Kasman AM, Ferro M, Sciarra A, De Berardinis E, Belladelli F, Salonia A, Eisenberg ML. Clinical correlation among male infertility and overall male health: A systematic review of the literature. *Investig Clin Urol*. 2020 Jul;61(4):355-371. doi: 10.4111/icu.2020.61.4.355. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32665992; PMCID: PMC7329649.
- Del Giudice F, Kasman AM, Li S, Belladelli F, Ferro M, de Cobelli O, De Berardinis E, Busetto GM, Eisenberg ML. Increased Mortality Among Men Diagnosed With Impaired Fertility: Analysis of US Claims Data. *Urology*. 2021 Jan;147:143-149. doi: 10.1016/j.urology.2020.07.087. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33017614.
- Eisenberg ML, Li S, Behr B, Cullen MR, Galusha D, Lamb DJ, Lipshultz LI. Semen quality, infertility and mortality in the USA. *Hum Reprod*. 2014 Jul;29(7):1567-74. doi: 10.1093/humrep/deu106. Epub 2014 May 15. PMID: 24838701.
- Fallara G, Pozzi E, Belladelli F, Boeri L, Capogrosso P, Corona G, D'Arma A, Alfano M, Montorsi F, Salonia A. A Systematic Review and Meta-analysis on the Impact of Infertility on Men's General Health. *Eur Urol Focus*. 2024 Jan;10(1):98-106. doi: 10.1016/j.euf.2023.07.010. Epub 2023 Aug 10. Erratum in: *Eur Urol Focus*. 2024 Sep;10(5):869-871. doi: 10.1016/j.euf.2024.01.001. PMID: 37573151.
- Goldmann JM, Veltman JA, Gilissen C. De Novo Mutations Reflect Development and Aging of the Human Germline. *Trends Genet*. 2019 Nov;35(11):828-839. doi: 10.1016/j.tig.2019.08.005. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31610893.
- Gonzalez DC, Ory J, Blachman-Braun R, Nackeeran S, Best JC, Ramasamy R. Advanced Paternal Age and Sperm DNA Fragmentation: A Systematic Review. *World J Mens Health*. 2022 Jan;40(1):104-115. doi: 10.5534/wjmh.200195. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33987998; PMCID: PMC8761235.

- Ha AS, Scott M, Zhang CA, Li S, Langroudi AP, Glover F, Basran S, Del Giudice F, Shaw GM, Eisenberg ML. Sociodemographic Trends and Perinatal Outcomes in Fathers 50 Years and Older. *JAMA Netw Open.* 2024 Aug 1;7(8):e2425269. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.25269. PMID: 39088214; PMCID: PMC11294967.
- Halvaei I, Litzky J, Esfandiari N. Advanced paternal age: effects on sperm parameters, assisted reproduction outcomes and offspring health. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020 Nov 13;18(1):110. doi: 10.1186/s12958-020-00668-y. PMID: 33183337; PMCID: PMC7664076.
- Hanson BM, Eisenberg ML, Hotaling JM. Male infertility: a biomarker of individual and familial cancer risk. *Fertil Steril.* 2018 Jan;109(1):6-19. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.005. PMID: 29307404.
- Huyghe E, Chiu PK. Health risks associated with infertility and non-obstructive azoospermia. *Asian J Androl.* 2025 May 1;27(3):428-432. doi: 10.4103/aja20256. Epub 2025 Apr 15. PMID: 40231434 . Review.
- Juchnewitsch, AG, Pomm K, et al Undiagnosed RASopathies in infertile men. *Frontiers in Endocrinology (2024)* 09 April 2024. Doi: 10.3389/fendo.2024.1312357.
- Murshidi MM, Choy JT, Eisenberg ML. Male Infertility and Somatic Health. *Urol Clin North Am.* 2020 May;47(2):211-217. doi: 10.1016/j.ucl.2019.12.008. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32272993 Review.
- Lo EM, Hotaling JM, Pastuszak AW. Urologic conditions associated with malignancy. *Urol Oncol.* 2020 Jan;38(1):23-30. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.12.018. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30611645 Free PMC article. Review.
- Lundberg FE, Johansson AL, Ludvigsson JF. Mortality in 43,598 men with infertility - a Swedish nationwide population-based cohort study. *Clin Epidemiol.* 2019 Jul 26;11:645-657. doi: 10.2147/CLEP.S210180. eCollection 2019. PMID: 31440101.
- Petok WD. Infertility counseling (or the lack thereof) of the forgotten male partner. *Fertil Steril.* 2015 Aug;104(2):260-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.040. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26048155.
- Priskorn L, Lindahl-Jacobsen R, Jensen TK, Holmboe SA, Hansen LS, Kriegbaum M, Lind BS, Siersma V, Andersen CL, Jørgensen N. Semen quality and lifespan: a study of 78 284 men followed for up to 50 years. *Hum Reprod.* 2025 Apr 1;40(4):730-738. doi: 10.1093/humrep/deaf023. PMID: 40037905.
- Punjani N, Lamb DJ. Canary in the Coal Mine? Male Infertility as a Marker of Overall Health. *Annu Rev Genet.* 2020 Nov 23;54:465-486. doi: 10.1146/annurev-genet-022020-023434. PMID: 33228412 Review.
- Škára KH, Åsvold BO, Hernáez Á, Fraser A, Rich-Edwards JW, Farland LV, Næss Ø, Lawlor DA, Brumpton B, Magnus MC. Risk of cardiovascular disease in women and men with subfertility: the Trøndelag Health Study. *Fertil Steril.* 2022 Sep;118(3):537-547. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.05.038. Epub 2022 Jul 13. Erratum in: *Fertil Steril.* 2024 May;121(5):896. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.02.045. PMID: 35840354.
- Smits RM, Xavier MJ, Oud MS, Astuti GDN, Meijerink AM, de Vries PF, Holt GS, Alobaidi BKS, Batty LE, Khazeeva G, Sablauskas K, Vissers LELM, Gilissen C, Fleischer K, Braat DDM, Ramos L, Veltman JA. De novo mutations in children born after medical assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2022 May 30;37(6):1360-1369. doi: 10.1093/humrep/deac068. PMID: 35413117; PMCID: PMC9156847.
- Veltman JA, Tüttelmann F. Why geneticists should care about male infertility. *Nat Rev Genet.* 2024 Dec;25(12):823-824. doi: 10.1038/s41576-024-00773-3. PMID: 39294342.
- de Vries CEJ, Veerman-Verweij EM, van den Hoogen A, de Man-van Ginkel JM, Ockhuijsen HDL. The psychosocial impact of male infertility on men undergoing ICSI treatment: a qualitative study. *Reprod Health.* 2024 Feb 19;21(1):26. doi: 10.1186/s12978-024-01749-6. PMID: 38374039; PMCID: PMC10877778.
- Wood KA, Goriely A. The impact of paternal age on new mutations and disease in the next generation. *Fertil Steril.* 2022 Dec;118(6):1001-1012. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.10.017. Epub 2022 Nov 6. PMID: 36351856; PMCID: PMC10909733.

Organisatie van zorg - Mannelijke subfertiliteit

Aanbeveling

Algemene organisatie van zorg

De organisatie van zorg vraagt om heldere afspraken over wanneer direct te verwijzen naar specifieke zorgverleners. Directe verwijzing vanuit de 1e lijn naar een andrologie team in de regionale ketenzorg mannelijke subfertiliteit verkort de doorlooptijd tot diagnose.

Stem ketenzorg voor de man met subfertiliteit af met partners van de regionale IVF vergunning houdende centra (gynaecologen, fertiliteitsartsen, urologen, embryologen, endocrinologen, seksuologen, klinisch genetica) en partners in 1 van de 6 TESE centra in Nederland.

Regionale afspraken tussen de 2e en 3e lijns urologie/gynaecologie kunnen gemaakt worden, om de zorg toegankelijk te houden.

1. Verwijs naar een centrum waar een uroloog met andrologie expertise of uroloog-androloog en/ of internist-endocrinoloog onderdeel van het team is bij:

- Afwijkend lichamelijk onderzoek (inclusief testisvolume <12ml), varicocèle, cryptorchisme/spectrum van testiculaire dysgenese
- Symptomatisch of asymptomatisch hypogonadisme

2. Verwijs naar een centrum met de mogelijkheid tot TESE bij:

- Azoospermie

Verwijs naar een klinisch geneticus wanneer het andrologische onderzoek hier aanleiding toe geeft. Pre-test counseling voor aanvullend genetisch onderzoek mag verricht worden door de orgaanspecialist, in dit geval de fertiliteitsarts, gynaecoloog-voortplantingsgeneeskunde of uroloog. Post-test counseling genetische diagnostiek (bij een afwijkende uitslag), onderzoek naar dragerschap van recessieve ziektebeelden, en erfelijkheidsonderzoek bij niet-aangedane familieleden is voorbehouden aan de klinisch geneticus.

Genetische diagnostiek kan aangevraagd worden bij een klinisch genetisch centrum in de regio of daarbuiten, afhankelijk van het aanbod van het desbetreffende laboratorium. Genetisch diagnostiek gaat ten koste van het eigen risico van de patiënt en wordt rechtstreeks door het laboratorium gedeclareerd bij de zorgverzekeraar.

Verwijs naar een NWS-seksuoloog, wanneer de anamnese hier aanleiding toe geeft.

Zorgverleners die mannelijke subfertiliteit behandelen

Implementeer de richtlijn om de huidige praktijkvariaties op te heffen.

Neem deel aan regionale netwerkzorg en regionale MDOs of intercollegiaal overleg, als u mannelijke subfertiliteit diagnostiek en behandeling uitvoert om uw andrologische kennis te verbreden en te verdiepen.

Volg en/of geef scholing voor adequate diagnostiek van mannelijke subfertiliteit en daaruit volgende gepaste behandeling.

Zorg dat minstens één professional uit je behandelteam lid is van de SIG Andrologie (multidisciplinair) van de NVOG. Vanuit elke beroepsvereniging is het mogelijk hierbij aan te sluiten.

Draag als lid van de SIG Andrologie bij aan de zichtbaarheid van zorgprofessionals, die mannen met subfertiliteit behandelen zodat zij makkelijker gevonden kunnen worden door andere beroepsverenigingen/belanghebbenden, zodat ze een rol kunnen spelen bij standpunt ontwikkeling en implementatie.

Identificeer kennishiaten m.b.t. mannelijke subfertiliteit voor de kwaliteitsagenda's van de NVOG, NVU en andere wetenschappelijke verenigingen.

Ontwikkel vanuit de beroepsvereniging adequaat patiëntenvoorlichting in samenwerking met de patiëntenverenigingen.

Organiseer als lid van de SIG Andrologie onderwijs over mannelijke subfertiliteit en andrologie, naast differentiatiestages en fellowships Andrologie, die allen kansen bieden om de kwaliteit van zorg te verhogen.

Overwegingen

De richtlijn is ontwikkeld tegen de achtergrond van de huidige organisatie van fertiliteitszorg die in regionale netwerken georganiseerd is rondom centra met een vergunning voor in vitro fertilisatie (IVF).

Patiënten met een onvervulde kinderwens worden door de huisarts verwezen naar een ziekenhuis voor medisch specialistische zorg nadat een anamnese is afgenomen en aanvullend onderzoek is ingezet door middel van een semenanalyse en waar nodig door de huisarts adviezen met betrekking tot leefstijl en mediatie gebruik zijn gegeven. Bij medisch specialistische fertiliteitszorg wordt de richtlijn oriënterend fertiliteitsonderzoek danwel de richtlijn mannelijke subfertiliteit gevolgd.

Gezien het multidisciplinaire karakter van zorg rondom de mannelijke subfertiliteit is van belang dat er heldere werkafspraken zijn binnen het regionale netwerk wie wat doet zodat zaken niet dubbel verricht worden of juist vergeten worden.

De minimum aanbevelingen in de organisatie van zorg gaan uit van de bestaande regionale zorgketens rondom de 16 vergunning houdende ivf-centra waarvan zes centra TESE en TESE-ICSI aanbieden. Hierbij wordt rekening gehouden met een kraptemodel in de zorg door beperkte middelen en toegang tot medisch specialistische zorg (kosten-baten analyse als basis voor financiering, praktijkvariatie op basis van beschikbare medisch inhoudelijke kennis en huidige opleidingsmogelijkheden).

De implementatie van de aanbevelingen uit de uitgangsvragen van deze richtlijn is realistisch mits de bestaande regionale netwerken en ketenzorg afspraken deels worden aangepast.

In dit optimum netwerkmodel professionaliseren de bestaande multidisciplinaire SIG Andrologie ingebed in

de NVOG (met vertegenwoordiging vanuit de KLEM (embryologen), vereniging voor fertiliteitsartsen, gynaecologen en urologen) en de monodisciplinaire werkgroep Andrologie van de NVU zich op het gebied van (kennis)netwerk vorming, bij- en nascholing, toetsing van kennis, zorgevaluaties/uitwisseling van zorg en onderzoeksresultaten. Er is ambitie om een landelijk multidisciplinair (genetische) casuïstiek overleg in te richten en om een nationaal onderzoeksconsortium op te richten.

De werkgroep geeft aanbevelingen voor de organisatie van zorg, die de kwaliteit van en toegang tot specialistische zorg voor de subfertiële man verder zullen bevorderen.

Samenhang met de NHG-richtlijn en NVOG OFO man

In alle richtlijnen in zowel 1e als 2e lijn betreffende subfertiliteit is aandacht voor anamnese, adviezen met betrekking tot leefstijl en wordt de semenanalyse gezien als een eerste stap met betrekking tot aanvullend onderzoek.

In het minimummodel blijft de semenanalyse de hoeksteen van de diagnose mannelijke subfertiliteit. Deze richtlijn adviseert om de VCM niet als enige indicator voor lichamelijk onderzoek van de man te gebruiken. Dit sluit niet aan bij de richtlijn OFO waarin een andrologisch onderzoek alleen wordt geadviseerd bij andrologische klachten, danwel een afwijkende semenanalyse. Voorstel om bij alle mannen die onderdeel zijn van een subfertil paar ten minste anamnese van de man te verrichten, en wanneer de anamnese hier aanleiding toe geeft ook een lichamelijk onderzoek van de man uit te voeren om het testis volume en de positie van de testis vast te stellen en de individuele semenparameters te interpreteren in de context van alle informatie (uitslag semenanalyse en evt. klachten) die verzameld is.

De verantwoording voor het belang van lichamelijk onderzoek van de man met een relevante voorgeschiedenis, klachten en/of een afwijkende semenanalyse, is om de verlegenheidsdiagnose "onbegrepen subfertiliteit" terug te dringen, de betrokkenheid van mannelijke factoren te onderkennen en de aanname dat normospermie mannelijke factor subfertiliteit volledig uitsluit te ontcrachten. Alle mannen die onderdeel zijn van een subfertil paar verdienen leefstijlinventarisatie en adviezen die de algemene, seksuele en mentale gezondheid kunnen bevorderen.

In het optimum organisatie van zorg model sluit een normale semenanalyse diagnostiek en counseling van de man niet uit. Op dit moment is de (kosten) effectiviteit van aanvullende moleculaire tests bij "onbegrepen subfertiliteit" niet aangetoond. Zie [module Genetisch onderzoek](#) voor de implementatie van genetisch onderzoek bij klinische situaties zonder azoöspermie waarbij genetisch onderzoek geïndiceerd is.

Onderbouwing

Achtergrond

In deze module wordt ingegaan op de organisatorische basisvoorwaarden voor adequate zorg voor patiënten met mannelijke subfertiliteit. De werkgroep doet minimum en optimum aanbevelingen ten aanzien van aspecten aangaande de organisatie van de zorg voor patiënten met een mannelijke subfertiliteit. Hierbij spelen de beschikbaarheid (van nodige financiën, mensen en middelen), de werkbaarheid, en de wenselijkheid een belangrijke rol in de overwegingen.

Kaders voor optimale zorg

De organisatie van zorg moet patiëntgericht zijn, met aandacht voor samen beslissen.

Er dient een gestroomlijnde samenwerking te zijn tussen de eerste, tweede en derde lijn om onnodige vertraging in diagnostiek en behandeling te voorkomen.

De financiering van zorg en behandelingen moet transparant en toegankelijk zijn, met duidelijke criteria voor vergoeding vanuit de zorgverzekeraars.

De “patiëntenreis” is het uitgangspunt voor de implementatie van de richtlijn. De uitgangspunten voor zowel de minimum als optimum organisatie van zorg vanuit patiënt en zorgverleners perspectief, gaan uit van:

- Zo kort als mogelijke tijd tot diagnose
- Zo kort als mogelijke tijd tot behandeling van de oorzaken of cofactoren van mannelijke subfertiliteit
- Optimalisatie van leefstijl- en of omgevingsfactoren die mannelijke fertiliteit bevorderen
- Reduceren van mentale en seksuele gezondheidsproblemen ten gevolge van mannelijke subfertiliteit en/of ongewenste kinderloosheid.
- Toegang tot ‘evidence based’ en uniforme informatie voor de patiënt en zorgverlener
- Minimale praktijkvariatie en verschil in medisch en maatschappelijke kennis van zorgverleners en behandelteams
- Bieden van zinnige (evidence based) zorg, waarbij rekening wordt gehouden met beperkte financiële middelen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 30-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.