

Richtlijn Obstructieve Azoöspermie

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Urologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Vereniging voor Klinische Embryologie

Patientenvereniging Freya

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Richtlijn Obstructieve Azoöspermie
Autorisatiefase januari 2020

Colofon

RICHTLIJN OBSTRUCTIEVE AZOÖSPERMIE

© 2020

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT

030 282 32 18

nvu@xs4all.nl

www.nvu.nl

Alle rechten voorbehouden:

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Algemene inleiding	5
Verantwoording.....	9
Module 1 Wat te bespreken bij het eerste consult	18
Module 2 ICSI of refertilisatie	55
Module 3a Operatietechniek refertilisatie	62
Module 3b Operatietechniek: vasovasostomie versus vaso-epididymostomie	74
Module 4 Peroperatief invriezen van zaadcellen	79
Module 5 Follow-up na refertilisatie.....	103
Module 6 Organisatie van Zorg.....	109
Stroomschema's Obstructieve Azoöspermie	115
Kennislacunes	117
Patiëntinformatie	119

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep leden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Werkgroep

- Dr. M. (Marij) Dinkelman-Smit, uroloog-androloog, Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, NVU (voorzitter)
- Dr. J.H. (Herman) van Roijen, uroloog-androloog, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis te Tilburg, NVU
- Dr. K.W.M. (Kathleen) D'Hauwers, uroloog-androloog, Radboud Universitair Medisch Centrum te Nijmegen, NVU
- Dr. A. (Andreas) Meißner, uroloog-androloog, Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie AMC te Amsterdam, NVU
- Dr. K. (Kathrin) Fleischer, gynaecoloog, Radboud Universitair Medisch Centrum, te Nijmegen, NVOG
- Dr. Ir. G.W. (Godfried) van der Heijden, klinisch embryoloog, Radboud Universitair Medisch Centrum te Nijmegen, KLEM

Namens patiëntenvereniging Freya

- J. (José) Knijnenburg, patiënt vertegenwoordiger

Met ondersteuning van

Dr. I.M. (Irina) Mostovaya, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, Utrecht

Dr. A. (Anne) Bijlsma-Rutte, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Wanneer zaadcellen normaal worden aangemaakt in de testikels, maar ontbreken in het sperma, wordt dit obstructieve azoöspermie genoemd. Meestal gaat het om mannen die in het verleden een sterilisatie ondergingen, maar ook aangeboren of verworven obstructieve azoöspermie komen voor.

Kinderwens bij paren bij wie bij de man obstructieve azoöspermie heeft, kan behandeld worden met een (herstel)operatie of geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen.

Sinds 2015 vindt jaarlijks landelijk kwaliteitsmonitoring overleg plaats over de uitkomsten van geassisteerde voortplanting met chirurgische verkregen zaadcellen voor zowel obstructieve als non-obstructieve azoöspermie. (multidisciplinaire Special Interest Group SIG Andrologie, <https://www.nvog.nl/organisatie/pijler-voortplantingsgeneeskunde/> Aanmelding als lid van de SIG kan via: liesbethekkers@nvog.nl, met in de tekst vermelding van het verzoek tot lid worden van de SIG 'Andrologie binnen de VPG', NAW gegevens en BIG nummer.

Tijdens dit landelijk overleg is duidelijk geworden dat zowel de indicatiestelling, behandeltechniek, als de uitkomsten van zowel refertilisaties als geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen bij mannen met obstructieve azoöspermie in Nederlandse voortplantingscentra niet eensluidend zijn. Daarnaast zijn niet alle urologen die monodisciplinair obstructieve azoöspermie chirurgisch behandelen, lid van de SIG andrologie of onderdeel van het kwaliteitsmonitoring overleg.

De landelijke netwerkrichtlijn Subfertiliteit uit 2011 (<https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/02/Subfertiliteit-landelijke-netwerkrichtlijn-1.0-20-05-2011.pdf>) en de multidisciplinaire kwaliteitsnorm "Geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen" uit 2013 (<https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/02/Geassisteerde-voortplanting-met-chirurgisch-verkregen-zaadcellen-1.0-22-05-2014-.pdf>) voorzien niet in concrete multidisciplinaire indicatiestelling op basis van kenmerken van de man met obstructieve azoöspermie en zijn partner. Ook ontbreken aanbevelingen over behandelprincipes voor de technische uitvoering van microchirurgische behandelingen. Tot slot is ook de inrichting van zorg voor het paar met kinderwens bij wie de man obstructieve azoöspermie heeft niet omschreven binnen de kaders van specifieke kwaliteitsindicatoren en gecertificeerde faciliteiten zoals IVF laboratoria en cryopreservatie banken voor zaadcellen, eicellen en embryo's.

Door het ontbreken van een evidence based richtlijn voor de zorg voor het paar met kinderwens bij wie de man een obstructieve azoöspermie heeft, zijn praktijkvariatie en inefficiënte monodisciplinaire zorg ontstaan waarbij risico bestaat op onnodige, belastende behandelingen met hoge kosten voor zowel de patiënt als de gemeenschap.

In de huidige praktijk kan iedere uroloog een hersteloperatie na vasectomie uitvoeren, op de wijze waarmee hij of zij vertrouwd is. Anderzijds wordt invasieve geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen aangeboden in voortplantingscentra aan gezonde vrouwen met uitstekende kans op natuurlijke zwangerschap als de partner met obstructieve azoöspermie een refertilisatie zou ondergaan.

Op basis van bovenstaande ontwikkelingen en argumenten is draagvlak ontstaan voor de ontwikkeling van een evidence based richtlijn obstructieve azoöspermie, die aansluit bij de dagelijkse praktijk, om medisch inhoudelijk hoog kwalitatieve urologische- en multidisciplinaire voortplantingsgeneeskundige-zorg in Nederland te borgen. Daarnaast wordt een heldere beslisboom en patiënten informatie opgeleverd waardoor behandelaars de patiënt goed kunnen counsellen en het paar een afgewogen keuze kan maken voor de voor hen meest optimale behandelmodaliteit.

Doel van de richtlijn

Dit project beoogt een richtlijn module Obstructieve Azoöspermie toe te voegen aan de bestaande richtlijnen en kwaliteitsnorm met als doel de praktijkvariatie, inefficiënte zorg en onnodige kosten in de behandeling van obstructieve azoöspermie terug te dringen en te voorzien in eensluitende patiëntinformatie.

Afbakening van de richtlijn

De aard en omvang

Onvervulde kinderwens komt voor bij ongeveer 15% van de Westerse bevolking. In ongeveer de helft van de gevallen is er sprake van een mannelijke factor. Obstructie vertegenwoordigt ongeveer 10 tot 15% van de oorzaken van mannelijke subfertiliteit.

De obstructie is meestal iatrogeen na vasectomie of liesbreuk of scrotale chirurgie, maar kan ook congenitaal of verworven zijn na urogenitale inflammatie.

In West-Europa laat ongeveer 15% van de mannen een vasectomie uitvoeren, als vorm van anticonceptie. Hiervan krijgt circa 10% spijt, meestal vanwege hernieuwde kinderwens in een nieuwe relatie. Uiteindelijk laat 2 tot 6% van de mannen een hersteloperatie verrichten.

Medische behandeling kinderwens behelst behandeling van het paar. Vanuit monodisciplinair urologisch perspectief gezien is de uitkomst van een succesvolle hersteloperatie van de continuïteit van de tractus urogenitalis terugkeer van zaadcellen in het sperma. Echter, de klinisch relevante uitkomst voor de patiënt en zijn partner is de geboorte van een of meerdere gezonde kinderen. Deze uitkomst is afhankelijk van prognostische factoren voor natuurlijke zwangerschap bij de man (oorzaak van de obstructieve azoöspermie, techniek van de eventuele vasectomie, obstructie interval: tijd tussen vasectomie en hersteloperatie, het voorkomen van motiele zaadcellen tijdens de operatie, functie van de epididymis), maar ook bij de vrouwelijke partner (leeftijd, ovulatie, tuba pathologie, ovariële reserve).

Prognostische factoren bij zowel de man als de vrouw en specifieke omstandigheden van het paar, kunnen het alternatief van refertilisatie, geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen, een betere keuze maken. Bij obstructieve azoöspermie kan door middel van percutane epididymale sperma aspiratie (PESA), microchirurgische epididymale sperma aspiratie (MESA) of testiculaire sperma extractie (TESE) gevolgd door IVF middels intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI) een gezonde zwangerschap en de geboorte van een kind tot stand gebracht worden.

Naast multidisciplinaire indicatiestelling en counseling over de verschillende behandelopties is inventarisatie van de sociale context van het paar met kinderwens belangrijk om de kans op geboorte van een gezond kind in een veilige leefomgeving te borgen. Ook morele en socio-economische overwegingen kunnen hierbij van invloed zijn. (Zie "Mogelijke morele contra-indicaties bij vruchtbaarheidsbehandelingen" 2010 <https://www.nvog.nl/wp->

<content/uploads/2017/12/Mogelijke-morele-contra-indicaties-bij-vruchtbaarheidsbehandelingen-1.0-04-06-2010.pdf>).

Zowel tijdsverlies, hoge en onnodige kosten kunnen voorkomen worden, wanneer de meest passende behandeling van het paar met kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie heeft in eerste instantie wordt aangeboden. Chirurgisch technische aspecten van refertilisaties, kwalificaties van de uroloog en de instelling waar de ingreep en het postoperatief beloop vervolgd wordt, hebben ook invloed op de kans op de geboorte van een kind na behandeling.

Daarnaast kunnen meerdere ingrepen en handelingen voorkomen worden, door in één behandel- en follow-up-traject alle beschikbare kansen op een gezonde zwangerschap en een kind te benutten.

Achtergrondinformatie: Refertilisatie technieken en afwegingen hierbij

Klassiek wordt bij een refertilisatie een vasovasostomie (VVS) uitgevoerd. Hierbij wordt een spanningsvrije anastomose gemaakt tussen de uiteinden van het vas deferens. Volgens de internationale literatuur wordt de VVS standaard uitgevoerd met behulp van een operatie microscoop en microchirurgisch hechtmateriaal. Uit een enquête, ontworpen door de werkgroep en uitgezet onder Nederlandse urologen, blijkt dat de VVS in de Nederlandse praktijk ook wordt uitgevoerd met behulp van een loep bril vergroting of met het blote oog (Zie Bijlage: Enquête NVU).

Wanneer er peroperatief geen vloeistof of alleen dikke vloeistof zonder zaadcel(resten) wordt gezien in een preparaat van vocht uit het proximale vas deferens uiteinde, wordt secundaire epididymale obstructie vermoed. Bij epididymale disfunctie zal VVS niet tot een zwangerschap leiden omdat de postoperatieve sperma kwaliteit ondanks technisch geslaagde refertilisatie onvoldoende blijft. Onder internationale uroloog-andrologen collega's is het gemeengoed indicatie te stellen voor hoog complexere -vaso-epididymostomie (VES) bij afwezigheid van zaadcellen in peroperatief onderzochte vloeistof uit het vas deferens. Het risico op epididymale disfunctie is verhoogd bij een obstructie interval langer dan 10 tot 15 jaar, maar kan ook eerder optreden.

De kans op terugkeer van zaadcellen in het sperma en natuurlijke zwangerschap na de VES is lager dan na VVS. Tijdens een VES kunnen epididymale zaadcellen worden ingevroren (MESA), om eventueel geassisteerde voortplanting mogelijk te maken zonder een tweede chirurgische procedure bij de man. In Nederland wordt VES niet door alle urologen die VVS aanbieden beheerst. MESA tijdens VES wordt niet systematisch aangeboden.

Tijdens VVS is peroperatieve chirurgisch verkrijgen van zaadcellen uit de epididymis gecontra-indiceerd in verband met mogelijk introduceren van obstructie op epididymis niveau. Het invriezen van motiele zaadcellen uit het vas deferens of de testis door middel van een TESE procedure is mogelijk. In sommige Duitse en Belgische centra wordt simultaan refertilisatie en TESE aangeboden, om over reeds opgeslagen testiculaire zaadcellen ten bate van ICSI te beschikken, als refertilisatie faalt. De doelmatigheid en kosteneffectiviteit van deze werkwijze is evenwel onzeker. In een retrospectieve studie leek het gebruik van epididymale zaadcellen bij obstructieve azoöspermie te leiden tot betere zwangerschapsresultaten dan het gebruik van testiculaire zaadcellen (Wely, 2015).

Evaluatie van de ingreep

Postoperatief wordt herstelde doorgankelijkheid van het vas deferens beoordeeld met een

semenanalyse. Er is geen eenduidig advies over follow up duur, counseling op restenose, indicatie of doelmatigheid van het postoperatief invriezen van zaadcellen uit het sperma en advies wanneer natuurlijke zwangerschap niet meer af te wachten en over te gaan tot geassisteerde voortplanting.

Het evidence based vastleggen van zowel de multidisciplinaire indicatiestelling, chirurgisch technische aspecten en follow up in de richtlijn module Obstructieve Azoöspermie beoogt de huidige praktijkvariatie tegengaan, de kwaliteit van zorg te optimaliseren en de kosteneffectiviteit te verhogen. Het doel is patiënten en hun partners tijdige toegang tot zo veilig mogelijke, doeltreffende en doelmatige zorg te verschaffen, verleend door de daarbij passende professional in de meest geschikte setting.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor mannen met obstructieve azoöspermie, die onderdeel zijn van een paar met een kinderwens. Deze richtlijn geldt dus voor urologen, gynaecologen, fertiliteitsartsen en klinisch embryologen. Huisartsen en klinisch chemici kunnen de richtlijn raadplegen. Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) heeft gesteld dat het formuleren van kwaliteitsnormen voor de behandeling van obstructieve azoöspermie buiten de expertise van de huisarts ligt. Het NHG heeft om die reden in de voorbereidende fase van de richtlijn geen adhesieverklaring afgegeven en evenmin een huisarts afgevaardigd in de werkgroep.

Definities en begrippen

<i>OA</i>	<i>Obstructieve Azoöspermie</i>
<i>VVS</i>	<i>Vasovasostomie</i>
<i>VES</i>	<i>Vasoepididymostomie</i>
<i>PESA</i>	<i>Percutane Epididymale Sperma Aspiratie</i>
<i>MESA</i>	<i>Microchirurgische Epididymale Sperma Aspiratie</i>
<i>TESE</i>	<i>TEsticulaire Sperma Extractie</i>
<i>ICSI</i>	<i>IntraCytoplasmatische Sperma Injectie</i>
<i>ART</i>	<i>Assisted Reproduction Technologies ~ Geassisteerde voortplanting</i>

Referenties

van Wely, M., Barbey, N., Meissner, A., Repping, S., & Silber, S. J. (2015). Live birth rates after MESA or TESE in men with obstructive azoospermia: is there a difference?. *Human Reproduction*, 30(4), 761-766.

Verantwoording

Leeswijzer

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2024 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Urologie of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Urologie is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Autorisatie

De richtlijn zal voor autorisatie worden aangeboden aan:
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Vereniging voor Klinische Embryologie
Patientenvereniging Freya

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

De richtlijn heeft tot doel te komen tot een uniforme en zo mogelijk evidence based aanpak van de behandeling van mannen met obstructieve azoöspermie, die onderdeel zijn van een paar met een kinderverwens. Dit betreft de intake en behandeling van zowel patiënt als de partner. Daarnaast wordt aandacht besteed aan de follow-up na refertilisatie.

Doelgroep

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor mannen met obstructieve azoöspermie, die onderdeel zijn van een paar met en een kinderwens. Deze richtlijn geldt dus voor urologen, gynaecologen, fertiliteitsartsen en klinisch embryologen. Huisartsen en klinisch chemici kunnen de richtlijn raadplegen. Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) heeft gesteld dat het formuleren van kwaliteitsnormen voor de behandeling van obstructieve azoöspermie buiten de expertise van de huisarts ligt. Het NHG heeft om die reden in de voorbereidende fase van de richtlijn geen adhesieverklaring afgegeven en evenmin een huisarts afvaardigt in de werkgroep.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2017 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met obstructieve azoöspermie (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroep leden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroep leden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Achternaam werkgroep lid	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Getekend op
Knijnenburg	Directeur bij Freya, de patiëntenvereniging voor mensen met een vruchtbaarheidsprobleem	Als patiëntvertegenwoordiger betrokken bij div. onderzoek met name via NVOG consortium, onbetaald Als patiëntvertegenwoordiger betrokken bij project Beslist Samen van NVZ en Patiëntenfederatie, betaald (aan Freya)	Nee	Nee	Nee	Boegbeeldfunctie bij patiëntenorganisatie	Nee	18-8-2017
D'Hauwers	Stafflid urologie, 0.9fte, hoofdsectie	Zitting in andere werkgroepen, onbetaald.	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Geen	Neen	20-8-2017

	andrologie, Radboud Universiteit Medisch Centrum	Deze hebben geen invloed op de huidige zitting.						
Van der Heijden	Klinisch embryologisch Radboud umc, voorheen Erasmus MC	Geen	Geen	Nee	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Nee	24-8-2017
Dinkelmann-Smit	Uroloog-Androoloog, Erasmus MC	onbetaald commissie werk: wetenschappelijke commissie NVU, panel member Pancare Life Oncofertility guideline, associate member EAU male hypogonadisme guideline, associate member section of Andrology EAU (ESAU), bestuurslid SIG Andrologie (NVOG)	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	7-9-2017
Meißner	Uroloog - Androoloog bij Amsterdam UMC, locatie AMC Stafid afdeling Urologie en Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde	Lid van de Commissie "Anti-infectie, Resistentie und Therapie" des Robert-Koch-Instituts, Berlin – onbetaald werkgroep "Infectiologie en Hygiëne" zoals "ICT" Deutsche Gesellschaft für Urologie – onbetaald, panel member	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	12-9-2017

		Pancare Life Oncofertility guideline – onbetaald, bestuurslid SIG Andrologie (NVOG) - onbetaald						
Fleischer	Gynaecoloog Radboud UMC	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	22-9-2017
Ket	Medisch informatiespecialist/literatuuronderzoeker, medische Bibliotheek, Universiteitsbibliotheek, Vrije Universiteit Amsterdam	Docent voor commissie bij en nascholing, werkgroep biomedische informatie van de KNVI (beroepsvereniging bibliotheken) betaald	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	30-1-2018
Delvaux	Medisch informatiespecialist Maxima Medisch Centrum, Veldhoven	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	30-1-2018
Van Roijen	Uroloog-Androloog ETZ Tilburg	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	7-2-2019

Inbreng patiënten perspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiënten perspectief door een afgevaardigde van de patiëntenvereniging Freya. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de patiëntenvereniging Freya en Patiëntenfederatie Nederland.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden in Module 6 “Organisatie van zorg”. De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de huidige richtlijn, om de registratielast niet toe te laten nemen. Wel onderstreept de werkgroep het belang van systematisch bijhouden van behandelingen en uitkomsten. De werkgroep beveelt aan de patency na VVS/VES, Sperm Retrieval Rate na PESA/MESA/TESE en levend geboren na refertilisatie en PESA/MESA/TESE-ICSI te bespreken in de SIG Andrologie.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens werden stakeholders uitgenodigd voor een knelpuntenbijeenkomst (Invitational conference). Vanwege het lage aantal aanmeldingen (één vanuit de V&VN, 2 vanuit Freya) is de bijeenkomst geannuleerd en een schriftelijke knelpuntenanalyse georganiseerd. Er zijn schriftelijk een knelpunten aangedragen door de V&VN en Freya (zie Bijlage: Schriftelijke Knelpuntenanalyse).

De werkgroep stelde vervolgens een long list met knelpunten op en prioriteerde de knelpunten op basis van: (1) klinische relevantie, (2) de beschikbaarheid van (nieuwe) evidence van hoge kwaliteit, (3) en de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten. (zie Bijlage: Schriftelijke Knelpuntenanalyse)

Enquête

De werkgroep stelde een enquête op, welke werd uitgezet onder leden van de NVU.

De uitgangsvragen bij het ontwerp van de enquête waren:

1. Wat doet de Nederlandse uroloog; aantal refertilisaties per jaar? Ervaringsjaren? Welke operatie techniek; microchirurgisch, loep bril of blote oog?
2. Welke factoren bij man of vrouw spelen een rol bij de keuze voor het type refertilisatie of de keuze over het gaan tot geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen?
3. Hoe prioriteert de Nederlandse uroloog bestaande knelpunten (top 3), eventueel aangevuld met eigen knelpunten?

De werkgroep discussieerde over manieren om onder patiënten te toetsen wat voor hen als knelpunten in de zorg werd ervaren. Wat hadden patiënten willen weten voordat ze een behandelbeslissing namen? In samenspraak met de vertegenwoordiger van de patiëntenvereniging Freya werd besloten geen patiënten enquête te ontwikkelen, maar wel een patiënten voorlichting brochure.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Aanvullend op het plan van aanpak in de bijlage, hieronder de beoogde vragen en richtlijnmodules:

1. Literatuuronderzoek, waarbij middels een gestructureerde systematische review gepoogd wordt gegevens te vergaren om evidence-based de volgende conceptvragen (de uiteindelijke vragen volgen pas na de invitational conference en knelpuntenanalyse) te kunnen beantwoorden en uit te werken volgens de gestelde kwaliteitscriteria zoals beschreven in richtlijnen 2.0:
 - a) Wat is de kans op succesvolle refertilisatie en zwangerschap van chirurgische reconstructie ten opzichte van geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen?
 - b) Wat is de prognostische waarde van leeftijd van de vrouw bij refertilisatie versus geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen?
 - c) Hoe belangrijk is het obstructie interval in de beslissing chirurgische refertilisatie versus geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen?
 - d) Hoe snel na een sterilisatie is de kans op epididymale disfunctie of obstructie dermate groot dat rekening gehouden moet worden met vaso-epididymostomie (VES) in plaats van vasovasostomie (VVS)?
 - e) Wanneer is intra-operatief opslaan van MESA/TESE-materiaal tijdens chirurgische reconstructie geïndiceerd?
 - f) Welke ervaring/opleiding is nodig om vaso-vasostomie (VVS) te kunnen verrichten?
- 2) Opstellen van evidence-based richtlijn module(s) op de volgende beoogde gebieden:
 - a) Indicatiestelling tot refertilisatie door middel van VVS/VES versus geassisteerde voortplanting door middel van ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen.
 - b) Minimale vereisten voor urologen die chirurgische reconstructies uitvoeren (VVS, VES).
 - c) Indicatie voor behandeling in voortplantingscentra met microchirurgische.

Expertise/chirurgische zaadcelwinning met ICSI/invriezen van zaadcellen capaciteit

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroep leden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiënten perspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR - voor systematische reviews; Cochrane - voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; Newcastle-Ottawa - voor observationeel onderzoek; QUADAS II - voor diagnostisch onderzoek.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none">er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk*	<ul style="list-style-type: none">er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none">er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none">er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;de literatuurconclusie is zeer onzeker.

**in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is in plaats van 'matig'*

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose
De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroep leden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten

(overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje Overwegingen.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroep leden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patiënt values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten samen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van Zorg.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn heeft de werkgroep overwogen om interne kwaliteitsindicatoren te ontwikkelen om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de huidige richtlijn, omdat er of geen substantiële barrières konden worden geïdentificeerd die implementatie van de aanbeveling zouden kunnen bemoeilijken.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptringlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptringlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E., ... & Bossuyt, P. (2008). Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations: GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ: British Medical Journal*, 336(7653), 1106.
- Wessels, M., Hielkema, L., & van der Weijden, T. (2016). How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 104(4), 320.

Module 1 Wat te bespreken bij het eerste consult

Uitgangsvraag

Welke zaken dienen besproken te worden bij een eerste consult van een paar waarbij de man obstructieve azoöspermie heeft?

Inleiding

Wanneer een man met een obstructieve azoöspermie en kinderwens wordt gezien door de uroloog is de focus te vaak het slagen van de refertilisatie en niet de achterliggende vraag, namelijk het vervullen van de kinderwens. De keuze tussen (in extremis) 1) refertilisatie gevolgd door wachten op een natuurlijke zwangerschap of 2) geen refertilisatie en begin van een IVF-traject is een afweging van, onder andere, prognostische factoren. Wat zijn die prognostische factoren?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn prognostische factoren bij een paar met onvervulde kinderwens voor de kans op natuurlijke zwangerschap of kunstmatig bereikte zwangerschap of een gezond kind als de man een obstructieve azoöspermie heeft?

Deelvraag-1

Wat is de kans op natuurlijke zwangerschap of kunstmatig bereikte zwangerschap of een gezond kind na refertilisatie bij een paar met onvervulde kinderwens waarbij de man een obstructieve azoöspermie heeft?

- P:** paren met een kinderwens waarbij de man een obstructieve azoöspermie heeft;
- I:** prognostische factoren: kenmerken van man: leeftijd, BMI, roken, alcohol- en drugsgebruik, medische geschiedenis. obstructie-interval, sterilisatietechniek, spermamotiliteit na refertilisatie; en kenmerken van de vrouwelijke partner: leeftijd, BMI, roken, alcohol- en drugsgebruik, medische geschiedenis, gynaecologische geschiedenis (endometriose, tubapathologie, ovariële reserve), pariteit, graviditeit, het hebben van een regelmatige cyclus;
- C:** afwezigheid van prognostische factoren;
- O:** doorgaande zwangerschap, geboorte van een gezond kind.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de kans op een gezond kind of levendgeborene een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en doorgaande zwangerschap een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is op 16 februari 2018 en in de database de Cochrane Library (via Wiley)) is op 19 februari 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en observationele studies die prognostische factoren beschrijven voor de kans op zwangerschap bij paren met een kinderwens waarbij de man obstructieve azoöspermie heeft. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De

literatuurzoekactie leverde 433 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) populatie bestaande uit paren met een kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie had; 2) multivariate analyse van prognostische factoren voor de kans op doorgaande zwangerschap en/of geboorte van een gezond kind.

Patiëntkenmerken van de man en zijn vrouwelijke partner werden als prognostische factoren meegenomen. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 85 studies voorgeselecteerd. Op basis van cross-referencing werd nog 1 extra studie geïdentificeerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 78 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 8 studies definitief geselecteerd.

Als achtergrondinformatie voor dit hoofdstuk zijn op basis van deze literatuursearch en de literatuursearch uit de Module 'Invriezen zaad' studies geselecteerd die de incidentie van zwangerschap en/of geboorte van een levend kind rapporteerden bij mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergingen. Er werden 34 studies geïdentificeerd. Deze studies werden niet opgenomen in de literatuursamenvatting, tenzij ze prognostische factoren rapporteerden. Er werden geen extra studies geïdentificeerd die prognostische factoren rapporteerden.

In totaal zijn acht onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Voor het bestuderen van prognostische factoren is het ideale studiedesign een RCT waarin de effectiviteit van een intern en extern gevalideerd prognostisch model wordt onderzocht. Indien er geen studie aanwezig is met dit design, heeft een studie waarin een prognostisch model extern wordt gevalideerd de voorkeur. Indien er ook geen studie aanwezig is met dit design, heeft een studie waarin een prognostisch model intern wordt gevalideerd de voorkeur. Indien er ook geen studie aanwezig is met dit design, wordt er gebruikt gemaakt van studies waarin prognostische factoren middels een multivariate analyse worden bestudeerd.

In totaal werden acht retrospectieve cohortstudies gevonden die prognostische factoren bestudeerden middels multivariate analyse. Zeven studies beschreven prognostische factoren voor de kans op doorgaande zwangerschap (van Dongen, 2012; Friedler, 2002; Gerrard, 2012; Hinz, 2008; Kim, 2005; Magheli, 2010; Smrkoj, 2010). Eén retrospectieve cohortstudie rapporteerde prognostische factoren voor de kans op levendgeborene (Davis, 2017). Omdat de studiepopulatie van Smrkoj (2010) hoofdzakelijk patiënten met een andere etiologische oorzaak van obstructieve azoöspermie dan een eerdere vasectomie beschrijft, worden de resultaten van deze studie apart geanalyseerd.

Davis (2017) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie die een vasovasostomie ondergingen. In totaal werden 116 mannen bestudeerd: 106 mannen ondergingen de refertilisatie, 10 (8.6%) zagen hier voortijdig van af. De gemiddelde leeftijd ten tijde van refertilisatie was 42 jaar (SD 7, range 30 tot 57) van de mannen en 34 jaar (SD 4, range 27 tot 45) van de vrouwelijke partners. Patiëntkenmerken die werden bestudeerd als prognostische factoren voor de kans op een levendgeborene waren de leeftijd van de man ten tijde van de refertilisatie, roken door de man, leeftijd van de vrouw ten tijde van refertilisatie en de duur van het post-vasectomie obstructie interval. Voor de uitkomstmaat levendgeborene, werd niet beschreven of het om een gezond kind

ging. Op basis van door de auteurs gedefinieerde risicofactoren voor een mislukte vasovasostomie, gedefinieerd als een vasovasostomie dat niet leidde tot een doorgaande zwangerschap (lange post-vasectomie obstructie interval en/of hoge leeftijd van de vrouw) kreeg een deel van de paren (percentage onbekend) een TESE behandeling aangeboden gelijktijdig met de vasovasostomie. In het geval dat de vasovasostomie mislukte kregen deze paren meteen een verwijzing voor ICSI. De gemiddelde duur van follow-up werd niet beschreven.

Van Dongen (2012) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie die een vasovasostomie en/of vaso-epididymostomie ondergingen. In totaal werden 186 mensen bestudeerd, waarvan 162 werden geanalyseerd en 24 werden geëxcludeerd die onvindbaar waren of geen poging hadden gedaan om zwanger te worden. De gemiddelde leeftijd ten tijde van de refertilisatie was 42.6 jaar (SD 5.9) van de mannen en 32.4 jaar (SD 4.9) van de vrouwelijke partners. Patiëntkenmerken die werden bestudeerd als prognostische factoren voor de kans op zwangerschap waren leeftijd van de man, leeftijd van de vrouwelijke partner, post-vasectomie obstructie interval, roken door man, roken door vrouwelijke partner, chirurgische techniek (vasovasostomie ten gevolge van vaso-epididymostomie), spermacconcentratie en totaal voorwaartse spermamotiliteit. Voor de uitkomstmaat, zwangerschap, werd niet beschreven of het om een doorgaande zwangerschap ging. Gemiddeld werden de paren voor 3.4 jaar (SD niet gerapporteerd) gevolgd.

Friedler (2002) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve en niet-obstructieve azoöspermie die PESA/TESE gevolgd door ICSI ondergingen. In totaal werden 175 mannen bestudeerd, waarvan 52 met obstructieve azoöspermie en 123 niet-obstructieve azoöspermie. De gemiddelde leeftijd ten tijde van de refertilisatie was 35.6 jaar (SD 7.6) voor de mannen met obstructieve azoöspermie en 32.4 jaar (SD 6.8) van hun vrouwelijke partners. Voor mannen met niet-obstructieve azoöspermie was de gemiddelde leeftijd 34.5 jaar (SD 5.9) en voor hun vrouwelijke partners 30.9 jaar (SD 5.8). Patiëntkenmerken die werden bestudeerd als prognostische factoren voor de kans op zwangerschap waren leeftijd van de man, leeftijd van de vrouwelijke partner, serum FSH-gehalte van de man, spermaherkomst (epididymis versus testes), spermastatus (vers versus bevroren), aantal eicellen geogst en aantal embryo's teruggeplaatst. In twee gevallen bij mannen met obstructieve azoöspermie en in zeven gevallen bij mannen met niet-obstructieve azoöspermie resulteerde de zwangerschap in een spontane miskraam. Vermoedelijk werden deze zwangerschappen niet meegeteld in de uitkomstmaat en refereert de uitkomst hier dus naar het aantal doorgaande zwangerschappen. De getoonde resultaten van de multivariate logistische regressieanalyse gaan over mannen met obstructieve en niet-obstructieve azoöspermie tezamen. In een sensitiviteitsanalyse werden dezelfde resultaten gevonden wanneer de mannen met obstructieve en niet-obstructieve azoöspermie apart werden geanalyseerd, deze data werd echter niet getoond. Duur van follow-up werd niet gerapporteerd.

Gerrard (2012) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie die een vasovasostomie ondergingen. In totaal werden 294 mannen bestudeerd die minimaal 12 maanden follow-up hadden. Van 208 (70.7%) was data beschikbaar over zwangerschap. Van 152 (51.7%) was de exacte duur van follow-up ook bekend (gemiddeld 32.5 maanden (SD 27.0)). De gemiddelde leeftijd ten tijde van de refertilisatie was 39.7 jaar (SD 6.6) van de mannen en 31.3 jaar (SD 4.6) van de vrouwelijke partners. Patiëntkenmerken die werden bestudeerd als prognostische factoren voor de kans op zwangerschap waren leeftijd van de man, leeftijd van de vrouwelijke partner, duur van

het post-vasectomie obstructie interval, 'vrouwelijke factoren' (niet gespecificeerd), 'herhaalde procedures' (vermoedelijk gaat dit om herhaalde fertilisatiepogingen), chirurgische techniek (vasovasostomie versus vaso-epididymostomie) en het intra-operatief observeren van sperma(onderdelen). Voor de uitkomstmaat, zwangerschap, werd niet beschreven of het om een doorgaande zwangerschap ging. Gerrard (2012) voerde twee multivariate analyses uit, één met (N=208) en zonder (N=152) follow-up duur in het model. Voor de resultaten uit de multivariate logistische regressieanalyse werden alleen P-waarden en geen effect-schatters gepresenteerd.

Hinz (2008) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie die een vasovasostomie of vaso-epididymostomie ondergingen. In totaal werden 1063 mannen bestudeerd, waarvan 212 werden geanalyseerd en 851 werden geëxcludeerd wegens gebrek aan follow-up data. Patiënten werden niet geanalyseerd indien zij middels geassisteerde voortplantingstechnieken zwanger werden (data niet getoond). De etiologische oorzaak van obstructie was een eerdere vasectomie (N=177), ontsteking (N=18), eerdere niet-succesvolle refertilisatie (N=13) en onbekend (N=4). De gemiddelde leeftijd ten tijde van de refertilisatie was 40.4 jaar (SD onbekend) van de mannen en 31.3 jaar (SD onbekend) van de vrouwelijke partners. Patiëntkenmerken die werden bestudeerd als prognostische factoren voor de kans op zwangerschap waren leeftijd van de vrouwelijke partner, Silber score en de aanwezigheid van sperma-granulomen. Silber score is een maat voor peroperatieve spermamorfologie uit het vas deferens of epididymis, variërend van graad 1 tot 5, waarbij graad 1 staat voor overwegend morfologisch normale en motiele spermatozoa tot graad 5 geen spermatozoa of spermafragmenten. Voor de uitkomstmaat, zwangerschap, werd niet beschreven of het om een doorgaande zwangerschap ging. De resultaten uit de multivariate logistische regressieanalyse werden gecorrigeerd voor de leeftijd van de man (data werd niet getoond). Duur van follow-up werd niet gerapporteerd.

Kim (2005) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie die een vasovasostomie of vaso-epididymostomie ondergingen nadat eerder één of meerdere refertilisatiepogingen waren mislukt. In totaal werden 82 mannen bestudeerd, waarvan 44 werden geanalyseerd en 38 werden geëxcludeerd wegens gebrek aan follow-up data. Patiënten werden niet geanalyseerd indien zij middels geassisteerde voortplantingstechnieken zwanger werden (data niet getoond). De mediane leeftijd ten tijde van de refertilisatie was 37 jaar (range 32 tot 56) van de mannen en 35 jaar (range 28 tot 49) van de vrouwelijke partners. Patiëntkenmerken die werden bestudeerd als prognostische factoren voor de kans op zwangerschap waren leeftijd van de man, leeftijd van de vrouwelijke partner, partner type (dezelfde of andere dan vóór vasectomie), duur van het post-vasectomie obstructie-interval, duur van het interval sinds eerste poging tot refertilisatie, waarnemen van sperma tijdens operatie, reconstructietype (bilaterale vasovasostomie versus anders), anastomotische levels (recht versus gedraaide vas deferens / pars tortuosa) en doorgankelijkheid van de zaadleiters. Voor de uitkomstmaat, zwangerschap, werd niet beschreven of het om een gezond kind gaat. In twee gevallen resulteerde de zwangerschap in een spontane abortus, deze zwangerschappen zijn meegeteld in het totaal. Op basis van de resultaten uit univariate logistische regressieanalyse werd een multivariate logistische regressieanalyse uitgevoerd. Duur van follow-up was gemiddeld 4.1 jaar (SD onbekend; 0.7 tot 8.2).

Magheli (2010) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie die een vasovasostomie of vaso-epididymostomie ondergingen. Deze studie beschrijft dezelfde studiepopulatie als Hinz (2008), maar met een langere follow-up. Echter, de exacte duur van follow-up werd niet gerapporteerd in beide artikelen. In totaal werden

1063 mannen bestudeerd, waarvan 251 werden geanalyseerd en 812 werden geëxcludeerd wegens gebrek aan follow-up data. Patiënten die middels geassisteerde voortplantingstechnieken zwanger werden, werden niet geanalyseerd (data niet getoond). De gemiddelde leeftijd ten tijde van de refertilisatie voor mannen (M) en vrouwelijke partners (V) werd weergegeven voor de duur van het post-vasectomie obstructie-interval: < 5 jaar: 39.1 (SD 6.9) M; 31.6 (SD 5.5) V; 5 tot 10 jaar: 40.5 (SD 5.6) M; 31.3 (SD 4.9) V; 10 tot 15 jaar: 42.8 (SD 5.8) M; 32.0 (SD 4.7) V; > 15 jaar: 43.9 (SD 8.4) M; 32.0 (SD 5.2) V. Patiëntkenmerken die werden bestudeerd als prognostische factoren voor de kans op zwangerschap waren leeftijd van de man, leeftijd van de vrouwelijke partner, duur van het post-vasectomie obstructie-interval en de aanwezigheid van sperma-granulomen. Voor de uitkomstmaat, zwangerschap, werd niet beschreven of het om een doorgaande zwangerschap ging.

Smrkolj (2010) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie met verschillende etiologische oorzaken van infertiliteit. In totaal werden 106 mannen geïnccludeerd, waarvan 72 ICSI-TESE en 34 vaso-epididymostomie ondergingen. De gemiddelde leeftijd was 37.7 (SD 7.9) jaar in de ICSI-groep en 34.5 (SD 5.8) jaar in de vaso-epididymostomiegroep. Congenitale afwezigheid van de vas deferens werd gerapporteerd bij 19.4% van de mannen in de ICSI-groep en kwam natuurlijk niet voor in de vaso-epididymostomiegroep. Post-inflammatoire laesies werden gevonden bij 94.1% van de mannen in de vaso-epididymostomiegroep. Bij 5.6% van de mannen in de vaso-epididymostomiegroep was er sprake van een eerdere vasectomie. Etiologie van obstructie werd niet gerapporteerd voor de ICSI-groep. De duur van onvruchtbaarheid werd niet gerapporteerd. Voor de uitkomstmaat zwangerschap was niet gedefinieerd of het om een doorgaande zwangerschap ging, vermoedelijk werden miskramen ook meegenomen in de uitkomst. Voor de uitkomstmaat levendgeborene was het niet bekend of het om een gezond kind ging. Patiëntkenmerken die werden bestudeerd als prognostische factoren voor de kans op zwangerschap waren leeftijd van de man, leeftijd van vrouw, duur van onvruchtbaarheid, tabaksinname (vermoedelijk: tabaksinname door de man), testiculaire histologie (normale spermatogenese ten gevolge van gemengde laesies), markers van ontsteking in het ejaculaat voor anastomose (gereduceerd semen volume en leukocytospermie), sperma count en sperma motiliteit. De duur van follow-up werd niet gerapporteerd.

Resultaten

Doorgaande zwangerschap

Tabel 1.1 toont de incidentie van zwangerschap gestratificeerd voor het type zwangerschap. Het was niet voor elke studie gespecificeerd of het om een doorgaande zwangerschap ging. De incidentie van zwangerschap werd gerapporteerd tussen 0 tot 89% in alle studies (Abdelmassih, 2002; Bolduc, 2007; Boorljan, 2004; Borges Jr., 2003; Bromage, 2007; Buffat, 2006; Chen, 2016; Cosentino, 2018; Deck, 2000; Dohle, 2005; van Dongen, 2012; Dozortsev, 2006; Friedler, 2002; Fuchs, 2002; Gerrard, 2012; Ghanem, 2005; Grober, 2014; Hibi, 2000; Hinz, 2008; Hsiao, 2012; Inaba, 1999; Jarow, 1997; Kim, 2005; Kolettis, 2002; Kolettis, 2003a; Kolettis, 2003b; Kolettis, 2006; Magheli, 2010; Mulhall, 1997; Nicopoulos, 2004; Schwarzer, 2014; Silber, 2004; Smit, 2010; Smrkolj, 2010; Sukcharoen, 2000). Op basis van het type zwangerschap werden de volgende incidenties gerapporteerd:

- Louter geassisteerde zwangerschappen: 0 tot 82.7% (Abdelmassih, 2002; Borges Jr., 2003; Bromage, 2007; Buffat, 2006; Deck, 2000; Dozortsev, 2006; Friedler, 2002; Ghanem, 2005; Hibi, 2000; Nicopoulos, 2004; Smit, 2010; Smrkolj, 2010; Sukcharoen, 2000).

- Louter natuurlijke zwangerschappen: 17 tot 89% (Bolduc, 2007; Boorljan, 2004; Chen, 2016; Dohle, 2005; Fuchs, 2002; Grober, 2014; Hibi, 2000; Hinz, 2008; Kim, 2005; Kolettis, 2003b; Magheli, 2010; Smit, 2010; Smrkolj, 2010;).
- Zowel geassisteerde als natuurlijke zwangerschappen: 23 tot 85.8% (Cosentino, 2018; van Dongen, 2012; Gerrard, 2012; Hsiao, 2012; Jarow, 1997).

Tabel 1.1 Incidentie van zwangerschap bij paren waarvan de man refertilisatie voor obstructieve azoöspermie onderging.

Auteur (jaartal)	N	PVOI*	Leeftijd vrouw*	Follow-up duur*	Incidentie van zwangerschap
Geassisteerde zwangerschappen					
Abdelmassih (2002)	151 (=ICSI cycli)	< 11 jaar: 31% 11 tot 19 jaar: 52% > 19 jaar: 17%	Gestratificeerd voor PVOI: < 11 jaar: 31.6 ± 5.6 jaar 11 tot 19 jaar: 34.6 ± 5.3 jaar > 19 jaar: 35.2 ± 4.8 jaar	Onbekend	Gestratificeerd voor PVOI: < 11 jaar: 42.5% 11 tot 19 jaar: 30.3% > 19 jaar: 20.0%
Borges Jr. (2003)	77 (=ICSI cycli)	0 tot 5 jaar: 13% 6 tot 8 jaar: 13% 9 tot 14 jaar: 51% > 15 jaar: 23%	Gestratificeerd voor PVOI: 0 tot 5 jaar: 34.5 ± 3.3 6 tot 8 jaar: 33.4 ± 4.6 9 tot 14 jaar: 31.8 ± 5.3 > 15 jaar: 35.3 ± 5.1	Onbekend	Zwangerschappen/ cyclus Gestratificeerd voor PVOI: 0 tot 5 jaar: 40% 6 tot 8 jaar: 33.3% 9 tot 14 jaar: 35.9% > 15 jaar: 8.3% Doorgaande zwangerschappen/cyclus: Gestratificeerd voor PVOI: 0 tot 5 jaar: 30% 6 tot 8 jaar: 20% 9 tot 14 jaar: 25.6% > 15 jaar: 0%
Bromage (2007)	237 (=ICSI cycli)	Mediaan 11 jaar (range 6 maanden tot 35 jaar)	Mediaan 33 jaar (range 19 tot 47)	Onbekend	Klinische zwangerschap/ cyclus: 29%

Buffat (2006)**	368 (=oocytten, N=253 epididymis; N=115 testes)	Niet van toepassing Betrof mannen met verschillende etiologie van obstructie: N=83 congenitale bilaterale afwezigheid van vas deferens N=55 epididymitis N=30 chirurgische N=3 eerdere vasectomie	Epididymis: 33.0 ± 4.2 jaar Testes: 33.0 ± 4.5 jaar	Onbekend	Klinische zwangerschap/cyclus: Epididymis: 22.1% Testes: 24.3%
Deck (2000)	29	Mediaan 12 (range 0.2 tot 40) jaar	40 jaar (range 38 tot 48)	Mediaan 25 (range 3 tot 59) maanden	17.2%
Dozortsev (2006)**	185 (N=143 PESA cycli, N=42 TESE cycli)	Onbekend. Etiologische oorzaak van obstructie vermoedelijk anders dan eerdere vasectomie.	PESA: 32.8 ± 4.85 jaar TESE: 33 ± 5.55 jaar	Onbekend	Klinische zwangerschap/cyclus: PESA: 37% TESE: 51.30% Doorgaande zwangerschap/cyclus: PESA: 24.2% TESE: 38.5%
Friedler (2002)*	OA: 52	Onbekend	OA: 32.4 ± 6.8 jaar	Onbekend	OA: 82.7%
	NOA: 123	Onbekend	NOA: 30.9 ± 5.8 jaar	Onbekend	NOA: 30.9%

Ghanem (2005)**	48	Niet van toepassing Betrof mannen met verschillende etiologie van obstructie: N=12 Congenitale bilaterale afwezigheid vas deferens N=36 infectie/chirurgie	27.08 ± 3.3 jaar	Onbekend	Klinische zwangerschap/embryo transfer: 25%
Hibi (2000)**	24	Niet van toepassing Betrof mannen met verschillende etiologie van obstructie: N=7 infectie N=2 torsie testis N=1 trauma N=14 onbekend	26.9 jaar (range 24 tot 30)	Onbekend	Zwangerschap: 8.3%
Nicopoulos (2004)	56 (=ICSI cycli)	<11 jaar: 18% 11 tot 15 jaar: 32% 16 tot 20 jaar: 30% > 20 jaar: 20%	Gestratificeerd voor PVOI: < 11 jaar: 33.9 ± 4.7 11 tot 15 jaar: 32.1 ± 4.0 16 tot 20 jaar: 37.0 ± 2.2 > 20 jaar: 33.6 ± 2.2	Onbekend	Zwangerschappen/cyclus: Gestratificeerd voor PVOI: < 11 jaar: 27.3% 11 tot 15 jaar: 29.4% 16 tot 20 jaar: 16.7% > 20 jaar: 40.0%
Smit (2010)	70	Mediaan 7.0 ± 5.0 jaar	Mediaan 31.6 ± 4.3 jaar	Mediaan 4.3 ± 0.5 jaar	ART zwangerschap: 23% (Natuurlijke zwangerschap: 49%)

Smrkolj (2010)**	72	Onbekend	32.5 ± 4.7 jaar	Onbekend	Zwangerschappen/cyclus: ICSI-TESE: 25%
Sukcharoen (2000)	17	0 tot 10 jaar: 41% 11 tot 20 jaar: 35% > 20 jaar: 24%	Gestratificeerd voor PVOI: 0 tot 10 jaar: 34.2 ± 5.7 11 tot 20 jaar: 35.9 ± 3.6 > 20 jaar: 35.8 ± 6.7	Onbekend	Zwangerschap gestratificeerd voor PVOI: 0 tot 10 jaar: 50% 11 tot 20 jaar: 57.1% > 20 jaar: 50%
					Range 0 tot 82.7%
Natuurlijke zwangerschappen					
Bolduc (2007)	747	82 ± 47 maanden	Onbekend	Onbekend, minimaal 3 maanden	33% (na 1 jaar) 53% (na 2 jaar)
Boorljan (2004)	213	< 5 jaar: 11% 5 tot 10 jaar: 40% 10 tot 15 jaar: 26% > 15 jaar: 13%	Gestratificeerd voor PVOI: < 5 jaar: 34 jaar 5 tot 10 jaar: 33 jaar 10 tot 15 jaar: 32 jaar > 15 jaar: 34 jaar	Gemiddeld 25 maanden (SD onbekend)	Gestratificeerd voor PVOI: < 5 jaar: 89% 5 tot 10 jaar: 82% 10 tot 15 jaar: 86% > 15 jaar: 44%
Chen (2016)**	150	Niet van toepassing Betrof mannen met louter infectieuze etiologie van obstructie	28.5 ± 3.9 jaar (range 22 tot 38)	16.5 ± 5.9 maanden (range 4 tot 28)	Zwangerschap: 38.7%
Dohle (2005)	217	9.3 ± 5.2 jaar	32 ± 5.3 jaar	Onbekend	42%
Fuchs (2002)	173	18.0 jaar (range 15 tot 25)	Onbekend (mannen waren gemiddeld 12.3 jaar ouder dan hun partners)	Onbekend	43%

Grober (2014)	535	<10 jaar: 67% 10 tot 15 jaar: 19% > 15 tot 20 jaar: 10% > 20 jaar: 4%	Gestratificeerd voor PVOI: < 10 jaar: 33 jaar 10 tot 15 jaar: 32 jaar > 15 tot 20 jaar: 36 jaar > 20 jaar: 36 jaar	Onbekend, minimaal 12 maanden.	Gestratificeerd voor PVOI: < 10 jaar: 43% 10 tot 15 jaar: 26% > 15 tot 20 jaar: 39% > 20 jaar: 24%
Hibi (2000)**	24	Niet van toepassing Betrof mannen met verschillende etiologie van obstructie: N=7 infectie N=2 torsie testis N=1 trauma N=14 onbekend	26.9 jaar (range 24 tot 30)	Onbekend	Zwangerschap: 17%
Hinz (2008)**	212	Onbekend Betrof mannen met verschillende etiologie van obstructie: N=177 eerdere vasectomie N=18 ontsteking N=13 eerdere niet-succesvolle refertilisatie N=4 onbekend	31.3 jaar (SD onbekend)	Onbekend	72.2%
Hsiao (2012)	240	10.4 ± 0.2	33.6 ± 0.2	1.8 ± 0.1 jaar	52%
Kim (2005)	44	Mediaan 8.5 (range 3 tot 23.7)	Mediaan 35 jaar (range 28 tot 49)	4.1 (range 0.7 tot 8.2) jaar	56.8%

Kolettis (2003b)	34	5 jaar (range 4 maanden tot 10 jaar)	31.9 jaar (range 26 tot 38)	Mediaan 8 maanden (range 1 tot 48)	Zwangerschap: 60% Doorgaande zwangerschap/bevalling: 56%
Magheli (2010)	251	< 5 jaar: 29.3% 5 tot 10 jaar: 33.5% 10 tot 15 jaar: 23.4% > 15 jaar: 13.8%	Op basis van duur van obstructie-interval: < 5 jaar: 31.6 ± 5.5 5 tot 10 jaar: 31.3 ± 4.9 10 tot -15 jaar: 32.0 ± 4.7 > 15 jaar: 32.0 ± 5.2	Onbekend	63.2%
Smit (2010)	70	Mediaan 7.0 ± 5.0 jaar	Mediaan 31.6 ± 4.3 jaar	Mediaan 4.3 ± 0.5 jaar	Natuurlijke zwangerschap: 49% (ART zwangerschap: 23%)
Smrkolj (2010)**	34	Onbekend	30.3 ± 5.4 jaar	Onbekend	Zwangerschappen/cyclus: VE: 38.2%
					Range 17 tot 89%
Natuurlijke zwangerschappen en geassisteerde zwangerschappen					
Cosentino (2018)	263	7.2 ± 6.7 jaar	32.3 ± 5.9 jaar	Onbekend	56.6%
van Dongen (2012)	162	7.9 ± 4.4 jaar	32.4 ± 4.9 jaar	3.4 jaar (SD onbekend)	58.6%
Gerrard (2012)	294	9.4 ± 5.3 jaar	31.3 ± 4.6 jaar	32.5 ± 27.0 maanden	54.3%
Hsiao (2012)	240	10.4 ± 0.2	33.6 ± 0.2	1.8 ± 0.1 jaar	85.8%

Jarow (1997)**	131	18 jaar (range 1 tot 51) Betrof mannen met verschillende etiologie van obstructie: 48% vasectomie 19% infectie 20% congenitaal 13% onbekend	Onbekend.	32 maanden (range 2-92)	Patiënten < 1 jaar follow-up: 23% Patiënten > 1 jaar follow-up: 29%
					Range 23 tot 85.8%
Type zwangerschap onbekend					
Inaba (1990)**	28 (N=9 eerdere vasectomie; N=10 liesbreukoperatie kindertijd; N=9 onbekende oorzaak)	N=9 eerdere vasectomie: 11.1 ± 4.6 jaar (range 5 tot 22)	36.1 ± 7.2 jaar (range 23 tot 55) (leeftijd van totale studiepopulatie, inclusief mensen met andere oorzaak obstructie)	12.7 ± 8.0 maanden (range 3 tot 28)	Eerdere vasectomie: 44% Liesbreukoperatie kindertijd: 0% Onbekende oorzaak obstructie: 75%
Kolettis (2002)	70	14.5 jaar (range 10 tot 24)	32.9 jaar (range 21 tot 43)	Onbekend, minimaal 12 maanden.	Zwangerschap: 37% Doorgaande zwangerschap/bevalling: 35%
Kolettis (2003a)	46	Mediaan 10 jaar (spreiding onbekend)	37 ± 2 jaar	Onbekend, minimaal 6 maanden	35%
Kolettis (2006)	34	10 ± 0.9 (range 4 tot 27) jaar	33 ± 0.9 jaar	10 ± 1.8 maanden	35%

Mulhall (1997)**	47 (N=10 groep A; N=37 groep B)	Groep A: eerdere vasectomie 80%, infectie 20%. 13 ± 4 jaar Groep B: eerdere vasectomie 73%, infectie 19%, trauma 8%. 12 ± 7 jaar	Onbekend.	Onbekend	Groep A (VVS/VES + zakaderbreuk herstel): 50% Groep B (VVS/VES): 32%
Schwarzer (2014)	1581	8.7 jaar (range 18 uur tot 39 jaar)	33.6 (range 19 tot 46)	Onbekend	59%
Silber (2004)	1738	10.0 ± 5.4 jaar	31.0 ± 5.0 jaar	Onbekend	89.7%
					Range niet van toepassing

Afkortingen: ART: geassisteerde voortplantingstechnieken; NOA: niet-obstructieve azoöspermie; OA: obstructieve azoöspermie; PVOI: post-vasectomie obstructie-interval; SD: standaard deviatie.

*gemiddelde ± standaard deviatie, tenzij anders aangegeven.

** studie waarbij populatie verschillende etiologie van obstructie heeft.

Tabellen 1.2 tot 1.4 laten de prognostische factoren van de man voor de kans op zwangerschap zien. Tabel 1.5 laat de prognostische factoren van de vrouwelijke partner voor de kans op zwangerschap zien. De studie van Smrkoj (2010) is hierin niet opgenomen omdat deze studie een populatie van mannen beschrijft met hoofdzakelijk andere oorzaken van obstructieve azoöspermie dan een eerdere vasectomie.

Van Dongen (2012) rapporteerde dat een laag percentage van progressief motiele zaadcellen geassocieerd was met een lagere kans op zwangerschap tijdens follow-up. Bij een percentage van < 5% van progressief motiele zaadcellen was de kans op een spontane zwangerschap na 24 maanden 19%. Bij een percentage van 5 tot 20% was de kans op een spontane zwangerschap na 24 maanden 31%. Bij een percentage van > 20% was de kans op een spontane zwangerschap na 24 maanden 53%. Leeftijd van de man, leeftijd van de vrouwelijke partner, roken door de man, roken door de partner, chirurgische techniek (vasovasostomie versus vaso-epididymostomie), duur van het post-vasectomie obstructie-interval en de spermac concentratie waren niet geassocieerd met de kans op zwangerschap tijdens follow-up.

Friedler (2002) rapporteerde dat een hogere leeftijd van de vrouwelijke partner geassocieerd was met een lagere kans op zwangerschap. Daarnaast was een kleiner aantal eicellen dat geoogst kon worden (< 4) en het aantal embryo's dat teruggeplaatst kon worden (< 3) geassocieerd met een lagere kans op zwangerschap. De leeftijd van de man, spermastatus (vers versus ingevroren), spermaherkomst (epididymis versus testes) en serum FSH-gehalte van de man waren niet geassocieerd met de kans op zwangerschap.

Gerrard (2012) rapporteerde dat de duur van het post-vasectomie obstructie-interval geassocieerd was met een de kans op zwangerschap. Vermoedelijk ging het om een lagere kans op zwangerschap bij een langer obstructie-interval, maar dit werd niet expliciet benoemd. Daarnaast was intra-operatieve aanwezigheid van sperma of sperma-onderdelen geassocieerd met een hogere kans op zwangerschap. Leeftijd van de man, leeftijd van de vrouwelijke partner, 'vrouwelijke factoren' (niet gespecificeerd), herhaalde procedures (niet gespecificeerd) en type operatie (vasovasostomie ten gevolge van vaso-epididymostomie) waren niet geassocieerd met de kans op zwangerschap. Wanneer follow-up duur werd toegevoegd aan de analyses was de duur van het post-vasectomie obstructie interval niet meer geassocieerd met de uitkomst. In deze analyse was naast de intra-operatieve aanwezigheid van sperma(onderdelen) nu ook de duur van follow-up geassocieerd met de uitkomst.

Hinz (2008) rapporteerde dat een hogere leeftijd (≥ 40 jaar) van de vrouwelijke partner geassocieerd was met een lagere kans op zwangerschap. Daarnaast was het hebben van een hoge Silber score (score 5) geassocieerd met een lagere kans op zwangerschap. Vrouwelijke leeftijd (30 tot 39 jaar), Silber score (score 3 tot 4), aanwezigheid van spermagranulomen (unilateraal en bilateraal) waren niet geassocieerd met de kans op zwangerschap.

Kim (2005) rapporteerde dat een hogere leeftijd van de vrouwelijke partner geassocieerd was met een lagere kans op zwangerschap. De leeftijd van de man, de duur van het interval sinds de eerste poging tot refertilisatie, partnertype (zelfde versus andere partner), duur van het post-vasectomie obstructie-interval, sperma waargenomen tijdens operatie, reconstructietype (bilaterale vasovasostomie versus anders), anastomotische kenmerk vas deferens (recht versus Tortueuze deel vas deferens) en doorgankelijkheid van de zaadleiters waren niet geassocieerd met de kans op zwangerschap.

Magheli (2010) rapporteerde dat een hogere leeftijd van de vrouwelijke partner geassocieerd was met een lagere kans op zwangerschap tijdens follow-up. De leeftijd van de man, de aanwezigheid van spermagranulomen en de duur van het post-vasectomie obstructie-interval waren niet significant geassocieerd met de kans op zwangerschap.

Smrkolj (2010) rapporteerde dat een hogere leeftijd van de vrouwelijke partner geassocieerd was met een lagere kans op zwangerschap tijdens follow-up. Daarnaast was de testiculaire histologie geassocieerd met de kans op zwangerschap: mannen met een gemengde laesies hadden een lagere kans op zwangerschap dan mannen met een normale spermatogenese. Leeftijd van de man, duur van onvruchtbaarheid, tabaksinname (vermoedelijk: tabaksinname door de man), markers van ontsteking in het ejaculaat voor uitvoer anastomose (gereduceerd semen volume en leukocytospermie), sperma count en sperma motiliteit waren niet geassocieerd met de kans op zwangerschap.

Tabel 1.2 Prognostische factoren voor de kans op zwangerschap bij paren waarvan de man refertilisatie voor obstructieve azoöspermie onderging: demografische kenmerken van de man.

Auteur (jaartal)	Populatiekenmerken		Prognostische factoren			
	N	PVOI*	Leeftijd (refertilisatie)	Leeftijd (vasectomie)	PVOI	Roken
van Dongen (2012)	162	7.9 ± 4.4 jaar	NS HR 1.00 (95%BI 0.95-1.05); P=0.911.		NS HR 1.00 (95%BI 0.99-1.01); P=0.363.	NS HR 0.78 (95%BI 0.45-1.37); P=0.395.
Friedler (2002)	175	Onbekend	NS OR 1.67 (95%BI onbekend); P=0.63.			
Gerrard (2012)	294	9.4 ± 5.3 jaar	NS (geen effectschatter, P-waardes getoond)		P=0.025 (geen effectschatter, P-waardes getoond) †	
Kim (2005)	44	Mediaan 8.5 jaar (range 3- 23.7)	NS OR 2.741 (95%BI 0.617-12.171); P=0.185.	NS (univariaat**)	NS (univariaat**)	
Magheli (2010)	251	< 5 jaar: 29.3% 5 tot 10 jaar: 33.5% 10 tot 15 jaar: 23.4% > 15 jaar: 13.8%	NS HR 1.00 (95%BI 0.97-1.04); P=0.907.		NS 5 tot 10 versus < 5 jaar: HR 1.26 (95%BI 0.69-2.28). 11 tot 15 versus < 5 jaar: HR 0.69 (95%BI 0.37-1.31). > 15 versus < 5 jaar: HR 0.71 (95%BI 0.34- 1.51). Overall: P=0.213	

Afkortingen: 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; NS: niet significant; PVOI: post-vasectomie obstructie-interval; SD: standaard deviatie.

*gemiddelde \pm standaard deviatie. ** geen significante associatie in univariate test, daarom niet multivariaat geanalyseerd.

†Wanneer follow-up duur in de analyse werd meegenomen was deze variabele niet langer significant geassocieerd met de uitkomst, maar follow-up duur zelf wel (P=0.049).

Interpretatie odds ratio (OR) bij dichotome factor: de kans op zwangerschap bij aanwezigheid van de prognostische factor vergeleken met afwezigheid van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, wel versus niet roken.

Interpretatie odds ratio (OR) bij continue factor: de kans op zwangerschap bij toename van één eenheid van de prognostische factor in vergelijking met geen toename van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, één jaar verschil in leeftijd.

Interpretatie hazard ratio (HR) bij dichotome factor: de kans op zwangerschap tijdens follow-up bij aanwezigheid van de prognostische factor vergeleken met afwezigheid van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, wel versus niet roken.

Interpretatie hazard ratio (HR) bij continue factor: de kans op zwangerschap tijdens follow-up bij toename van één eenheid van de prognostische factor in vergelijking met geen toename van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, één jaar verschil in leeftijd.

Tabel 1.3 Prognostische factoren voor de kans op zwangerschap bij paren waarvan de man refertilisatie voor obstructieve azoöspermie onderging: factoren met betrekking tot spermakwaliteit.

Auteur (jaartal)	Populatiekenmerken		Prognostische factoren							
	N	PVOI*	Silber score	Sperma granuloom	Totaal voorwaartse spermamotiliteit	Spermaconcentratie	FSH-gehalte	Spermaherkomst	Spermastatus	Intraoperatieve observatie van sperma(onderdelen)
van Dongen (2012)	162	7.9 ± 4.4 jaar			<5% ten gevolge van. >20%: HR 0.28 (95%BI 0.119-0.652); P=0.003. 5-20% ten gevolge van. >20%: HR 0.50 (95%BI 0.246-1.028); P=0.060.	NS HR 1.00 (95%BI 0.99-1.09); P= 0.594.				
Friedler (2002)	175	Onbekend					NS OR 0.43 (95%BI onbekend); P=0.35.	NS epididymis ten gevolge van. testes: OR 1.11 (95%BI onbekend);P=0.81.	NS vers ten gevolge van. bevroren: OR 1.26 (95%BI onbekend);P=0.51.	
Gerrard (2012)	294	9.4 ± 5.3 jaar								P=0.033 bij onbekend duur van

										follow-up. Bij mensen met >12 maanden follow-up NS.
Hinz (2008)	212	Onbekend	5 ten gevolge van. 1-2: OR 0.31 (95%BI 0.11-0.92). 3-4 ten gevolge van. 1-2: OR 1.33 (95%CI 0.64-2.76). Overall P=0.024.	NS Unilateraal ten gevolge van. geen granuloom: OR 1.52 (95%BI 0.54-4.27). Bilateraal ten gevolge van. geen granuloom: OR 1.02 (95%BI 0.27-3.85). Overall P=0.726.						
Kim (2005)	44	Mediaan 8.5 jaar (range 3-23.7)								NS (univariaat**)

Magheli (2010)	251	< 5 jaar: 29.3%		NS						
		5 tot 10 jaar: 33.5%		Unilateraal ten gevolge van. geen granuloom: HR 1.29 (95%BI 0.67-2.47).						
		10 tot 15 jaar: 23.4%		Bilateraal ten gevolge van. geen granuloom: HR 0.52 (95%BI 0.22-1.21).						
		> 15 jaar: 13.8%		Overall P=0.203.						

Afkortingen: 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; NS: niet significant; SD: standaard deviatie.

*gemiddelde ± standaard deviatie. ** geen significante associatie in univariate test, daarom niet multivariaat geanalyseerd.

Interpretatie odds ratio (OR) bij dichotome factor: de kans op zwangerschap bij aanwezigheid van de prognostische factor vergeleken met afwezigheid van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, wel versus niet roken.

Interpretatie odds ratio (OR) bij continue factor: de kans op zwangerschap bij toename van één eenheid van de prognostische factor in vergelijking met geen toename van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, één jaar verschil in leeftijd.

Interpretatie hazard ratio (HR) bij dichotome factor: de kans op zwangerschap tijdens follow-up bij aanwezigheid van de prognostische factor vergeleken met afwezigheid van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, wel versus niet roken.

Interpretatie hazard ratio (HR) bij continue factor: de kans op zwangerschap tijdens follow-up bij toename van één eenheid van de prognostische factor in vergelijking met geen toename van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, één jaar verschil in leeftijd.

Tabel 1.4 Prognostische factoren voor de kans op zwangerschap bij paren waarvan de man refertilisatie voor obstructieve azoöspermie onderging: overige kenmerken van de man.

Auteur (jaartal)	Populatiekenmerken		Prognostische factoren		
	N	PVOI*	Anastomotische kenmerken vas deferens (recht ten gevolge van. tortueuze deel)	'Herhaalde procedures' (niet gespecificeerd)	Operatietechniek
van Dongen (2012)	251	< 5 jaar: 29.3% 5 tot 10 jaar: 33.5% 10 tot 15 jaar: 23.4% > 15 jaar: 13.8%			NS VVS ten gevolge van. VE: HR 0.53 (95%BI 0.24-1.18); P=0.118.
Gerrard (2012)	294	9.4 ± 5.3 jaar		NS (geen effectschatter, P-waardes getoond)	NS (VVS ten gevolge van. VES: geen effectschatter, P-waardes getoond)
Hinz (2008)	212	Onbekend			
Kim (2005)	44	Mediaan 8.5 jaar (range 3-23.7)	NS (univariaat**)		NS (Bilaterale VVS ten gevolge van. andere: univariaat **)

Afkortingen: 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; NS: niet significant; VES: vaso-epididymostomie; VVS: vasovasostomie.

*gemiddelde ± standaard deviatie. ** geen significante associatie in univariate test, daarom niet multivariaat geanalyseerd.

Interpretatie odds ratio (OR) bij dichotome factor: de kans op zwangerschap bij aanwezigheid van de prognostische factor vergeleken met afwezigheid van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, wel versus niet roken.

Interpretatie odds ratio (OR) bij continue factor: de kans op zwangerschap bij toename van één eenheid van de prognostische factor in vergelijking met geen toename van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, één jaar verschil in leeftijd.

Interpretatie hazard ratio (HR) bij dichotome factor: de kans op zwangerschap tijdens follow-up bij aanwezigheid van de prognostische factor vergeleken met afwezigheid van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, wel versus niet roken.

Interpretatie hazard ratio (HR) bij continue factor: de kans op zwangerschap tijdens follow-up bij toename van één eenheid van de prognostische factor in vergelijking met geen toename van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, één jaar verschil in leeftijd.

Tabel 1.5 Prognostische factoren voor de kans op zwangerschap bij paren waarvan de man refertilisatie voor obstructieve azoöspermie onderging: kenmerken van de vrouwelijke partner.

Auteur (jaartal)	Populatiekenmerken		Prognostische factoren				
	N	PVOI*	Leeftijd (refertilisatie)	Aantal eicellen	Roken	'Vrouwelijke factoren' (niet gespecificeerd)	Partner type
van Dongen (2012)	162	7.9 ± 4.4 jaar	NS HR 1.00 (95%BI 0.96-1.04); P=0.992.		NS HR 1.34 (95%BI 0.76-2.36); P=0.318.		
Friedler (2002)	175	Onbekend	<38 ten gevolge van. >38 jaar: OR 6.46 (95%BI onbekend); P=0.0052.	Geogst: >4 ten gevolge van. <4 eicellen: OR 95.3 (95%BI onbekend);P=0.0285. Teruggeplaatst: <3 ten gevolge van. >3 eicellen OR 0.002 (95%BI onbekend); P=0.0006.			
Gerrard (2012)	294	9.4 ± 5.3 jaar	NS			NS P=0.092.	
Hinz (2008)	212	Onbekend	≥40 ten gevolge van. ≤29 jaar: OR 0.24 (95%BI 0.07-0.88). 30-39 ten gevolge van. ≤29 jaar: OR 1.62 (95%BI 0.82-3.20) Overall P=0.010.				
Kim (2005)	44	Mediaan 8.5 jaar (range 3-23.7)					NS (univariaat**)
Magheli (2010)	251	< 5 jaar: 29.3% 5 tot 10 jaar: 33.5% 10 tot 15 jaar: 23.4% > 15 jaar: 13.8%	HR 0.94 (95%BI 0.90-0.99); P=0.015.				

Afkortingen: 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; NS: niet significant.

*gemiddelde ± standaard deviatie. ** geen significante associatie in univariate test, daarom niet multivariaat geanalyseerd.

Interpretatie odds ratio (OR) bij dichotome factor: de kans op zwangerschap bij aanwezigheid van de prognostische factor vergeleken met afwezigheid van de prognostische factor.

Bijvoorbeeld, wel versus niet roken.

Interpretatie odds ratio (OR) bij continue factor: de kans op zwangerschap bij toename van één eenheid van de prognostische factor in vergelijking met geen toename van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, één jaar verschil in leeftijd.

Interpretatie hazard ratio (HR) bij dichotome factor: de kans op zwangerschap tijdens follow-up bij aanwezigheid van de prognostische factor vergeleken met afwezigheid van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, wel versus niet roken.

Interpretatie hazard ratio (HR) bij continue factor: de kans op zwangerschap tijdens follow-up bij toename van één eenheid van de prognostische factor in vergelijking met geen toename van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, één jaar verschil in leeftijd.

Geboorte van een gezond kind

Er werden geen studies gevonden over de incidentie en/of prognostische factoren van de geboorte van een gezond kind bij paren met obstructieve azoöspermie met kinderwens. Tabel 1.6 laat de incidentie van geboorte van een levend kind zien gestratificeerd voor het type zwangerschap. De incidentie van geboorte van een levend kind werd gerapporteerd tussen 5.6 en 41% in alle studies (Bromage, 2007; Chen, 2016; Davis, 2017; Deck, 2000; Nicopoulos, 2004; Paick, 2000). Voor studies met louter geassisteerde zwangerschappen werd de incidentie van geboorte van een levend kind gerapporteerd tussen 5.6 en 40% (Bromage, 2007; Deck, 2000; Nicopoulos, 2004). Er was één studie waarin louter natuurlijke zwangerschappen waren bestudeerd (Chen, 2016). De incidentie van geboorte van een levend kind was 32.7% in Chen (2016). Er waren twee studies waarin zowel natuurlijke als geassisteerde zwangerschappen waren bestudeerd; de incidentie van geboorte van een levend kind werd gerapporteerd tussen 31.1 en 41% (Davis, 2017; Paick, 2000).

Tabel 1.6 Incidentie van geboorte van een levend kind bij paren waarvan de man refertilisatie voor obstructieve azoöspermie onderging.

Auteur (jaartal)	N	PVOI*	Leeftijd vrouw*	Follow-up duur*	Incidentie van geboorte van een levend kind
Geassisteerde zwangerschappen					
Bromage (2007)	237 (=ICSI cycli)	Mediaan 11 jaar (range 6 maanden – 35 jaar)	Mediaan 33 jaar (range 19-47)	Onbekend	Levendgeborene/ cyclus: 27%
Deck (2000)	29	Mediaan 12 (range 0.2 – 40) jaar	40 jaar (range 38-48)	Mediaan 25 (range 3-59) maanden	13.8%
Nicopoulos (2004)	56 (=ICSI cycli)	< 11 jaar: 18% 11 tot 15 jaar: 32% 16 tot 20 jaar: 30% > 20 jaar: 20%	Gestratificeerd voor PVOI: < 11 jaar: 33.9 ± 4.7 11 tot 15 jaar: 32.1 ± 4.0 16 tot 20 jaar: 37.0 ± 2.2 > 20 jaar: 33.6 ± 2.2	Onbekend	Levendgeborene/ cyclus gestratificeerd voor PVOI: <11 jaar: 18.2% 11-15 jaar: 29.4% 16-20 jaar: 5.6% >20 jaar: 40.0%
					Range 5.6 tot 40%
Natuurlijke zwangerschappen					
Chen (2016)**	150	Niet van toepassing Betrof mannen met louter infectieuze etiologie van obstructie	28.5 ± 3.9 jaar (range 22-38)	16.5 ± 5.9 maanden (range 4-28)	32.7%
					Range niet van toepassing
Natuurlijke zwangerschappen en geassisteerde zwangerschappen					
Davis (2017)	106	8 jaar (SD onbekend) (range 3 maanden - 22 jaar).	34 ± 4 jaar (range 27-45)	Onbekend	41%
Paick (2000)**	61	Niet van toepassing betrof mannen met infectieuze (N=52.5%), onbekende (N=42.6%) en traumatische (N=4.9%) oorzaak van obstructie.	32 jaar (range 25 tot 45 jaar)	30 maanden (range 24-50)	31.1%
					Range 31.1 tot 41%

Afkortingen: ART: geassisteerde voortplantingstechnieken; PVOI: post-vasectomie obstructie-interval; SD: standaard deviatie.

*gemiddelde \pm standaard deviatie, tenzij anders aangegeven. ** studie waarbij populatie verschillende etiologie van obstructie heeft.

Tabel 1.7 laat de prognostische factoren voor de kans op een levendgeborene zien. Davis (2017) rapporteerde dat een langer post-vasectomie obstructie interval en een hogere leeftijd van de vrouwelijke partner geassocieerd waren met een lagere kans op een levendgeborene. De leeftijd van de man ten tijde van de refertilisatie en roken door de man waren niet geassocieerd met de kans op een levendgeborene.

Tabel 1.7 Prognostische factoren voor de kans op levendgeborene bij paren waarvan de man refertilisatie voor obstructieve azoöspermie onderging

Auteur (jaartal)	Populatiekenmerken		Prognostische factoren			
	N	PVOI*	Leeftijd van de man (refertilisatie)	Leeftijd van de vrouwelijke partner (refertilisatie)	PVOI	Roken (man)
Davis (2017)	106	8 jaar (3 maanden -22 jaar)	NS OR 0.944 (95%BI onbekend); P=0.287.	OR 0.27 (95%BI onbekend); P=0.043.	OR 0.977 (95%BI onbekend); P=0.007.	NS OR 0.621 (95%BI onbekend); P=0.436.

Afkortingen: 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; NS: niet significant; PVOI: post-vasectomie obstructie-interval.

*gemiddelde \pm standaard deviatie.

Interpretatie odds ratio (OR) bij dichotome factor: de kans op zwangerschap bij aanwezigheid van de prognostische factor vergeleken met afwezigheid van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, wel versus niet roken.

Interpretatie odds ratio (OR) bij continue factor: de kans op zwangerschap bij toename van één eenheid van de prognostische factor in vergelijking met geen toename van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, één jaar verschil in leeftijd.

Bewijskracht van de literatuur

Doorgaande zwangerschap

Studies met louter beschrijvende data over de incidentie van (doorgaande) zwangerschap werden niet opgenomen in de literatuursamenvatting. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd over deze bevindingen.

Studies die prognostische factoren beschreven van (doorgaande) zwangerschap werden in de literatuursamenvatting opgenomen en er werd een GRADE-beoordeling uitgevoerd over de bevindingen (van Dongen, 2012; Friedler, 2002; Gerrard, 2012; Hinz, 2008; Magheli, 2010). Over de studie van Smrkoj (2010) werd een aparte GRADE-beoordeling uitgevoerd omdat de studiepopulatie bestond uit mannen met obstructieve azoöspermie ten gevolge van hoofdzakelijk andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie.

Bij prognostische studies met een observationeel design wordt er gestart op een hoog niveau van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat doorgaande zwangerschap is in totaal met drie niveaus verlaagd tot zeer laag. Ten eerste, omdat Friedler (2002), Hinz (2008) en Magheli (2010) een onbekende duur van follow-up hadden. Daarnaast omdat het onbekend was voor Friedler (2002) uit hoeveel mensen de studiepopulatie was geselecteerd en omdat in de andere studies 12.9% tot 80.1% van de deelnemers werden geëxcludeerd wegens gebrek aan zwangerschapsdata (van Dongen, 2012; Gerrard, 2012; Hinz, 2008; Kim, 2005; Magheli, 2010). Dit geeft mogelijk selectiebias. Ten derde, op basis van de heterogeniteit van de studiepopulaties: Friedler (2002) selecteerde louter stellen die middels geassisteerde voortplantingstechnieken zwanger waren geworden, terwijl Hinz (2008), Kim (2005) en Magheli (2010) deze stellen juist excludeerden. In de studie van Gerrard (2012) werden zowel geassisteerde als natuurlijke zwangerschappen geïncludeerd.

Daarnaast werd gerapporteerd 10.4% van de deelnemers in de studie van Hinz (2008) een andere etiologische oorzaak van obstructie hadden dan een eerdere vasectomie. Ten vierde, vanwege heterogeniteit in de uitkomstmaat. In de studie van Friedler (2002) werden de gerapporteerde miskramen vermoedelijk niet meegenomen in de uitkomstmaat, terwijl in de studie van Kim (2005) de miskramen wel werden meegeteld in het eindtotaal aantal zwangerschappen. In de studies van Van Dongen (2012), Gerrard (2012), Hinz (2008) en Magheli (2010) was het onbekend of het om een doorgaande zwangerschap ging. Tot slot werd de bewijskracht verlaagd vanwege inconsistentie van de resultaten: er werden verschillende resultaten gevonden over de invloed van de duur van het post-vasectomie obstructie-interval (van Dongen, 2012; Gerrard, 2012; Kim, 2005; Magheli, 2010) en de leeftijd van de vrouw (van Dongen, 2012; Friedler, 2002; Gerrard, 2012; Hinz, 2008; Magheli, 2010) op de kans op zwangerschap.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zwangerschap in de studie van Smrkolj (2010) is in totaal met drie niveaus verlaagd tot zeer laag. Ten eerste omdat Smrkolj (2010) een onbekend duur van follow-up hadden. Ten tweede omdat het onbekend was of het om een doorgaande zwangerschap ging (Smrkolj, 2010). Daarnaast werd verlaagd vanwege een verminderde extrapolatiebaarheid van de resultaten (bias ten gevolge van indirectheid): in de studie van Smrkolj (2010) werden mannen bestudeerd met obstructieve azoöspermie ten gevolge van hoofdzakelijk andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie. In de ICSI-TESE groep werden congenitale afwijkingen gerapporteerd bij 19.4% van de mannen en de oorzaak van obstructie was onbekend bij de rest. In de vaso-epididymostomiegroep werden geen congenitale afwijkingen gerapporteerd maar wel post-inflammatoire laesies bij 94.1% van de mannen; bij 5.6% van de mannen was er sprake van een eerdere vasectomie; bij 0.3% van de mannen was de etiologie van obstructie onbekend. Tot slot beschreef Smrkolj (2010) een kleine populatie (N=106).

Geboorte van een gezond kind

Er werden geen studies gevonden over de incidentie en/of prognostische factoren van de geboorte van een gezond kind bij paren met obstructieve azoöspermie met kinderwens. Er werden wel studies gevonden die de kans van op een levendgeborene beschreven bij paren met obstructieve azoöspermie met kinderwens.

Studies met louter beschrijvende data over de incidentie van geboorte van een levend kind werden niet opgenomen in de literatuursamenvatting. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd over deze bevindingen.

Studies die prognostische factoren beschreven van de kans op een levend geboren kind werden in de literatuursamenvatting opgenomen en er werd een GRADE-beoordeling uitgevoerd over de bevindingen (Davis, 2017).

Bij prognostische studies met een observationeel design wordt er gestart op een hoog niveau van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat kans op een levend geboren kind is in totaal met drie niveaus verlaagd tot zeer laag. Ten eerste omdat Davis (2007) een onbekende duur van follow-up had. Daarnaast omdat Davis (2007) om onduidelijke reden verschillende patiëntkenmerken niet meenam in multivariate analyse. Tot slot, was het onbekend of het om de geboorte van een gezond kind ging (Davis, 2007).

Conclusies

<p style="text-align: center;">- GRADE</p>	<p>Bij paren met obstructieve azoöspermie met een kinderwens werd de incidentie van zwangerschap gerapporteerd tussen 0 en 89% na refertilisatie en/of ART</p> <p><i>Bronnen: (Abdelmassih, 2002; Bolduc, 2007; Boorljan, 2004; Borges Jr., 2003; Bromage, 2007; Buffat, 2006; Chen, 2016; Cosentino, 2018; Deck, 2000; Dohle, 2005; van Dongen, 2012; Dozortsev, 2006; Friedler, 2002; Fuchs, 2002; Gerrard, 2012; Ghanem, 2005; Grober, 2014; Hibi, 2000; Hinz, 2008; Hsiao, 2012; Inaba, 1999; Jarow, 1997; Kim, 2005; Kolettis, 2002; Kolettis, 2003a; Kolettis, 2003b; Kolettis, 2006; Magheli, 2010; Mulhall, 1997; Nicopoulos, 2004; Schwarzer, 2014; Silber, 2004; Smit, 2010; Smrkolj, 2010; Sukcharoen, 2000)</i></p>
<p style="text-align: center;">Zeer laag GRADE</p>	<p>Bij paren met obstructieve azoöspermie met een kinderwens waren de volgende factoren geassocieerd met een lagere kans op doorgaande zwangerschap na refertilisatie en/of ART:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laag percentage totaal voorwaartse spermamotiliteit (van Dongen, 2012); • Hoge Silber score (afwezigheid van intra-operatieve spermatozoa of spermatozoa-fragmenten in vloeistof uit het vas deferens of epididymis) (Hinz, 2008); • Laag totaal geogste eicellen en teruggeplaatste embryo's. <p><i>Bronnen: (Friedler, 2002)</i></p>
<p style="text-align: center;">Zeer laag GRADE</p>	<p>Bij paren met obstructieve azoöspermie met een kinderwens waren de volgende factoren niet geassocieerd met de kans op doorgaande zwangerschap na refertilisatie en/of ART:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd van de man ten tijde van refertilisatie (<i>van Dongen, 2012; Friedler, 2002; Gerrard, 2012; Hinz, 2008; Kim, 2005; Magheli, 2010</i>). • Leeftijd van de man ten tijde van vasectomie (<i>Kim, 2005</i>). • FSH-gehalte van de man (<i>Friedler, 2002</i>). • Partner type (zelfde versus andere vrouw) (<i>Kim, 2005</i>). • Roken door de man (<i>van Dongen, 2012</i>). • Roken door de vrouwelijke partner (<i>van Dongen, 2012</i>). • Spermagranuloom (<i>Hinz, 2008; Magheli, 2010</i>). • Spermaconcentratie (<i>van Dongen, 2012</i>). • Spermaherkomst (epididymis versus testes) (<i>Friedler, 2002</i>). • Spermastatus (versus bevroren) (<i>Friedler, 2002</i>). • Anastomotische levels (<i>Kim, 2005</i>). • Operatietechniek (vasovasostomie versus vaso-epididymostomie); (<i>van Dongen, 2012; Gerrard, 2012; Kim, 2005</i>). • 'Herhaalde procedures' (vermoedelijk: herhaalde refertilisatiepogingen) (<i>Gerrard, 2012</i>). • 'Vrouwelijke factoren' (niet gespecificeerd) (<i>Gerrard, 2012</i>).
<p style="text-align: center;">Zeer laag GRADE</p>	<p>Bij paren met obstructieve azoöspermie met een kinderwens was het onduidelijk of de volgende factoren geassocieerd waren met de kans op doorgaande zwangerschap na refertilisatie en/of ART:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Duur van het post-vasectomie obstructie-interval (<i>van Dongen, 2012; Gerrard, 2012; Hinz, 2008; Kim, 2005; Magheli, 2010</i>). • Hogere leeftijd van de vrouwelijke partner (<i>van Dongen, 2012; Friedler, 2002; Gerrard, 2012; Hinz, 2008; Magheli, 2010</i>). • Intra-operatieve observatie van sperma(onderdelen) (<i>Gerrard, 2012; Kim, 2005</i>).
Zeer laag GRADE	<p>Bij paren waarvan de man obstructieve azoöspermie had ten gevolge van hoofdzakelijk andere etiologische oorzaken dan een eerdere vasectomie, waren de volgende factoren geassocieerd met een lagere kans op doorgaande zwangerschap na refertilisatie en/of ART:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hogere leeftijd van de vrouw (<i>Smrkolj, 2010</i>). • Testiculaire histologie (gemengde histologie ten gevolge van normale spermatogenese) (<i>Smrkolj, 2010</i>). <p>Bij paren waarvan de man obstructieve azoöspermie had ten gevolge van hoofdzakelijk andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie waren de volgende factoren niet geassocieerd met een lagere kans op doorgaande zwangerschap na refertilisatie en/of ART:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd van de man (<i>Smrkolj, 2010</i>). • Duur van onvruchtbaarheid (<i>Smrkolj, 2010</i>). • Tabaksinname (vermoedelijk: tabaksinname door de man) (<i>Smrkolj, 2010</i>). • Markers van ontsteking in het ejaculaat voor anastomose (gereduceerd semen volume en leukocytospermie) (<i>Smrkolj, 2010</i>). • Sperma count en sperma motiliteit (<i>Smrkolj, 2010</i>).
- GRADE	<p>Bij paren met obstructieve azoöspermie met een kinderwens werd de incidentie van geboorte van een levend kind gerapporteerd tussen 5.6 en 41.0% na refertilisatie en/of ART.</p> <p><i>Bronnen: (Bromage, 2007; Davis, 2017; Deck, 2000; Nicopoullou, 2004; Paick, 2000)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Bij paren met obstructieve azoöspermie met een kinderwens waren de volgende factoren geassocieerd met een lagere kans op een levendgeborene na refertilisatie en/of ART:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hogere leeftijd van de vrouwelijke partner (<i>Davis, 2017</i>). • Langere duur van het post-vasectomie obstructie-interval (<i>Davis, 2017</i>).
Zeer laag GRADE	<p>Bij paren met obstructieve azoöspermie met een kinderwens waren de volgende factoren niet geassocieerd met de kans op een levendgeborene na refertilisatie en/of ART:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd van de man ten tijde van refertilisatie (<i>Davis, 2017</i>). • Roken door de man (<i>Davis, 2017</i>).
- GRADE	<p>Er werden geen studies gevonden over de kans op en/of prognostische factoren van de geboorte van een gezond kind bij paren met obstructieve azoöspermie met kinderwens na refertilisatie en/of ART.</p>

Overwegingen

Wanneer een paar waarvan de man een obstructieve azoöspermie heeft met onvervulde kinderwens een uroloog of gynaecoloog bezoekt, begint het proces van het opzetten van het optimale behandelplan. Als we ervan uitgaan dat de voorop liggende vraag het vervullen van de kinderwens is, dan is het maximaliseren van de kans op het krijgen van een kind leidend voor het opstellen van het behandelplan. De belangrijkste afweging is de keuze voor het type behandeltraject: 1) refertilisatie van de man of 2) het chirurgisch verkrijgen van zaadcellen gecombineerd met een IVF-traject (zie Stroomschema Obstructieve Azoöspermie).

De keuze voor refertilisatie dan wel een ICSI-traject met chirurgisch verkregen zaadcellen is een optelling van verschillende factoren die spelen bij de man en, in gelijke mate, de vrouw. In extremis is het niet medisch wenselijk bij een man een refertilisatie uit te voeren wanneer diens partner een tubafactor heeft. Zo is het ook niet medisch wenselijk te kiezen voor ICSI-behandeling met chirurgisch verkregen semen, wanneer de prognoses voor een succesvolle refertilisatie en de kans op zwangerschap goed zijn.

Het spreekt voor zich, dat wanneer er sprake is van obstructieve azoöspermie op basis van congenitale afwezigheid van het vas deferens reconstructie van het vas deferens niet mogelijk is. Bij mannen met azoöspermie bij wie het vas deferens niet te palperen is, het ejaculaat volume lager is dan 0,5 ml en de pH van het semen minder dan 7 bedraagt, is CFTR gen mutatie analyse van man en vrouw geïndiceerd. Alsook verwijzing naar een klinisch geneticus voor preconceptionele counselling en zo nodig advies over PGD.

Bij mannen met obstructieve azoöspermie op basis van iatrogene obstructie van het vas deferens door beschadiging van de vascularisatie of na abusievelijk doornemen is PESA/MESA/TESE in combinatie met ICSI geïndiceerd.

Bij twijfel over de oorzaak van de obstructieve azoöspermie, kan een exploratie van het scrotum met handelen naar bevinding en mogelijkheden, voorgesteld worden.

Elk paar zal aan de hand van verschillende factoren (sociaal, medisch et cetera) meer of minder baat hebben bij danwel een refertilisatie danwel een ICSI-behandeling. Bijvoorbeeld, een paar dat samen één kind wil, waarna de man wil overgaan tot sterilisatie, zal mogelijk chirurgische zaadwinning prefereren boven refertilisatie. Eigen kosten van refertilisatie kunnen ook meewegen in de beslissing van een paar. Anderzijds kan een paar, waarvan de vrouw ouder is dan 40 jaar ook weloverwogen kiezen voor een refertilisatie, omdat zij geen ICSI wensen. Tijdens het eerste consult zullen deze factoren in kaart worden gebracht en waarna een behandelplan kan worden opgesteld.

Prognostische factoren

Er zijn verschillende ogenschijnlijke prognostische factoren die bij het eerste consult, voordat enig lichamelijk onderzoek heeft plaatsgevonden, zouden kunnen helpen de keuze voor een bepaald behandeltraject te maken. Een literatuurstudie voor een inventarisatie van mogelijk prognostische factoren heeft echter geen enkele factor overtuigend kunnen identificeren als één die prognostische waarde heeft voor een doorgaande zwangerschap (zie tabel 1.8). Zelfs voor vaak gehanteerde beslisfactoren als de duur van het post-vasectomie interval en een hogere leeftijd van de vrouw is het op basis van deze studies onduidelijk of deze geassocieerd zijn met een lagere kans op doorgaande zwangerschappen, wanneer danwel voor refertilisatie danwel voor ICSI met chirurgisch verkregen zaad wordt gekozen (zie tabel 1.8). Het gelimiteerde aantal studies wat voldoet aan de inclusiecriteria

speelt hier waarschijnlijk een rol in. Maar op basis van wetenschappelijk bewijs is er weinig grond om bij paren waar complicerende factoren ontbreken een keuze te maken tussen refertilisatie danwel ICSI met chirurgisch verkregen zaad.

Tabel 1.8 Inventarisatie van prognostische factoren bij het 1^{ste} consult

Factor	Prognostische waarde voor doorgaande zwangerschap en bewijsgraad hiervoor
Leeftijd man ten tijde van vasectomie	Niet prognostisch, zeer lage bewijsgraad
Leeftijd man ten tijde van refertilisatie	Niet prognostisch, zeer lage bewijsgraad
FSH-gehalte man	Niet prognostisch, zeer lage bewijsgraad
Partner (zelfde ten gevolge van. andere vrouw)	Niet prognostisch, zeer lage bewijsgraad
Roken door man	Niet prognostisch, zeer lage bewijsgraad
Roken door vrouw	Niet prognostisch, zeer lage bewijsgraad
Duur van post-vasectomie	Onduidelijk, zeer lage grade
Hogere leeftijd vrouw	Onduidelijk, zeer lage grade

Tabel 1.9 Kans op zwangerschap per type behandeling

Behandeling	Kans op zwangerschap (%)
Geassisteerde voortplanting	17-89
Natuurlijke zwangerschappen	23-86

Dit onderstreept ook het belang om eventuele complicerende factoren in kaart te brengen.

Op basis van welke factoren kan tijdens een eerste consult danwel een beargumenteerde keuze worden gemaakt voor het ene behandeltraject of het andere? De kans op succes per type behandeling is afhankelijk van verschillende eigenschappen van de betreffende man en vrouw. Daarnaast kunnen deze eigenschappen veranderen met het verstrijken van de tijd (bijvoorbeeld de vruchtbaarheid van de vrouw). Het behandeltraject hoeft dan ook niet statisch te zijn. Als met verstrijken van tijd blijkt dat gewenst resultaat uitblijft kan men besluiten voor een andere aanpak. Zo kan na een niet succesvolle refertilisatie een ICSI-traject begonnen worden (zie Figuur 1.9). Deze afweging wordt behandeld in Module 4 “Peroperatief invriezen van zaadcellen”. Aandachtspunt hierbij is wel dat de leeftijd van de vrouw een beperkende factor kan zijn voor het wettelijk kader rondom invriezen van eicellen of het opstarten van een IVF-traject (tot en met 42 jaar), of het plaatsen van embryo’s (tot en met 49 jaar).

Een inventarisatie door de werkgroep van factoren die in meer of mindere mate invloed hebben op het behandelplan is te vinden bij de aanbevelingen hieronder. Het betreft factoren bij de vrouw, de man en het paar die uitgevraagd en geïnventariseerd dienen te worden alvorens een behandelplan op basis van deze gegevens kan worden opgesteld. Het risico dat een kinderswens on vervuld blijft doordat vrouwelijke factoren niet in kaart zijn gebracht is uitermate onwenselijk. Daarnaast zal door het in ogenschouw nemen van vrouwelijke factoren de kans op tijdsverlies doordat niet het meest optimale behandelplan wordt gekozen worden verminderd. Onderstaande vragen zijn bedoeld om eventuele gynaecologische problematiek te identificeren en, waar aangegeven, de patiënte door te verwijzen naar een gynaecoloog, of de casus te bespreken tijdens een passend MDO.

Omdat de gewenste uitkomst van het behandelplan de geboorte van een gezond kind is, heeft de behandelaar volgens deze werkgroep een verantwoording om relevante risicofactoren voor het toekomstige kind in kaart te brengen. Tevens dient de behandelaar aandacht te hebben voor mogelijk morele contra-indicaties (<https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2017/12/Mogelijke-morele-contra-indicaties-bij->

[vruchtbaarheidsbehandelingen-1.0-04-06-2010.pdf](#)). Voor ART-behandelingen is dit al vastgelegd in de landelijke netwerkrichtlijn Subfertiliteit van de NVOG richtlijn. Het is de mening van deze werkgroep dat deze verantwoording ook geldt voor de behandelaar die een refertilisatie verricht. Een handvat voor deze vragen is gegeven in tabel 1.12.

Wat te bespreken tijdens het eerste consult

Na de inventarisatie van de voorkeuren van de patiënt en medische en sociale factoren dient door de zorgverlener informatie te worden gegeven over de mogelijke behandelopties. Bespreking van de medische ingrepen en hierdoor veroorzaakte ongemak en mogelijke complicatierisico's, de uitkomst en het tijdsbestek dienen onderdeel uit te maken van de voorlichting om zo naar een *informed consent* voor de behandeling te gaan. Het is daarom onze aanbeveling dat de hulpverlener goed op de hoogte is van alle aspecten van de scenario's zoals weergegeven in de Stroomschema Obstructieve Azoöspermie. Voor urologen is benodigde kennis van de ICSI-behandeling vereist, voor gynaecologen geldt dit voor de refertilisatie.

De werkgroep beveelt aan om in het eerste consult te vragen of er principiële, emotionele of religieuze overtuigingen zijn bij het paar, die leiden tot bezwaar tegen geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen. Enerzijds kan het paar overtuigingen hebben, die na adequate medisch technische counselling geen stand houden. Anderzijds is dit relevante informatie voor het opstellen van het behandelplan, inclusief op indicatie intra-operatief zaadcellen invriezen of semen cryopreservatie postoperatief bij dreigende restenose.

Counseling over lifestyle

Het is volgens de werkgroep sterk aan te raden dat de behandelaar wijst op de negatieve consequenties van leefstijlfactoren zoals roken, drinken en drugsgebruik alsook onevenwichtige voedselinname voor de kans dat een doorgaande zwangerschap optreedt danwel de kans op een gezond kind. Zie hiervoor ook de Netwerkrichtlijn Subfertiliteit van de NVOG: <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/02/Subfertiliteit-landelijke-netwerkrichtlijn-1.0-20-05-2011.pdf>.

Obstructieve azoöspermie anders dan na vasectomie

Een obstructieve azoöspermie kan ook andere oorzaken hebben dan een vasectomie. Zo kan deze ook na een ontsteking optreden. Afhankelijk van de locatie van de ontsteking valt dan wel nog een hersteloperatie te overwegen. Anders is het bij een congenitale bilaterale agenesie van het vas deferens (CBAVD) als gevolg van een mutatie in het CFTR-gen. Hier is een reconstructie niet mogelijk en blijft alleen de mogelijkheid voor geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen over.

De werkgroep is van mening dat patiënten met verdenking op obstructieve azoöspermie met een andere oorzaak dan post-vasectomie verwezen dienen te worden naar een centrum waar ervaring bestaat met alle mogelijke behandelopties voor deze groep: refertilisatie middels vaso-epididymostomie en PESA/MESA/TESE.

Tabel 1.10 Vragen aan de vrouw of het paar waarbij het antwoord een verwijzing naar gynaecoloog of overleg in MDO indiceert

	vraag	antwoord	actie
1.	Bent u 38 jaar of ouder?	Ja	Verwijzing naar gynaecoloog
2.	Is uw cyclus altijd tussen de 25-35 dagen?	Indien nee of onbekend	Verwijzing naar gynaecoloog

3a.	Indien u eerder spontaan zwanger bent geweest, was u toen binnen 1 jaar zwanger?	nee	Verwijzing naar gynaecoloog
3b.	Heeft u eerder getracht zwanger te raken en is dit niet binnen 1 jaar gelukt?	Ja	Verwijzing naar gynaecoloog
3c.	Heeft u eerder een vruchtbaarheidsbehandeling gehad?	Ja	Verwijzing naar gynaecoloog
4.	Heeft u een medisch gynaecologisch verleden? (Polycysteus Ovarium Syndroom, Endometriose, Cervixpathologie)	Ja	Medisch inhoudelijk bespreken in MDO
5.	Heeft u eerder ingrepen en of PID en of SOA in de buik gehad?	Ja	Verwijzing naar gynaecoloog
6.	Heeft u last van dysmenorroe?	Ja	Verwijzing naar gynaecoloog
7.	Zijn er contra-indicaties voor zwangerschap (bijv. cardiale contra-indicaties)?	Ja	Medisch inhoudelijk bespreken in MDO
8.	Zijn er factoren die de kans op natuurlijke zwangerschap verlagen (intoxicaties, obesitas, factoren uit medische voorgeschiedenis, bijvoorbeeld hypothyreoidie, diabetes, nierfalen etc)	Ja	Verwijzing naar gynaecoloog
9.	Heeft u uit principiële/emotioneel of religieuze overtuiging bezwaar tegen geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen?	Ja	Medisch inhoudelijk bespreken in MDO
10.	Is er sprake van een familiäre/genetische afwijking bij een van de 2 partners die een indicatie vormt voor PGD?	Ja	Verwijzing naar gynaecoloog in Pre-implantatie Genetische Diagnostiek centrum

Tabel 1.11 Vragen aan de man waarbij het antwoord belangrijk is in de refertilisatie- of IVF/ICSI-afweging

	vraag	antwoord	Actie
1.	Is uw vasectomie korter dan 10 jaar geleden uitgevoerd?	Ja	Overweeg refertilisatie via uroloog indien vrouwelijke factoren GEEN verwijzing naar een gynaecoloog of bespreking in MDO rechtvaardigen
2.	Is het herstel indertijd goed verlopen? (geen nabloeding, infectie, postoperatieve (chronische) pijnklachten)	Ja	
3a.	Indien u kinderen heeft van voor uw sterilisatie zijn deze natuurlijke zwangerschappen toen binnen 1 jaar opgetreden?	Ja	
3b.	Heeft eerder getracht kinderen te verwekken en is dit niet binnen 1 jaar gelukt?	Nee	
3c.	Heeft u eerder een vruchtbaarheidsbehandeling gehad?	Nee	
4	Heeft u een medische andrologische voorgeschiedenis (cryptorchisme, torsio testis, testis tumor, epididymitis, orchitis, SOA, liesbreukoperatie, TURP, radicale prostatectomie)	Nee	
5.	Heeft u erectieproblemen?	Ja	Medisch inhoudelijk bespreken in MDO
6.	Heeft u ejaculatieproblemen?	Ja	Medisch inhoudelijk bespreken in MDO
7.	Heeft u uit principiële/emotioneel of religieuze overtuiging bezwaar tegen geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen?	Ja	Medisch inhoudelijk bespreken in MDO
8.	Is er sprake van een familiäre/genetische afwijking bij een van de 2 partners die een indicatie vormt voor PGD?	Ja	Verwijzing naar gynaecoloog in Pre-implantatie Genetische Diagnostiek centrum

Tabel 1.12 Leefstijl-factoren en gezinssituaties van het paar alswel de man en de vrouw afzonderlijk, die belangrijk zijn voor de afweging of de zorgvraag kan worden geaccepteerd

	Onderwerp	Antwoord	Actie
1.	Hoe groot is het gezin dat u beoogt te stichten?	Aantal kinderen	Geen consequentie
2.	Wat is de leeftijd en gezondheid van uw kinderen (uit eerdere relatie)?	Uit antwoord komt verdenking op aangeboren afwijking	Medisch inhoudelijk bespreken in MDO. Ter overweging: consult klinisch geneticus
3.	Wat is de mate van intoxicaties (roken, alcohol, drugs)?	Intoxicaties aanwezig (bij alcohol: indien overmatige consumptie)	Medisch inhoudelijk bespreken in MDO
4.	Is er sprake van een stabiele financiële situatie?	nee	Medisch inhoudelijk bespreken in MDO
5.	Is er sprake van een gewelddadige thuissituatie?	ja	Medisch inhoudelijk bespreken in MDO
6.	Is jeugdzorg ooit betrokken geweest bij het gezin of was er sprake van uithuisplaatsing van kinderen van één of beide partners?	Ja, op een of beide vragen	Medisch inhoudelijk bespreken in MDO. Overweeg inventarisatie en ondersteuning door medisch maatschappelijk werk
7.	Is er contact met eventuele kinderen (uit eerdere relatie)?	nee	Medisch inhoudelijk bespreken in MDO
8.	Beschikt het paar over een vast woonadres?	nee	Medisch inhoudelijk bespreken in MDO

Aanbevelingen

1^{ste} aanbeveling

Inventariseer mogelijke factoren door onderstaande vragen met het paar door te nemen:

Vragen aan de vrouw (zie voor uitgewerkte vraag en antwoord lijst tabel 3):

- Wat is uw leeftijd
- Is uw cyclus regelmatig (25 tot 35 dagen)?
- Is er bij u sprake geweest van een eerdere zwangerschap? Zo ja, was de conceptie spontaan en vlot?
- Wat is de leeftijd en gezondheid van kinderen?
- Heeft u een medische gynaecologische geschiedenis?
- Heeft u eerder ingrepen en of PID en of SOA in de buik gehad?
- Heeft u last van dysmenorroe?
- -Zijn er contra-indicaties spontane conceptie?
- Zijn er factoren die de kans op natuurlijke zwangerschap verlagen?
 - Intoxicaties: roken, alcohol, drugs.
 - Obesitas
- Factoren uit medische voorgeschiedenis
 - Intoxicaties: roken, alcohol, drugs?
 - Familieanamnese, aangeboren afwijkingen.
- Heeft u uit principiële/emotioneel of religieuze overtuiging bezwaar tegen geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen?
- Zijn er indicaties voor - ICSI (indien PGD een vereiste is)?

Vragen aan de man (zie voor uitgewerkte vraag en antwoord lijst tabel 4):

- Wanneer is uw vasectomie uitgevoerd?
- Is het herstel vlot gegaan?

- Heeft u kinderen van voor de sterilisatie?
- Was de conceptie van deze kinderen spontaan en vlot?
- Heeft u eerder een vruchtbaarheidsbehandeling gehad?
- Heeft u een medische andrologische geschiedenis?
- Heeft u erectie of ejaculatie stoornissen?
- Intoxicaties: roken, alcohol, drugs?
- Familieanamnese, aangeboren afwijkingen.
- Heeft u uit principiële/emotioneel of religieuze overtuiging bezwaar tegen geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen?
- Zijn er indicaties voor - ICSI (indien PGD een vereiste is)?

Vragen aan het paar (zie voor uitgewerkte vraag en antwoord lijst tabel 5):

- Hoe groot is het gezin wat u beoogt te stichten?
- Leeftijd en gezondheid van kinderen?
- Wat is de mate van intoxicaties (roken, alcohol, drugs)?
- Wat is uw beroep? Is er sprake van een stabiele financiële situatie? Is er sprake van een schuldsanering traject?
- Hebben er gewelddadige thuissituaties plaatsgevonden?
- Is jeugdzorg ooit betrokken geweest bij het gezin of is er ooit overgegaan tot uithuisplaatsing van een kind?
- Is er contact met eventuele kinderen (uit een eerdere relatie)?
- Beschikken u en uw partner over een vast woonadres?

2^{de} aanbeveling:

Ga NIET over tot behandeling totdat de bovenstaande punten bij BEIDE partners zijn uitgevraagd en er zo nodig actie op ondernomen is

Literatuur

- Abdelmassih V, Balmaceda JP, Tesarik J, Abdelmassih R, Nagy ZP. Relationship between time period after vasectomy and the reproductive capacity of sperm obtained by epididymal aspiration. Hum Reprod. 2002 Mar;17(3):736-40. PubMed PMID: 11870128.
- Bolduc S, Fischer MA, Deceuninck G, Thabet M. Factors predicting overall success: a review of 747 microsurgical vasovasostomies. Can Urol Assoc J. 2007 Nov;1(4):388-94. PubMed PMID: 18542824; PubMed Central PMCID: PMC2422992.
- Boorjian S, Lipkin M, Goldstein M. The impact of obstructive interval and sperm granuloma on outcome of vasectomy reversal. J Urol. 2004 Jan;171(1):304-6. PubMed PMID: 14665900.
- Borges Júnior E, Rossi-Ferragut LM, Pasqualotto FF, Rocha CC, Iaconelli Júnior A. Different intervals between vasectomy and sperm retrieval interfere in the reproductive capacity from vasectomized men. J Assist Reprod Genet. 2003 Jan;20(1):33-7. PubMed PMID: 12645866; PubMed Central PMCID: PMC3455799.
- Bromage SJ, Douglas J, Falconer DA, Lieberman BA, Payne SR. Factors affecting successful outcome from ICSI in men following previous vasectomy. World J Urol. 2007 Oct;25(5):519-24. Epub 2007 Jul 3. PubMed PMID: 17609963.
- Buffat C, Patrat C, Merlet F, Guibert J, Epelboin S, Thiounn N, Vieillefond A, Adda-Lievin A, Lebon C, Jouannet P. ICSI outcomes in obstructive azoospermia: influence of the origin of surgically retrieved spermatozoa and the cause of obstruction. Hum Reprod. 2006 Apr;21(4):1018-24. Epub 2005 Dec 16. PubMed PMID: 16361290.

- Chen XF, Chen B, Liu W, Huang YP, Wang HX, Huang YR, Ping P. Microsurgical vasoepididymostomy for patients with infectious obstructive azoospermia: cause, outcome, and associated factors. *Asian J Androl.* 2016 Sep-Oct;18(5):759-62. doi: 10.4103/1008-682X.175095. PubMed PMID: 26924282; PubMed Central PMCID: PMC5000800.
- Cosentino M, Peraza MF, Vives A, Sanchez J, Moreno D, Perona J, Ortiz G, Alcoba M, Ruiz E, Sarquella J. Factors predicting success after microsurgical vasovasostomy. *Int Urol Nephrol.* 2018 Apr;50(4):625-632. doi: 10.1007/s11255-018-1810-4. Epub 2018 Feb 8. PubMed PMID: 29423834.
- Davis NF, Gnanappiragasam S, Nolan WJ, Thornhill JA. Predictors of live birth after vasectomy reversal in a specialist fertility centre. *Ir Med J.* 2017 Jan 11;110(1):495. PubMed PMID: 28657273.
- Deck AJ, Berger RE. Should vasectomy reversal be performed in men with older female partners? *J Urol.* 2000 Jan;163(1):105-6. PubMed PMID: 10604325.
- Dohle GR, Smit M. (Microsurgical vasovasostomy at the Erasmus MC, 1998-2002: results and predictive factors). *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005 Dec 3;149(49):2743-7. Dutch. PubMed PMID: 16375020.
- van Dongen J, Tekle FB, van Roijen JH. Pregnancy rate after vasectomy reversal in a contemporary series: influence of smoking, semen quality and post-surgical use of assisted reproductive techniques. *BJU Int.* 2012 Aug;110(4):562-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10781.x. Epub 2012 Jan 5. PubMed PMID: 22221608.
- Dozortsev D, Neme R, Diamond MP, Abdelmassih S, Abdelmassih V, Oliveira F, Abdelmassih R. Embryos generated using testicular spermatozoa have higher developmental potential than those obtained using epididymal spermatozoa in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2006 Sep;86(3):606-11. PubMed PMID: 16952508.
- Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Soffer Y, Ron-El R. Factors influencing the outcome of ICSI in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia: a comparative study. *Hum Reprod.* 2002 Dec;17(12):3114-21. PubMed PMID: 12456610.
- Fuchs EF, Burt RA. Vasectomy reversal performed 15 years or more after vasectomy: correlation of pregnancy outcome with partner age and with pregnancy results of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2002 Mar;77(3):516-9. PubMed PMID: 11872205.
- Gerrard ER Jr, Sandlow JI, Oster RA, Burns JR, Box LC, Kolettis PN. Effect of female partner age on pregnancy rates after vasectomy reversal. *Fertil Steril.* 2007 Jun;87(6):1340-4. Epub 2007 Jan 25. PubMed PMID: 17258213.
- Ghanem M, Bakr NI, Elgayaar MA, El Mongy S, Fathy H, Ibrahim AH. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. *Int J Androl.* 2005 Feb;28(1):16-21. PubMed PMID: 15679616.
- Grober ED, Karpman E, Fanipour M. Vasectomy reversal outcomes among patients with vasal obstructive intervals greater than 10 years. *Urology.* 2014 Feb;83(2):320-3. doi: 10.1016/j.urology.2013.09.016. Epub 2013 Nov 6. PubMed PMID: 24210560.
- Hibi H, Yamada Y, Honda N, Fukatsu H, Katsuno S, Ohshima S, Yamamoto M. Microsurgical vasoepididymostomy with sperm cryopreservation for future assisted reproduction. *Int J Urol.* 2000 Dec;7(12):435-9. PubMed PMID: 11168681.
- Hinz S, Rais-Bahrami S, Kempkensteffen C, Weiske WH, Schrader M, Magheli A. Fertility rates following vasectomy reversal: importance of age of the female partner. *Urol Int.* 2008;81(4):416-20. doi: 10.1159/000167839. Epub 2008 Dec 10. PubMed PMID: 19077402.
- Hsiao W, Goldstein M, Rosoff JS, Piccorelli A, Kattan MW, Greenwood EA, Mulhall JP. Nomograms to predict patency after microsurgical vasectomy reversal. *J Urol.* 2012

- Feb;187(2):607-12. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.044. Epub 2011 Dec 15. PubMed PMID: 22177169.
- Inaba Y, Fujisawa M, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Clinical outcome of microsurgery for obstructive azoospermia. *Int J Urol*. 1999 Mar;6(3):139-44. PubMed PMID: 10226825.
- Jarow JP, Oates RD, Buch JP, Shaban SF, Sigman M. Effect of level of anastomosis and quality of intraepididymal sperm on the outcome of end-to-side epididymovasostomy. *Urology*. 1997 Apr;49(4):590-5. PubMed PMID: 9111630.
- Kolettis PN, Sabanegh ES, D'amico AM, Box L, Sebesta M, Burns JR. Outcomes for vasectomy reversal performed after obstructive intervals of at least 10 years. *Urology*. 2002 Nov;60(5):885-8. PubMed PMID: 12429321.
- Kolettis PN, Sabanegh ES, Nalesnik JG, D'Amico AM, Box LC, Burns JR. Pregnancy outcomes after vasectomy reversal for female partners 35 years old or older. *J Urol*. 2003a Jun;169(6):2250-2. PubMed PMID: 12771762.
- Kolettis PN, Woo L, Sandlow JI. Outcomes of vasectomy reversal performed for men with the same female partners. *Urology*. 2003b Jun;61(6):1221-3. PubMed PMID: 12809901.
- Kolettis PN, Burns JR, Nangia AK, Sandlow JI. Outcomes for vasovasostomy performed when only sperm parts are present in the vasal fluid. *J Androl*. 2006 Jul-Aug;27(4):565-7. Epub 2006 Apr 1. PubMed PMID: 16582406.
- Kim SW, Ku JH, Park K, Son H, Paick JS. A different female partner does not affect the success of second vasectomy reversal. *J Androl*. 2005 Jan-Feb;26(1):48-52. PubMed PMID: 15611566.
- Magheli A, Rais-Bahrami S, Kempkensteffen C, Weiske WH, Miller K, Hinz S. Impact of obstructive interval and sperm granuloma on patency and pregnancy after vasectomy reversal. *Int J Androl*. 2010 Oct 1;33(5):730-5. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.01007.x. Epub 2009 Nov 10. PubMed PMID: 19906186.
- Mulhall JP, Stokes S, Andrawis R, Buch JP. Simultaneous microsurgical vasal reconstruction and varicocele ligation: safety profile and outcomes. *Urology*. 1997 Sep;50(3):438-42. PubMed PMID: 9301713.
- Nicopoulos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Ramsay JW. Effect of time since vasectomy and maternal age on intracytoplasmic sperm injection success in men with obstructive azoospermia after vasectomy. *Fertil Steril*. 2004 Aug;82(2):367-73. PubMed PMID: 15302285.
- Paick JS, Hong SK, Yun JM, Kim SW. Microsurgical single tubular epididymovasostomy: assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2000 Nov;74(5):920-4. PubMed PMID: 11056233.
- Schwarzer JU, Steinfatt H. Refertilization surgery. A surgeon's experience of over 27 years with nearly 2000 patients. *Minerva Urol Nefrol*. 2014 Dec;66(4):203-11. Epub 2014 Jul 24. PubMed PMID: 25075559.
- Silber SJ, Grotjan HE. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. *J Androl*. 2004 Nov-Dec;25(6):845-59. Review. PubMed PMID: 15477352.
- Smit M, Wissenburg OG, Romijn JC, Dohle GR. Increased sperm DNA fragmentation in patients with vasectomy reversal has no prognostic value for pregnancy rate. *J Urol*. 2010 Feb;183(2):662-5. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.010. Epub 2009 Dec 16. PubMed PMID: 20018311.
- Smrkolj T, Virant-Klun I, Sinkovec J, Oblak C, Zorn B. Epididymovasostomy as the first-line treatment of obstructive azoospermia in young couples with normal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online*. 2010 May;20(5):594-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.01.015. Epub 2010 Feb 1. PubMed PMID: 20219429.
- Sukcharoen N, Sithipravej T, Promviengchai S, Chinpilas V, Boonkasemsanti W. No differences in outcome of surgical sperm retrieval with intracytoplasmic sperm

injection at different intervals after vasectomy. Fertil Steril. 2000 Jul;74(1):174-5.
 PubMed PMID: 10899518.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Wat te bespreken bij eerste consult	NVU	2020	2025	5 jaar	NVU	Veranderingen in literatuur of organisatie van zorg

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Richtlijn Obstructieve Azoöspermie

Autorisatiefase januari 2020

Module 2 ICSI of refertilisatie

Uitgangsvraag

Welke behandeling kan het beste worden toegepast bij een paar met een kinderwens, waarvan de man obstructieve azoöspermie heeft?

Inleiding

In de huidige praktijk bestaat een grote variatie in behandeling van mannen met obstructieve azoöspermie en kinderwens. Hierbij worden of a) PESA/MESA/TESE-ICSI, of b) refertilisatie aangeboden. Het is onduidelijk welke van de twee procedures effectiever is (kosten- en medisch effectiever).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Met welke techniek (PESA/MESA/TESE-ICSI of refertilisatie) is de kans op het krijgen van een gezond kind het grootst bij een paar met een kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie heeft?

- P:** mannen met obstructieve azoöspermie/ paar met kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie heeft;
- I:** ICSI (intracytoplasmatische sperma-injectie);
- C:** refertilisatie;
- O:** doorgaande zwangerschap, levendgeborene, geboorte van een gezond kind, tijd tot zwangerschap, complicaties van behandeling.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte levendgeborene een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en doorgaande zwangerschap, tijd tot zwangerschap en complicaties van behandeling voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 16 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en observationele studies waarin ICSI (op basis van PESA/TESE) werd vergeleken met refertilisatie bij mannen met obstructieve azoöspermie met een kinderwens. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 498 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) populatie bestond uit mannen met obstructieve azoöspermie met een kinderwens; 2) de studie vergeleek ICSI (op basis van PESA/TESE/MESA) met refertilisatie (op basis van vasovasostomie en/of vaso-epididymostomie); 3) de studie bestudeerde minimaal één van de volgende uitkomsten: doorgaande zwangerschap, levendgeborene, tijd tot zwangerschap, complicaties van behandeling. In het geval de studie een kosten-effectiviteitsstudie betrof waren er aanvullende selectiecriteria: 1) analyse met originele patiënten data; 2) gebruik van recente data (< 5 jaar); en 3) vergelijkbaar gezondheidszorgsysteem (Nederland/ Groot Brittannië). Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 60 studies voorgeselecteerd. Na

raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 59 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studie definitief geselecteerd.

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Smrkolj (2010) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie met verschillende etiologische oorzaken van infertiliteit. In totaal werden 106 mannen geïnccludeerd, waarvan 72 ICSI-TESE en 34 vaso-epididymostomie ondergingen. In de ICSI-TESE groep werd een bilateraal testis biopt afgenomen onder algehele narcose. Eén sample werd gebruikt voor histopathologisch onderzoek, het andere sample werd gecryopreserveerd voor ICSI. Microchirurgische vaso-epididymostomie werd uitgevoerd middels één-laags onderbroken 7 tot 0 Vicryl hechtingen met behulp van een microscoop (10x vergroting). De gemiddelde leeftijd was 37.7 (SD 7.9) jaar in de ICSI-groep en 34.5 (SD 5.8) jaar in de vaso-epididymostomiegroep. Er werd niet vermeld hoeveel cycli er per patient in de ICSI groep plaatsvonden. Congenitale afwezigheid van de vas deferens werd gerapporteerd bij 19.4% van de mannen in de ICSI-groep en 0% van de mannen in de vaso-epididymostomiegroep. Post-inflammatoire laesies werden gevonden bij 94.1% van de mannen in de vaso-epididymostomiegroep. Bij 5.6% van de mannen in de vaso-epididymostomiegroep was er sprake van een eerdere vasectomie. Etiologie van obstructie werd niet gerapporteerd voor de ICSI-groep. De duur van onvruchtbaarheid werd niet gerapporteerd. Voor de uitkomstmaat zwangerschap was niet gedefinieerd of het om een doorgaande zwangerschap ging, vermoedelijk werden miskramen ook meegenomen in de uitkomst. Voor de uitkomstmaat levendgeborene was het niet bekend of het om een gezond kind ging. De duur van follow-up werd niet gerapporteerd.

Resultaten

Doorgaande zwangerschap

Er werden geen studies gevonden die doorgaande zwangerschap als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen PESA/MESA/TESE-ICSI versus refertilisatie bij paren met een kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie had ten gevolge van een eerdere vasectomie.

In de studie van Smrkolj (2010) werd deze vergelijking onderzocht bij mannen met obstructieve azoöspermie hoofdzakelijk ten gevolge van andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie. Smrkolj (2010) rapporteerde dat de incidentie van zwangerschap 25% was voor ICSI-TESE en 38.2% voor mannen die vaso-epididymostomie ondergingen. Deze incidenties verschilden niet significant van elkaar ($P > 0.05$).

Levendgeborene

Er werden geen studies gevonden die levendgeborene als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen PESA/MESA/TESE-ICSI versus refertilisatie bij paren met een kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie had ten gevolge van een eerdere vasectomie.

In de studie van Smrkolj (2010) werd deze vergelijking onderzocht bij mannen met obstructieve azoöspermie hoofdzakelijk ten gevolge van andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie. Smrkolj (2010) rapporteerde dat de incidentie van

geboorte van een levend kind 77.8% was voor ICSI-TESE en 84.6% voor mannen die vaso-epididymostomie ondergingen. Deze incidenties verschilden niet significant van elkaar ($P > 0.05$).

Geboorte van een gezond kind

Er werden geen studies gevonden die de geboorte van een gezond kind als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen PESA/MESA/TESE-ICSI versus refertilisatie bij paren met obstructieve azoöspermie met een kinderwens.

Tijd tot zwangerschap

Er werden geen studies gevonden die de tijd tot zwangerschap als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen PESA/MESA/TESE-ICSI versus refertilisatie bij paren met obstructieve azoöspermie met een kinderwens.

Complicaties van behandeling

Er werden geen studies gevonden die de complicaties van behandeling als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen PESA/MESA/TESE-ICSI versus refertilisatie bij paren met obstructieve azoöspermie met een kinderwens.

Bewijskracht van de literatuur

Doorgaande zwangerschap

Er werden geen studies gevonden die doorgaande zwangerschap als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen PESA/MESA/TESE-ICSI versus refertilisatie bij paren met een kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie had ten gevolge van een eerdere vasectomie. Over de studie van Smrkolj (2010) werd een aparte GRADE-beoordeling uitgevoerd omdat de studiepoulatie bestond uit mannen met obstructieve azoöspermie ten gevolge van hoofdzakelijk andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie.

Bij vergelijkende studies met een observationeel design wordt er gestart op een laag niveau van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat doorgaande zwangerschap is in totaal met 1 niveau verlaagd tot zeer laag. Ten eerste omdat de duur van follow-up onbekend was voor Smrkolj (2010). Ten tweede omdat het onbekend was of het om een doorgaande zwangerschap ging (Smrkolj, 2010). Daarnaast vanwege een verminderde extrapoleerbaarheid van de resultaten (bias ten gevolge van indirectheid): in de ICSI-TESE groep werden congenitale afwijkingen gerapporteerd bij 19.4% van de mannen en de oorzaak van obstructie was onbekend bij de rest. In de vaso-epididymostomiegroep werden geen congenitale afwijkingen gerapporteerd maar wel post-inflammatoire laesies bij 94.1% van de mannen; bij 5.6% van de mannen was er sprake van een eerdere vasectomie; bij 0.3% van de mannen was de etiologie van obstructie onbekend. Ten vierde beschreef de studie van Smrkolj (2010) een kleine populatie ($N=106$) en werden de resultaten van de vergelijking niet gecorrigeerd voor confounders.

Levendgeborene

Er werden geen studies gevonden die levendgeborene als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen PESA/MESA/TESE-ICSI versus refertilisatie bij paren met een kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie had ten gevolge van een eerdere vasectomie. Over de studie van Smrkolj (2010) werd een aparte GRADE-beoordeling uitgevoerd omdat de studiepoulatie bestond uit mannen met obstructieve azoöspermie ten gevolge van hoofdzakelijk andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie.

Bij vergelijkende studies met een observationeel design wordt er gestart op een laag niveau van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat levendgeborene is in totaal met 1 niveau verlaagd tot zeer laag. Ten eerste omdat de duur van follow-up onbekend was voor Smrkoj (2010). Ten tweede vanwege een verminderde extrapoleerbaarheid van de resultaten (bias ten gevolge van indirectheid): in de ICSI-TESE groep werden congenitale afwijkingen gerapporteerd bij 19.4% van de mannen en de oorzaak van obstructie was onbekend bij de rest. In de vaso-epididymostomiegroep werden geen congenitale afwijkingen gerapporteerd maar wel post-inflammatoire laesies bij 94.1% van de mannen; bij 5.6% van de mannen was er sprake van een eerdere vasectomie; bij 0.3% van de mannen was de etiologie van obstructie onbekend. Ten derde beschreef de studie van Smrkoj (2010) een kleine populatie (N=106) en werden de resultaten van de vergelijking niet gecorrigeerd voor confounders.

Geboorte van een gezond kind

Er werden geen studies gevonden die de geboorte van een gezond kind als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen PESA/MESA/TESE-ICSI versus refertilisatie bij paren met obstructieve azoöspermie met een kinderwens. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd.

Tijd tot zwangerschap

Er werden geen studies gevonden die de tijd tot zwangerschap als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen PESA/MESA/TESE-ICSI versus refertilisatie bij paren met obstructieve azoöspermie met een kinderwens. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd.

Complicaties van behandeling

Er werden geen studies gevonden die de complicaties van behandeling als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen PESA/MESA/TESE-ICSI versus refertilisatie bij paren met obstructieve azoöspermie met een kinderwens. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd.

Conclusies

- GRADE	Er werden geen studies gevonden die zwangerschap, levendgeborene, geboorte van een gezond kind, de tijd tot zwangerschap of complicaties van behandeling als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen PESA/MESA/TESE-ICSI versus refertilisatie bij paren met een kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie had ten gevolge van een eerdere vasectomie.
--------------------	--

- GRADE	Bij paren met een kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie had ten gevolge van hoofdzakelijk andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie, werd een incidentie van zwangerschap gerapporteerd van 25% voor ICSI-TESE (per cyclus) en van 38% voor vaso-epididymostomie. <i>Bronnen: (Smrkoj, 2010)</i>
--------------------	---

Zeer laag GRADE	Het lijkt erop dat er geen verschil was in de incidentie van zwangerschap tussen ICSI-TESE en vaso-epididymostomie bij paren met een kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie had ten gevolge van hoofdzakelijk andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie.
----------------------------	--

	<i>Bronnen: (Smrkolj, 2010)</i>
--	---------------------------------

- GRADE	<p>Bij paren met een kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie had ten gevolge van hoofdzakelijk andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie, werd een incidentie van geboorte van een levend kind gerapporteerd van 78% voor ICSI-TESE en van 85% voor vaso-epididymostomie.</p> <p><i>Bronnen: (Smrkolj, 2010)</i></p>
--------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het lijkt erop dat er geen verschil was in de incidentie van geboorte van een levend kind tussen ICSI-TESE en vaso-epididymostomie bij paren met een kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie had ten gevolge van hoofdzakelijk andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie.</p> <p><i>Bronnen: (Smrkolj, 2010)</i></p>
----------------------------	--

Overwegingen

Alvorens de patient te counselen voor de ingreep dienen belangrijke factoren voor de vrouw en man vastgesteld te worden (zie Module 1 “Wat te bespreken bij eerste consult?”).

Op basis van de beschikbare evidence is het niet duidelijk of refertilisatie of PESA/MESA/TESE-ICSI gerelateerd is aan een betere kans op een zwangerschap of geboorte van een gezond kind.

Op basis van expert opinion is de werkgroep van mening dat bij mannen met een obstructieve azoöspermie en kinderwens in eerste instantie zo mogelijk een refertilisatie overwogen dient te worden. Het benutten van de kansen op een natuurlijke zwangerschap is een principiële uitgangspunt in de voortplantingsgeneeskunde. Een belangrijke overweging hierbij is het voorkomen van blootstelling van een gezonde vrouw aan de risico's van geassisteerde voortplanting (ziekenhuis opname, ovarieel hyperstimulatie syndroom OHSS). Daarnaast is het nog onduidelijk wat de negatieve effecten van ART zijn voor het kind op de langere termijn. Hoewel het erop lijkt dat deze niet ernstig van aard zijn, is hier nog geen absolute zekerheid over. De potentiële complicaties van refertilisatie (nabloeding, infectie, narcoserisico's) zijn in vergelijking minder ernstig.

De werkgroep beschouwt bespreking over de onzekerheid over de gezondheid van een kind geboren uit ICSI op de langere termijn als standaard “good clinical practice”. Voor de indicatie voor PND na ICSI wordt verwezen naar de desbetreffende leidraad van de NVOG revisie leidraad (2019) zie <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2019/07/definitieve-NVOG-Leidraad->

De werkgroep beveelt aan dat alle paren van wie de man obstructieve azoöspermie heeft, gecounseld moeten worden over de procedures, kansen en risico's van alternatieve behandeling van refertilisatie; geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen.

Het is de verantwoordelijkheid van de hoofdbehandelaar dat deze counselling medisch technisch juiste informatie bevat en zo nodig door een gynaecoloog of fertilitateitsarts wordt verzorgd. Wanneer het paar met kinderwens van wie de man obstructieve azoöspermie

heeft, aangeeft geen geassisteerde voortplanting te wensen uit principiële, emotionele of religieuze overweging, beveelt de werkgroep aan zorgvuldig deze beweegredenen uit te vragen en “shared decision making” na adequate voorlichting na te streven. Een informatief gesprek over de inhoud van een ICSI behandeling door een gynaecoloog of fertilitateitsarts, kan in deze gevallen van meerwaarde zijn.

De werkgroep onderkent dat er situaties zijn, waarin het aanbieden van een behandeling medisch vrijwel zinloos is. Als voorbeeld wordt genoemd dat de kans op natuurlijke zwangerschap van een vrouw ouder dan 45 jaar uitermate klein is, waardoor het aanbieden van refertilisatie aan haar partner als niet medisch zinvol kan worden beschouwd.

De kosten en baten van het onderzoeken van ovariele reserve bij vrouwen ouder dan 38 jaar waarvan de partner obstructieve azoöspermie heeft zijn niet onderzocht.

Vanuit patiëntperspectief is de wens goed geïnformeerd te zijn over de behandelmogelijkheden en kansen alsook de wens om gezamenlijk met de behandelend arts(en) een behandelplan op te stellen. Vanzelfsprekend willen paren de best mogelijke kansen hebben op een gezonde zwangerschap en een gezond kind. Waarbij onnodig tijdsverlies en door tijdsverloop niet meer in aanmerking komen voor geassisteerde voortplanting vermeden dienen te worden.

Wat betreft het kostenaspect, zijn de kosten van refertilisatie lager dan van geassisteerde voortplanting (globale kosten refertilisatie 3000 euro, terwijl één IVF cyclus ook rond de 3000 euro kost; de kosten van het chirurgisch verkrijgen van zaad komen hier nog bij, paren ondergaan doorgaans meer dan 1 cyclus tot zwangerschap). De kosten-effectiviteit van de twee typen behandeling van obstructieve azoöspermie is niet onderzocht in Nederland. De beschikbare studies die dit hebben onderzocht concludeerden dat refertilisatie kosteneffectiever is, maar zijn uitgevoerd in niet-vergelijkbare gezondheidszorgsystemen in het buitenland en zijn ouder dan 10 jaar. In Nederland wordt een refertilisatie niet door alle zorgverzekeraars vergoed. Het chirurgisch verkrijgen van zaadcellen en drie keer een IVF-behandeling (per doorgaande zwangerschap) wordt wel vergoed door de basis zorgverzekering. Dit kan leiden tot een perverse financiële prikkel bij het paar om te kiezen voor ART met chirurgisch verkregen zaad.

De werkgroep is overtuigd van het belang van een multidisciplinaire aanpak in hedendaagse voortplantingsgeneeskunde. Na zorgvuldige screening op factoren bij de man en vrouw die de kans op natuurlijke zwangerschap belemmeren, en op indicatie laagdrempelig bespreking in een MDO kan kinderwens bij paren waarvan de man obstructieve azoöspermie heeft monodisciplinair door de uroloog behandeld worden. Aangezien het doel van de behandeling geboorte van een gezond kind is, draagt de werkgroep kaders aan, voor simultaan winnen van zaadcellen en refertilisatie en het vervolgen van het paar (zie Module 4 “Peroperatief invriezen van zaadcellen” en Module 5 “Follow-up”).

Aanbevelingen

Bespreek de voor- en nadelen van zowel refertilisatie als geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen met het paar waarvan de man obstructieve azoöspermie heeft en een kinderwens. Kies samen met het paar voor een behandelplan. Betrek bij deze keuze belangrijke factoren van beide partners (Zie module 1 “Wat te bespreken bij eerste consult?”).

Overweeg een refertilisatie uit te voeren bij mannen met een obstructieve azoöspermie en kinderwens, tenzij er redenen bestaan om te kiezen voor geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen.

Voor deze redenen zie Overwegingen van de Module “Wat te bespreken bij eerste consult”.

Voor een beschrijving van deze redenen, zie de Overwegingen van de module 1 “Wat te bespreken bij eerste consult?”

Literatuur

Smrkolj T, Virant-Klun I, Sinkovec J, Oblak C, Zorn B. Epididymovasostomy as the first-line treatment of obstructive azoospermia in young couples with normal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online*. 2010 May;20(5):594-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.01.015. Epub 2010 Feb 1. PubMed PMID: 20219429.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
ICSI of refertilisatie	NVU	2020	2025	5 jaar	NVU	Nieuwe literatuur dat de zoekvraag beantwoordt

Module 3a Operatietechniek refertilisatie

Uitgangsvraag

Welke operatietechniek dient te worden toegepast voor de refertilisatie van een man met obstructieve azoöspermie?

Inleiding

In Nederland worden vasovasostomieën bij mannen met obstructieve azoöspermie na vasectomie en een hernieuwde kinderwens volgens drie methodes uitgevoerd: macroscopisch met blote oog, operatie met een loopbril, of operatie met een microscoop. Daarnaast is er variatie in hoe de zaadleider uiteindes aan elkaar worden vastgemaakt: hechten in 2 lagen, hechten in één laag, of plaatsen van een stent in de zaadleider. De variatie in operatietechniek is bepaald door de locatie waar de betreffende uroloog is opgeleid. Het is niet duidelijk of één van de bovengenoemde technieken tot betere resultaten leidt, en om deze reden of één van de technieken boven de anderen dient te worden aanbevolen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Deelvraag-1

Welke operatietechniek, dat wil zeggen macroscopisch (opereren met blote oog/ met loepbril) of microscopisch, dient te worden toegepast voor de refertilisatie van een man met obstructieve azoöspermie?

- P:** mannen met obstructieve azoöspermie en een kinderwens;
- I:** refertilisatie met blote oog of refertilisatie met behulp van een loepbril;
- C:** refertilisatie met behulp van een microscoop (gouden standaard);
- O:** doorgankelijkheid van de zaadleiders, levendgeborene, zwangerschap.

Deelvraag-2

Welke operatietechniek, dat wil zeggen robot-geassisteerde of microscopisch, dient te worden toegepast voor de refertilisatie van een man met obstructieve azoöspermie?

- P:** mannen met obstructieve azoöspermie en een kinderwens;
- I:** robot-geassisteerde refertilisatie;
- C:** refertilisatie met behulp van een microscoop (gouden standaard);
- O:** doorgankelijkheid van de zaadleiders, levendgeborene, zwangerschap.

Deelvraag-3

Welke operatietechniek, dat wil zeggen 3-laags hechtingen, 2-laags hechtingen of met stent, dient te worden toegepast voor de refertilisatie van een man met obstructieve azoöspermie?

- P:** mannen met obstructieve azoöspermie en een kinderwens;
- I:** refertilisatie met 3-laags hechting of 2-laags hechting of met stent;
- C:** refertilisatie met 3-laags hechting of 2-laags hechting of met stent;
- O:** doorgankelijkheid van de zaadleiders, levendgeborene, zwangerschap.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de kans op een levend geboren kind een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en doorgankelijkheid van de zaadleiters en zwangerschap voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via OVID) is op 23 april 2018 en in de databases Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 24 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en observationele studies waarin operatietechnieken worden vergeleken bij mannen met obstructieve azoöspermie met een hernieuwde kinderwens. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 370 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) populatie bestond uit mannen met obstructieve azoöspermie met een kinderwens; 2) de studie vergeleek één van de volgende operatietechnieken met elkaar op basis van a) macroscopische (blote oog of loep) versus microscopische vasovasostomie; b) robot versus microscopische vasovasostomie; c) twee-laags hechting versus drie-laags hechting versus stent. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 92 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 87 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 5 studies definitief geselecteerd.

Vijf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Deelvraag-1: Macroscopische (loep/blote oog) versus microscopische vasovasostomie

In totaal werden er twee retrospectieve studies (Hsieh, 2005; Jee, 2010) gevonden die de resultaten van macroscopische en microscopische vasovasostomie met elkaar vergeleken. Beide studies beschreven een kleine populatie mannen (< 100 patiënten).

Hsieh (2005) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie die in het verleden een primaire vasectomie hadden ondergaan en nu een bilaterale vasovasostomie ondergingen. Patiënten die een vaso-epididymostomie ondergingen werden geëxcludeerd. In totaal werden 74 mannen geïncludeerd, waarvan 32 loep-geassisteerde en 42 microscopisch geassisteerde vasovasostomie ondergingen. Alle patiënten werden middels een één-laags vasovasostomie geopereerd met 9 tot 0 nylonhechtingen. Er werd gebruik gemaakt van een 3x loep-vergroting en een 10 tot 16x microscopische vergroting. De gemiddelde leeftijd was 41.3 (SD 6.0) jaar in de loep-groep en 40.5 (SD 6.3) jaar in de microscoop-groep. De duur van het post-vasectomie obstructie-interval was 9.2 (SD 4.8) jaar in de loep-groep en 8.1 (SD 5.0) jaar in de microscoop-groep. De uitkomstmaat doorgankelijkheid van de zaadleiters was gedefinieerd als de aanwezigheid van motiel sperma in het ejaculaat tijdens follow-up. Voor de uitkomstmaat zwangerschap was niet gedefinieerd of het om een doorgaande zwangerschap ging. De duur van follow-up werd niet gerapporteerd.

Jee (2010) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie die in het verleden een vasectomie hadden ondergaan en nu een vasovasostomie ondergingen. In totaal werden 50 mannen geïncludeerd, waarvan 25 loepgeassisteerde en 25 microscopisch geassisteerde vasovasostomie ondergingen. Keuze voor loep of microscoop was op basis van beschikbaarheid van de microscoop. In de loepgroep werden alle patiënten middels een één-laags vasovasostomie geopereerd met 8 tot 0 nylon hechtingen en 4x loep-vergroting. In de microscoop-groep werden alle patiënten middels een één-laags vasovasostomie geopereerd met 9 tot 0 nylonhechtingen en 16 tot 25x microscopische vergroting. De gemiddelde leeftijd was 38.7 (SD 4.5) jaar in de loep-groep en 39.1 (SD 5.3) jaar in de microscoop-groep. De duur van het post-vasectomie obstructie-interval was 6.9 jaar (SD onbekend, range 1 tot 16) in de loep-groep en 7.1 jaar (SD onbekend, range 1 tot 18) in de microscoop-groep. De uitkomstmaat doorgankelijkheid van de zaadleiters was gedefinieerd als de aanwezigheid van motiel sperma bij 6 maanden follow-up. Voor de uitkomstmaat zwangerschap was niet gedefinieerd of het om een doorgaande zwangerschap ging. De duur van follow-up werd niet gerapporteerd.

Deelvraag-2: Robot-geassisteerde versus microscopische vasovasostomie

In totaal werden er drie retrospectieve studies (Kavoussi, 2015; Parekatill, 2010; Parekatill, 2012) gevonden die de resultaten van robot-geassisteerde en microscopische vasovasostomie met elkaar vergeleken. Twee studies beschreven een kleine populatie mannen (< 100 patiënten) (Kavoussi, 2015; Parekatill, 2010).

Kavoussi (2015) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie die in het verleden een vasectomie hadden ondergaan en nu een vasovasostomie of vaso-epididymostomie ondergingen. Een deel van de mannen had al eerder een poging tot refertilisatie ondergaan bij een andere chirurg (percentage onbekend). In totaal werden 52 mannen geïncludeerd, waarvan 25 robot-geassisteerde refertilisatie en 27 microscopische refertilisatie ondergingen. De keuze voor één van deze twee technieken werd gemaakt door de patiënt, die hiervoor gecounseld was door de chirurg. Hierbij speelden kosten voor de patiënt mogelijk ook een rol, robot-geassisteerde refertilisatie kostte 315 dollar extra. In de robot-groep werden 23 mannen middels één-laags vasovasostomie met 9 tot 0 nylonhechtingen en 2 mannen middels twee-laags vaso-epididymostomie 10 tot 0 nylonhechtingen geopereerd met behulp van het *da Vinci Si robotic system*. In de microscoopgroep werden 22 mannen middels één-laags vasovasostomie met 9 tot 0 nylonhechtingen en 5 mannen middels twee-laags vaso-epididymostomie met 10 tot 0 nylonhechtingen geopereerd met behulp van een microscoop (microscopische vergroting werd niet vermeld). De gemiddelde leeftijd werd niet gerapporteerd. De duur van het post-vasectomie obstructie-interval voor de twee groepen was: 0 tot 8 jaar (robot: 48%; microscoop: 33%), 9 tot 15 jaar (robot: 40%; microscoop: 52%) en > 15 jaar (robot: 12%; microscoop: 15%). De uitkomstmaat doorgankelijkheid van de zaadleiters was gedefinieerd als de aanwezigheid van sperma in het semen 6 weken na refertilisatie. De duur van follow-up werd niet gerapporteerd.

Parekatill (2010) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie die in het verleden een vasectomie hadden ondergaan en nu een vasovasostomie ondergingen. In totaal werden 27 mannen geïncludeerd, 20 mannen ondergingen robot-geassisteerde microscopische vasovasostomie en 7 ondergingen microscopische vasovasostomie. De keuze voor één van deze technieken was gemaakt door de patiënt na grondige discussie over de opties. Hierbij speelden kosten voor de patiënt mogelijke en rol, robot-geassisteerde microscopisch geassisteerde vasovasostomie kostte 3100 dollar extra. In de robot-groep werden mannen geopereerd middels een drie-laags

vasovasostomie met 10 tot 0 en 9 tot 0 hechtingen met behulp van de *enhanced type S high-definition DaVinci™ robotic platform* met 15 tot 20x digitale vergroting. Er werd niet gerapporteerd hoe microscopische chirurgie was uitgevoerd. De gemiddelde leeftijd was 43 jaar (range 32 tot 59) in de robot-groep en 34 jaar (range 30 tot 40) in de microscoop-groep. De gemiddelde duur van het post-vasectomie obstructie interval was 9 jaar (range 1 tot 19) in de robot-groep en 7 jaar (range 3 tot 9) in de microscoopgroep. Voor de uitkomstmaat doorgankelijkheid van de zaadleiters werd geen definitie vermeld. De gemiddelde follow-up duur was 3 maanden, maximum was 22 maanden (minimum werd niet vermeld).

Parekatill (2012) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie die in het verleden een vasectomie hadden ondergaan en nu een vasovasostomie dan wel vaso-epididymostomie ondergingen. In totaal werden 155 geïnccludeerd, 110 ondergingen robot-geassisteerde chirurgie (66 vasovasostomie; 44 vaso-epididymostomie) en 45 ondergingen microscopische chirurgie (28 vasovasostomie; 17 vaso-epididymostomie). De keuze voor robot dan wel microscopische refertilisatiechirurgie werd gemaakt door de patiënt. In alle groepen werden mannen geopereerd middels een tweelaags vasovasostomie met 10 tot 0 en 9 tot 0 nylonhechtingen of een vaso-epididymostomie op basis van een 10 tot 0 nylon dubbelarms longitudinale intussusceptie techniek. In de robotgroep werd geopereerd met behulp van het *Da Vinci type Si robotic system* met high-definition digitale visuele vergroting (10 tot 15x). Er werd niet gerapporteerd met welke vergroting er werd gewerkt in de microscoopgroep. De mediane leeftijd was 41 jaar (SD/range onbekend) in de robotgroep en 39 jaar (SD/range onbekend) in de microscoopgroep. De mediane duur van het post-vasectomie obstructie-interval was 7 jaar (range 1 tot 21) in de robotgroep en 6.5 jaar (range 1 tot 19) in de microscoopgroep. De uitkomstmaat doorgankelijkheid van de zaadleiters was gedefinieerd als > 1 miljoen spermacellen in het ejaculaat. Voor de uitkomstmaat zwangerschap (< 1 jaar post-follow-up) was het onbekend of het om een doorgaande zwangerschap ging. Doorgankelijkheid en zwangerschap werden niet gerapporteerd voor de mannen die vaso-epididymostomie ondergingen (reden onbekend). De gemiddelde duur van follow-up was 17 maanden (range 1 tot 52).

Deelvraag-3: 3 laags hechting versus 2 laags hechting versus stent vasovasostomie

Er werden geen studies gevonden waarin 3-laags hechting met een 2-laags hechting dan wel stent werd vergeleken bij mannen met obstructieve azoöspermie die vasovasostomie ondergingen.

Resultaten

Deelvraag-1: Macroscopische (loep/blote oog) versus microscopische vasovasostomie

Doorgankelijkheid van de zaadleiters

Tabel 3.1 laat de incidentie van doorgankelijkheid zien voor mannen met obstructieve azoöspermie die middels loep-geassisteerde vasovasostomie (72 tot 89%) zijn geopereerd vergeleken met microscoop-geassisteerde vasovasostomie (91 tot 96%). De incidentie was niet significant verschillend tussen de groepen in de studie van Hsieh (2005), maar wel in de studie van Jee (2010). Wegens heterogeniteit in de studieopzet was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

Zwangerschap

Tabel 3.2 laat de incidentie van zwangerschap zien voor paren waarvan de man met obstructieve azoöspermie middels loep-geassisteerde vasovasostomie (28 tot 39%) was geopereerd vergeleken met paren waarvan de man met obstructieve azoöspermie middels microscoop-geassisteerde vasovasostomie (40 tot 43%) was geopereerd. De incidentie was

niet significant verschillend tussen de groepen in de studies van Hsieh (2005) en Jee (2010). Wegens heterogeniteit in de studieopzet was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

Levendgeborene

Er werden geen studies gevonden die de kans op een levend geboren kind als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen macroscopische (loep/blote oog) versus microscopische vasovasostomie bij paren met obstructieve azoöspermie met kinderwens.

Deelvraag-2: Robot-geassisteerde versus microscopische vasovasostomie

Doorgankelijkheid van de zaadleiders

Tabel 3.3 laat de incidentie van doorgankelijkheid zien voor mannen met obstructieve azoöspermie die middels robot-geassisteerde vasovasostomie (92 tot 100%) zijn geopereerd vergeleken met mannen die middels microscopische vasovasostomie (80 tot 100%) zijn geopereerd (Kavoussi, 2015; Parekatill, 2010; Parekatill, 2012). De incidentie was niet significant verschillend tussen de groepen in de studies van Kavoussi (2015) en Parekatill (2010); de incidentie verschilde wel significant tussen de groepen in de studie van Parekatill (2012). Wegens heterogeniteit in de studieopzet was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

Verder werd gerapporteerd door de studie van Parekatill (2010) dat het postoperatief aantal spermacellen significant hoger was in de robotgroep (gemiddeld 54 miljoen spermacellen) ten gevolge van. microscoopgroep (gemiddeld 11 miljoen spermacellen) ($P=0.04$). In de studie van Parekatill (2012) werd er geen significant verschil tussen de groepen gerapporteerd in het aantal postoperatieve, motiele spermacellen.

Zwangerschap

Tabel 3.4 laat de incidentie van zwangerschap zien binnen 1 jaar postoperatie voor paren waarvan de man met obstructieve azoöspermie middels robot-geassisteerde vasovasostomie (65%) was geopereerd vergeleken paren waarvan de man middels microscopische vasovasostomie (55%) was geopereerd (Parekatill, 2012). De incidentie verschilde niet significant van elkaar tussen de groepen.

Levendgeborene

Er werden geen studies die levendgeborene als uitkomstmaat hadden meegenomen.

Deelvraag-3: 3 laags hechting versus 2 laags hechting versus stent vasovasostomie

Doorgankelijkheid van de zaadleiders

Er werden geen studies gevonden die doorgankelijkheid als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen 3 laags hechting versus 2 laags hechting versus stent vasovasostomie bij mannen met obstructieve azoöspermie met hernieuwde kinderwens.

Zwangerschap

Er werden geen studies gevonden die zwangerschap als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen 3 laags hechting versus 2 laags hechting versus stent vasovasostomie bij mannen met obstructieve azoöspermie met hernieuwde kinderwens.

Levendgeborene

Er werden geen studies gevonden die levendgeborene als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen 3 laags hechting versus 2 laags hechting versus stent vasovasostomie bij mannen met obstructieve azoöspermie met hernieuwde kinderwens.

Tabel 3.1 Incidentie van doorgankelijkheid van de zaadleiders bij paren waarvan de man refertilisatie voor obstructieve azoöspermie onderging: vergelijking van loep-geassisteerde versus microscopische vasovasostomie

Auteur (jaartal)	Allen			Loep					Microscoop					P-waarde incidentie
	Operatie	Follow-up*	N	Leeftijd*	PVOI*	Duur operatie*	Vergroting loep	Incidentie	N	Leeftijd	PVOI*	Duur operatie*	Incidentie	
Hsieh (2005)	VVS, 1-laags	Onbekend	32	41.3 (SD 6.0)	9.2 (SD 4.8)	150 minuten (SD 35, range 118-228)	3x	89%	42	40.5 (SD 6.3)	8.1 (SD 5.0)	208 (SD 44, range 120-310)	91%	0.55
Jee (2010)	VVS, 1-laags	Onbekend	25	38.7 (SD 4.5)	6.9 (SD onbekend, range 1-16)	78.3 minuten (SD 5.7)	4x	72%	25	39.1 (SD 5.3)	7.1 (SD onbekend, range 1-18)	106.4 minuten (SD 10.3)	96%	0.021
Totaal								72-89%					91-96%	

Afkortingen: PVOI: post-vasectomie obstructie-interval; SD: standaard deviatie; VVS: vasovasostomie.

*Betreft het gemiddelde (standaard deviatie), tenzij anders aangegeven.

Tabel 3.2 Incidentie van zwangerschap bij paren waarvan de man refertilisatie voor obstructieve azoöspermie onderging: vergelijking van loep-geassisteerde versus microscopische vasovasostomie

Auteur (jaartal)	Allen			Loep					Microscoop					P-waarde incidentie
	Operatie	Follow-up*	N	Leeftijd*	PVOI*	Duur operatie*	Vergroting loep	Incidentie	N	Leeftijd*	PVOI*	Duur operatie*	Incidentie	
Hsieh (2005)	VVS, 1-laags	Onbekend	32	41.3 (SD 6.0)	9.2 (SD 4.8)	150 minuten (SD 35, range 118-228)	3x	39%	42	40.5 (SD 6.3)	8.1 (SD 5.0)	208 (SD 44, range 120-310)	43%	0.76
Jee (2010)	VVS, 1-laags	Onbekend	25	38.7 (SD 4.5)	6.9 (SD onbekend, range 1-16)	78.3 minuten (SD 5.7)	4x	28%	25	39.1 (SD 5.3)	7.1 (SD onbekend, range 1-18)	106.4 minuten (SD 10.3)	40%	0.319
Totaal								28-39%					40-43%	

Afkortingen: PVOI: post-vasectomie obstructie-interval; SD: standaard deviatie; VVS: vasovasostomie.

*Betreft het gemiddelde (standaard deviatie), tenzij anders aangegeven.

Tabel 3.3 Incidentie van doorgankelijkheid van de zaadleiders voor vasovasostomie op basis van robot versus microscopisch geassisteerde vasovasostomie

Auteur (jaartal)	Allen			Robot					Microscoop				
	Operatie	Follow-up*	N	Leeftijd*	PVOI*	Type robot	Duur operatie*	Incidentie	N	Leeftijd*	PVOI*	Duur operatie*	Incidentie

Kavoussi (2015)	VVS & VES, 1-laags	Gemiddelde onbekend. Data is van 6 weken post-VVS	25 (23 VVS; 2 VES)	Onbekend	0-8 jaar: 48% 9-15 jaar: 40% >15 jaar: 12%	Da Vinci SI robotic system	150 minuten (range onbekend)	92%	27 (22 VVS; 5 VES)	Onbekend	0-8 jaar: 33% 9-15 jaar: 52% >15 jaar: 15%	141 minuten (range onbekend)	89%	0.72
Parekatill (2010)	VVS, 3-laags	3 maanden (max 20)	20	43 jaar (range 32-59)	9 jaar (range 1-19)	Da Vinci robotic system	109 minuten (range 65-180)	100%	7	34 (range 30-40)	7 jaar (range 3-9)	128 minuten (range 105-150)	100%	-
Parekatill (2012)	VVS**, 2-laags	17 maanden (range 1-52)	66	Mediaan 41 jaar (range onbekend)	7 jaar (range 1-21)	Da Vinci SI robotic system	Mediaan 97 minuten (range 40-180)	96%	28	Mediaan 39 jaar (range onbekend)	6.5 jaar (range 1-19)	120 (range 60-180)	80%	0.02
Totaal								92-100%					80-100%	

Afkortingen: PVOI: post-vasectomie obstructie-interval; SD: standaard deviatie; VVS: vasovasostomie.

*Betreft het gemiddelde (standaard deviatie), tenzij anders aangegeven.

**Parekatill (2012) had ook 44 (robot) en 17 (microscopie) patiënten die middels vaso-epididymostomie werden geopereerd maar daar werd geen data van getoond.

Tabel 3.4 Incidentie van zwangerschap voor vasovasostomie op basis van robot versus microscopisch geassisteerde vasovasostomie

Auteur (jaartal)	Allen Operatie	Follow-up*	Robot						Microscopie					P-waarde incidentie
			N	Leeftijd*	PVOI*	Type robot	Duur operatie*	Incidentie	N	Leeftijd*	PVOI*	Duur operatie*	Incidentie	
Parekatill (2012)	VVS**, 2-laags	17 maanden (range 1-52)	66	Mediaan 41 jaar (range onbekend)	7 jaar (range 1-21)	Da Vinci SI robotic system	Mediaan 97 minuten (range 40-180)	65%	28	Mediaan 39 jaar (range onbekend)	6.5 jaar (range 1-19)	120 (range 60-180)	55%	>0.05

Afkortingen: PVOI: post-vasectomie obstructie-interval; SD: standaard deviatie; VVS: vasovasostomie.

*Betreft het gemiddelde (standaard deviatie), tenzij anders aangegeven.

**Parekatill (2012) had ook 44 (robot) en 17 (microscopie) patiënten die middels vaso-epididymostomie werden geopereerd maar daar werd geen data van getoond.

Bewijskracht van de literatuur

Deelvraag-1: Macroscopische (loep/blote oog) versus microscopische vasovasostomie

Doorgankelijkheid van de zaadleiters

Bij vergelijkende studies met een observationeel design wordt er gestart op een laag niveau van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat doorgankelijkheid is in totaal met 1 niveau verlaagd tot zeer laag. Ten eerste omdat de duur van follow-up onbekend was (Hsieh, 2005; Jee, 2010). Ten tweede omdat er een mogelijke bias is geïntroduceerd doordat de keuze voor één van beide operatietechnieken niet op basis van toeval. In de studie van Jee (2010) was dit gebaseerd op basis van beschikbaarheid van de microscoop; in de studie van Hsieh (2005) was het niet duidelijk. Tot slot werd de vergelijking tussen deze twee technieken niet gecorrigeerd voor mogelijke confounders (Hsieh, 2005; Jee, 2010).

Zwangerschap

Bij vergelijkende studies met een observationeel design wordt er gestart op een laag niveau van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat doorgankelijkheid is in totaal met 1 niveau verlaagd tot zeer laag. Ten eerste omdat de duur van follow-up onbekend was (Hsieh, 2005; Jee, 2010). Ten tweede omdat er mogelijk bias was geïntroduceerd doordat de keuze voor één van beide operatietechnieken niet op basis van toeval berustte. In de studie van Jee (2010) was dit gebaseerd op basis van beschikbaarheid van de microscoop; in de studie van Hsieh (2005) was het niet duidelijk. Daarnaast was het in beide studies onduidelijk of het om een doorgaande zwangerschap ging (Hsieh, 2005; Jee, 2010). Tot slot werd de vergelijking tussen deze twee technieken niet gecorrigeerd voor mogelijke confounders (Hsieh, 2005; Jee, 2010).

Levendgeborene

Er werden geen studies gevonden die levendgeborene als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen macroscopische en microscopische vasovasostomie bij mannen met obstructieve azoöspermie met hernieuwde kinderwens. Er werd daarom geen GRADE beoordeling uitgevoerd.

Deelvraag-2: Robot-geassisteerde versus microscopische vasovasostomie

Doorgankelijkheid van de zaadleiters

Bij vergelijkende studies met een observationeel design wordt er gestart op een laag niveau van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat doorgankelijkheid is in totaal met 1 niveau verlaagd tot zeer laag. Ten eerste omdat de duur van follow-up onbekend was voor de studie van Kavoussi (2015). Ten tweede omdat er mogelijk bias was geïntroduceerd doordat de keuze voor één van beide operatietechnieken niet op basis van toeval berustte, maar de keuze van de patiënt zelf was. In de studies van Kavoussi (2015) en Parekatill (2010) speelden hierbij de kosten voor de patiënt mogelijk een rol: robot-geassisteerde chirurgie was 315 dollar (Kavoussi, 2015) of 3100 dollar (Parekatill, 2010) duurder dan microscopische chirurgie. Tot slot werd de vergelijking tussen deze twee technieken niet gecorrigeerd voor mogelijke confounders (Kavoussi, 2015; Parekatill, 2010; Parekatill, 2012).

Zwangerschap

Bij vergelijkende studies met een observationeel design wordt er gestart op een laag niveau van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat doorgankelijkheid is in totaal met 1 niveau verlaagd tot zeer laag. Ten eerste omdat de duur van follow-up onbekend was voor de studie van Kavoussi (2015). Ten tweede omdat er mogelijk bias was geïntroduceerd doordat de keuze voor één van beide operatietechnieken niet op basis van toeval berustte, maar de keuze van de patiënt zelf was. In de studies van Kavoussi (2015) en Parekatill (2010) speelden hierbij de kosten voor de patiënt mogelijk een rol: robot-geassisteerde chirurgie

was 315 dollar (Kavoussi, 2015) of 3100 dollar (Parekatill, 2010) duurder dan microscopische chirurgie. Tot slot werd de vergelijking tussen deze twee technieken niet gecorrigeerd voor mogelijke confounders (Kavoussi, 2015; Parekatill, 2010; Parekatill, 2012).

Levendgeborene

Er werden geen studies gevonden die levendgeborene als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen robot-geassisteerde en microscopische vasovasostomie bij mannen met obstructieve azoöspermie met hernieuwde kinderwens. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd.

Deelvraag-3: 3 laags hechting versus 2 laags hechting versus stent vasovasostomie

Doorgankelijkheid van de zaadleiters

Er werden geen studies gevonden die doorgankelijkheid als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen 3 laags hechting versus 2 laags hechting versus stent vasovasostomie bij mannen met obstructieve azoöspermie met hernieuwde kinderwens. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd.

Zwangerschap

Er werden geen studies gevonden die zwangerschap als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen 3 laags hechting versus 2 laags hechting versus stent vasovasostomie bij mannen met obstructieve azoöspermie met hernieuwde kinderwens. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd.

Levendgeborene

Er werden geen studies gevonden die levendgeborene als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen 3 laags hechting versus 2 laags hechting versus stent vasovasostomie bij paren waarvan de man obstructieve azoöspermie en een hernieuwde kinderwens had. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd.

Conclusies

- GRADE	<p>Bij mannen met obstructieve azoöspermie met hernieuwde kinderwens werd de incidentie van doorgankelijkheid van de zaadleiters voor loep-geassisteerde vasovasostomie gerapporteerd tussen 72 tot 89% en voor microscoop-geassisteerde vasovasostomie tussen 91 tot 96%.</p> <p><i>Bronnen: (Hsieh, 2005; Jee, 2010)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Bij mannen met obstructieve azoöspermie met een hernieuwde kinderwens was het onduidelijk of macroscopische (loep-geassisteerde) dan wel microscopische vasovasostomie een grotere kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters geeft.</p> <p><i>Bronnen: (Hsieh, 2005; Jee, 2010)</i></p>
- GRADE	<p>Bij mannen met obstructieve azoöspermie met hernieuwde kinderwens werd de incidentie van zwangerschap voor loep-geassisteerde vasovasostomie gerapporteerd tussen 28 tot 39% en voor microscoop-geassisteerde vasovasostomie tussen 40 tot 43%.</p> <p><i>Bronnen: (Hsieh, 2005; Jee, 2010)</i></p>

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het lijkt erop dat er geen verschil was in de incidentie van zwangerschap tussen macroscopische (loep-geassisteerde) en microscopische vasovasostomie bij mannen met obstructieve azoöspermie met een hernieuwde kinderwens.</p> <p><i>Bronnen: (Hsieh, 2005; Jee, 2010)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Er werden geen studies gevonden die levendgeborene als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen macroscopische en microscopische vasovasostomie bij mannen met obstructieve azoöspermie met hernieuwde kinderwens.</p>
<p>- GRADE</p>	<p>Bij mannen met obstructieve azoöspermie met hernieuwde kinderwens werd de incidentie van doorgankelijkheid van de zaadleiters voor robot-geassisteerde vasovasostomie gerapporteerd tussen 92-100% en voor microscoop-geassisteerde vasovasostomie tussen 80-100%.</p> <p><i>(Kavoussi, 2015; Parekatill, 2010; Parekatill, 2012)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Bij mannen met obstructieve azoöspermie met een hernieuwde kinderwens was het onduidelijk of robot-geassisteerde dan wel microscopische vasovasostomie een grotere kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters geeft.</p> <p><i>Bronnen: (Kavoussi, 2015; Parekatill, 2010; Parekatill, 2012)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Bij mannen met obstructieve azoöspermie met hernieuwde kinderwens werd de incidentie van zwangerschap voor robot-geassisteerde vasovasostomie gerapporteerd op 65% en voor microscoop-geassisteerde vasovasostomie 55%.</p> <p><i>Bronnen: (Parekatill, 2012)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het lijkt erop dat er geen verschil was in de incidentie van zwangerschap tussen robot-geassisteerde en microscopische vasovasostomie bij mannen met obstructieve azoöspermie met een hernieuwde kinderwens.</p> <p><i>Bronnen: (Parekatill, 2012)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Er werden geen studies gevonden die levendgeborene als uitkomstmaat hebben meegenomen in de vergelijking tussen robot-geassisteerde en microscopische vasovasostomie bij mannen met obstructieve azoöspermie met hernieuwde kinderwens.</p>
<p>- GRADE</p>	<p>Er werden geen studies gevonden die doorgankelijkheid van de zaadleiters, zwangerschap of levendgeborene als uitkomstmaat hadden meegenomen in de vergelijking tussen een 3-laags hechting en een 2-laags hechting dan wel stent bij vasovasostomie bij mannen met obstructieve azoöspermie met hernieuwde kinderwens.</p>

Overwegingen

Gezien in de literatuur geen vergelijkende studies van goede kwaliteit zijn gevonden die middels loepbril of microscoop-geassisteerd herstel vergelijken, moet op expert opinion teruggevallen worden. De werkgroep is van mening dat voor een refertilisatie na vasectomie het gebruik van een operatiemicroscoop wenselijk is. De toegepaste hechttechniek is in studies niet vergelijkend onderzocht. Het wordt geadviseerd om microchirurgisch hechtmateriaal te gebruiken, niet dikker dan 8.0, om twee-laags waterdicht en spanningsvrij het vas deferens te anatomoseren.

De onderbouwingen voor deze aanbeveling zijn enerzijds dat het hechtmateriaal waarmee mucosa en muscularis + adventitia adequaat geaanastomoseerd kunnen worden, alleen microchirurgisch hanteerbaar is. Adequate endoluminale hechtingen en mucosa-mucosa anastomose worden vergemakkelijkt bij microchirurgische benadering. Anderzijds biedt de microchirurgische techniek de mogelijkheid om peroperatief op indicatie over te gaan tot vaso-epididymostomie, indien een vasovasostomie niet mogelijk of wenselijk blijkt. Technisch kan een vaso-epididymostomie niet zonder operatiemicroscoop worden uitgevoerd.

Voor een patient die met een loepbril wordt geopereerd, en peroperatief een indicatie voor vaso-epididymostomie wordt gesteld, zou dit betekenen dat hij een tweede operatie elders moet ondergaan, wat niet patiëntvriendelijk is.

De beslissing om over te gaan op een vaso-epididymostomie kan berusten op spanningsvrije anastomose, indien dit niet bij vasovasostomie bereikt kan worden. Of wanneer epididymis disfunctie vermoed wordt bij ontbreken van motiele zaadcellen in peroperatief beoordeelde vloeistof uit het vas deferens. Hiervoor wordt verwezen naar Module 3b "Vasovasostomie versus vaso-epididymostomie".

Op basis van ontbreken van wetenschappelijke onderbouwing voor een betere uitkomst en de hoge kosten vindt de werkgroep het gebruik van een operatirobot om refertilisatie uit te voeren in Nederland als reguliere behandeling niet doelmatig.

Aanbeveling

Gebruik een operatiemicroscoop bij een refertilisatie bij een man met een obstructieve azoöspermie.

Kies als hechttechniek tenminste een (gemodificeerd) twee-laagse. Gebruik in ieder geval microchirurgisch hechtmateriaal.

Literatuur

- Hsieh ML, Huang HC, Chen Y, Huang ST, Chang PL. Loupe-assisted versus microsurgical technique for modified one-layer vasovasostomy: is the microsurgery really better? *BJU Int.* 2005 Oct;96(6):864-6. PubMed PMID: 16153218.
- Jee SH, Hong YK. One-layer vasovasostomy: microsurgical versus loupe-assisted. *Fertil Steril.* 2010 Nov;94(6):2308-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.013. Epub 2010 Jan 13. PubMed PMID: 20074726.
- Kavoussi PK. Validation of robot-assisted vasectomy reversal. *Asian J Androl.* 2015 Mar-Apr;17(2):245-7. doi: 10.4103/1008-682X.142141. PubMed PMID: 25475663; PubMed Central PMCID: PMC4650487.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Operatietechniek refertilisatie	NVU	2020	2025	5 jaar	NVU	Nieuwe literatuur die de zoekvraag beantwoordt

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Richtlijn Obstuctieve Azoöspermie

Autorisatiefase januari 2020

Module 3b Operatietechniek: vasovasostomie versus vaso-epididymostomie

Uitgangsvraag

Welke operatietechniek dient te worden toegepast voor de refertilisatie van een man met obstructieve azoöspermie?

Inleiding

Bij mannen met obstructieve azoöspermie na vasectomie kan bij hernieuwde kinderwens een refertilisatie worden uitgevoerd door of vasovasostomie waarbij de twee zaadstrenges weer aan elkaar worden gehecht of door een vaso-epididymostomie, ook wel vaso-tubulostomie, waarbij het proximale zaadleidereinde direct aan de tubulus epididymis wordt gehecht. In de huidige praktijk zijn er centra die alleen vasovasostomie zonder intra-operatief zaadonderzoek aanbieden en centra die doorgaan tot een vaso-epididymostomie wanneer de vasovasostomie niet zinvol lijkt. Het is echter niet duidelijk of het toepassen van een vaso-epididymostomie leidt tot een betere eindresultaat (geboorte van een gezond kind) wanneer zij in een eenzelfde populatie zouden worden toegepast.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters en een levend geboren kind bij vasovasostomie of vaso-epididymostomie op basis van interoperatief semenonderzoek vergeleken met vasovasostomie zonder interoperatief semenonderzoek bij mannen met obstructieve azoöspermie?

- P:** mannen met obstructieve azoöspermie en een kinderwens;
I: refertilisatie waarbij interoperatief (microscopisch of met het blote oog) onderzoek van het semen wordt uitgevoerd (motiel zaad?) en op basis van de bevindingen van dit onderzoek gekozen wordt voor vasovasostomie dan wel vaso-epididymostomie;
C: vasovasostomie zonder interoperatief semen onderzoek;
O: doorgankelijkheid van de zaadleiters, levendgeborene, na zwangerschap via natuurlijke conceptie.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de kans op een levendgeborene een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en doorgankelijkheid van de zaadleiters een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 8 mei 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en observationele studies die de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters en/of levendgeborene bij vasovasostomie en/of vaso-epididymostomie op basis van interoperatief semenonderzoek vergeleken met vasovasostomie zonder interoperatief semenonderzoek bij mannen met obstructieve azoöspermie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 129 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de

volgende selectiecriteria: 1) populatie bestaande uit mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergingen; 2) studie vergeleek vasovasostomieën en/of vaso-epididymostomieën op basis van interoperatief semenonderzoek met vasovasostomieën zonder interoperatief semenonderzoek. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 23 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 23 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 0 studies definitief geselecteerd.

Geen enkel onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Doorgankelijkheid van de zaadleiders

Er werden geen studies gevonden die de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiders beschreven bij vasovasostomieën en/of vaso-epididymostomieën op basis van interoperatief semenonderzoek vergeleken met vasovasostomieën zonder interoperatief semenonderzoek bij mannen met obstructieve azoöspermie.

Levendgeborene

Er werden geen studies gevonden die de kans op levendgeborene beschreven bij vasovasostomieën en/of vaso-epididymostomieën op basis van interoperatief semenonderzoek vergeleken met vasovasostomieën zonder interoperatief semenonderzoek bij mannen met obstructieve azoöspermie.

Resultaten

Doorgankelijkheid van de zaadleiders

Er werden geen studies gevonden die de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiders beschreven bij vasovasostomieën en/of vaso-epididymostomieën op basis van interoperatief semenonderzoek vergeleken met vasovasostomieën zonder interoperatief semenonderzoek bij mannen met obstructieve azoöspermie.

Levendgeborene

Er werden geen studies gevonden die de kans op levendgeborene beschreven bij vasovasostomieën en/of vaso-epididymostomieën op basis van interoperatief semenonderzoek vergeleken met vasovasostomieën zonder interoperatief semenonderzoek bij mannen met obstructieve azoöspermie.

Bewijskracht van de literatuur

Doorgankelijkheid van de zaadleiders

Er werden geen studies gevonden die de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiders beschreven bij vasovasostomieën en/of vaso-epididymostomieën op basis van interoperatief semenonderzoek vergeleken met vasovasostomieën zonder interoperatief semenonderzoek bij mannen met obstructieve azoöspermie. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd.

Levendgeborene

Er werden geen studies gevonden die de kans op levendgeborene beschreven bij vasovasostomieën en/of vaso-epididymostomieën op basis van interoperatief semenonderzoek vergeleken met vasovasostomieën zonder interoperatief semenonderzoek bij mannen met obstructieve azoöspermie. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd.

Conclusies

- GRADE	Het is onbekend wat de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters is voor vasovasostomieën en/of vaso-epididymostomieën op basis van interoperatief semenonderzoek vergeleken met vasovasostomieën zonder interoperatief semenonderzoek bij mannen met obstructieve azoöspermie. Er werden geen studies gevonden die hierover rapporteerden.
------------	--

- GRADE	Het is onbekend wat de kans op levendgeborene is voor vasovasostomieën en/of vaso-epididymostomieën op basis van interoperatief semenonderzoek vergeleken met vasovasostomieën zonder interoperatief semenonderzoek bij mannen met obstructieve azoöspermie. Er werden geen studies gevonden die hierover rapporteerden.
------------	--

Overwegingen

Er zijn geen vergelijkende studies die het uitvoeren van intraoperatief microsopisch onderzoek van het uit het proximale vas deferens uitstromende vocht op aanwezigheid van (motiele) zaadcellen ondersteunen.

Derhalve ontbreekt het bewijs dat dit als basis voor besluitvorming gebruikt kan worden om bij afwezigheid van zaadcellen af te zien van vasovasostomie en over te gaan tot een vaso-epididymostomie.

Lagere kans op een doorgaande zwangerschap na vasovasostomie en vaso-epididymostomie is echter wel geassocieerd met een hogere Silber score (afwezigheid van intra-operatieve spermatozoa of spermatozoa-fragmenten in vloeistof uit het vas deferens of epididymis) (Hinz, 2008). Zie literatuur onderzoek en aanbevelingen in Module 1 "Wat te bespreken bij het eerste consult".

Daarom beveelt de werkgroep aan, op basis van beschikbaar onderzoek en expert opinion, geen vasovasostomie te verrichten wanneer er peroperatief geen vloeistof of dik stroperig "tandpasta-achtig" vocht, uit het proximale vas deferens stroomt.

In het belang van de patiënt, beveelt de werkgroep aan in deze situaties in dezelfde operatie sessie over te gaan tot een vaso-epididymostomie. De afwezigheid van vloeistof of de aanwezigheid van dik stroperig "tandpasta-achtig" vocht is naar ervaring van de werkgroep (maar ook zoals wordt onderzocht in de andrologie differentiatie) voorspeller van slechte uitkomst van refertilisatie. Daarentegen wordt helder vocht, dat motiele zaadcellen bevat, in verband gebracht met een gunstige prognose.

In de praktijk, wordt het risico op afwezigheid van zaadcellen in de peroperatief verkregen vloeistof uit het proximale vas deferens vaak gerelateerd aan een obstructie interval van meer dan 10 jaar. In de literatuur, is er evenwel geen duidelijk bewijs voor een associatie.

De werkgroep beveelt aan om de duur van het obstructie interval niet te hanteren als grens voor het uitvoeren van een vasovasostomie, vaso-epididymostomie of het uitvoeren van PESA/MESA/TESE gecombineerd met ICSI.

Ongeacht de duur van het obstructieinterval dient peroperatief vloeistof beoordeeld te worden om een keuze te kunnen maken tussen het verrichten van een VVS of een VES. Indien het obstructieve interval > 10 jaar is, is de ervaring dat de kans op de noodzaak tot het verrichten van een VES groter is. Derhalve acht de werkgroep het wenselijk patient en

partner hiervan op de hoogte te stellen, zodat mede op basis hiervan overwogen kan worden het paar te verwijzen naar een centrum met ervaring in VES, alsmede de mogelijkheden voor epididymale sperma aspiratie en ICSI.

De werkgroep beveelt aan dat alle paren met kinderwens bij wie de man obstructieve azoöspermie heeft, in de meest optimale setting gecounseld worden over de mogelijkheden van refertilisatie door middel van zowel refertilisatie middels vaso-epididymostomie als geassisteerde voortplantingstechnieken middels PESA/MESA/TESE in combinatie met ICSI. De werkgroep beveelt aan de patient te laten nagaan zijn zorgverzekeraar, of de kosten voor refertilisatie vergoed worden in de aanvullende verzekering, en of de kosten van een eventuele tweede ingreep vergoed worden.

Aangezien de huidige organisatie van zorg in Nederland dit wellicht niet toelaat (zie module 6 "Organisatie van zorg"), is de minimale aanbeveling de patient pre-operatief voor te lichten (zie module 2 "ICSI of refertilisatie") en peroperatief vloeistof uit het vas deferens te beoordelen. In samenspraak met de patient en zijn partner kan worden doorverwezen naar een centrum waar alle behandelopties beschikbaar zijn.

Aanbevelingen

Voer, in de optimale setting, een intraoperatief onderzoek uit van vocht uit het proximale vas deferens, op aanwezigheid van (motiele) zaadcellen. Met als doel te bepalen welke techniek, vaso-vasostomie danwel vaso-epididymostomie, bij de patiënt geïndiceerd is.

Voer alleen een vasovasostomie uit, als er intra-operatief dun vloeibaar vocht uit het proximale deel van het vas deferens stroomt en/of dat (motiele) zaadcellen bevat.

Ga in dat geval over tot vaso-epididymostomie, en neem kennis van Module 4 "Peroperatief invriezen van zaadcellen".

Indien dit niet mogelijk is, verwijst het paar door naar een centrum waar zowel een refertilisatie middels vaso-epididymostomie als geassisteerde voortplanting door middel van PESA/MESA/TESE gecombineerd met ICSI kan worden uitgevoerd.

Gebruik de duur van het obstructie interval niet als absolute grens voor het uitvoeren van een vaso-epididymostomie of het uitvoeren van PESA/MESA/TESE gecombineerd met ICSI.

Literatuur

-

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Vasovasostomie versus vaso-epididymostomie	NVU	2020	2025	5 jaar	NVU	Nieuwe literatuur dat de zoekvraag beantwoordt

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Richtlijn Obstuctieve Azoöspermie

Autorisatiefase januari 2020

Module 4 Peroperatief invriezen van zaadcellen

Uitgangsvraag

Dient intra-operatieve cryopreservatie; MESA, TESE, of postoperatief zaad invriezen aangeboden te worden aan patiënten met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergaan?

Inleiding

Er is geen eenduidige richtlijn die beschrijft of en wanneer zaadcellen moeten worden ingevroren ten tijde van of na het verrichten van een hersteloperatie. In de praktijk zal een percentage van de hersteloperaties niet lukken of zal na een periode van doorgankelijkheid, weer obstructie van de zaadbuizen ontstaan (door littekenvorming). Een tweede chirurgische ingreep kan worden voorkomen als er dan zaadcellen ingevroren zijn.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn prognostische factoren voor de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiders, restenose, ernstige oligospermie of azoöspermie bij een man met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergaat?

Deelvraag-1

Wat is de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiders, restenose, ernstige oligospermie en azoöspermie bij mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie hebben ondergaan?

- P:** paren, waarbij de man een obstructieve azoöspermie heeft en in aanmerking komt voor refertilisatie;
- I:** prognostische factoren: operatietechniek (vasovasostomie, vaso-epididymostomie), duur van het obstructie-interval, intra-operatieve waarneming van sperma, sperma-analyse, spermac concentratie, sperma-motiliteit;
- C:** afwezigheid van prognostische factoren;
- O:** doorgankelijkheid van de zaadleiders, restenose, ernstige oligospermie en azoöspermie.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte doorgankelijkheid van de zaadleiders een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en restenose, ernstige oligospermie (azoöspermie is een cruciale uitkomstmaat) voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 18 mei 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en observationele studies die prognostische factoren beschrijven voor de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiders, restenose, ernstige oligospermie of azoöspermie bij paren met een kinderwens waarbij de man obstructieve azoöspermie heeft. Omdat de indruk bestond dat er artikelen in deze zoekactie waren gemist die prognostische factoren voor doorgankelijkheid beschreven, is op 14 september 2018 in de betreffende databases nogmaals een search uitgevoerd met aanvullende termen

voor doorgankelijkheid. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde in totaal 347 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) populatie bestaande uit stellen met een kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie had; 2) multivariate analyse van prognostische factoren voor de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiders, restenose, ernstige oligospermie of azoöspermie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 30 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 26 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 4 studies definitief geselecteerd.

Als achtergrondinformatie voor deze module zijn op basis van deze literatuursearch en de literatuursearch uit Module 1 'Wat te bespreken bij het eerste consult' studies geselecteerd die de incidentie van doorgankelijkheid van de zaadleiders, restenose, ernstige oligospermie of azoöspermie rapporteerden bij mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergingen. Er werden 46 studies geïdentificeerd. Deze studies werden niet opgenomen in de literatuursamenvatting, tenzij ze prognostische factoren rapporteerden. Dit was het geval voor 3 studies die geïdentificeerd waren uit de literatuursearch van Module 'Wat te bespreken bij het eerste consult'. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Voor het bestuderen van prognostische factoren is het ideale studiedesign een RCT waarin de effectiviteit van een intern en extern gevalideerd prognostisch model wordt onderzocht. Indien er geen studie aanwezig is met dit design, heeft een studie de voorkeur waarin een prognostisch model extern wordt gevalideerd. Indien er ook geen studie aanwezig is met dit design, heeft een studie de voorkeur waarin een prognostisch model intern wordt gevalideerd. Indien er ook geen studie aanwezig is met dit design, wordt er gebruikt gemaakt van studies waarin prognostische factoren middels een multivariate analyse worden bestudeerd.

In totaal werden vier retrospectieve cohortstudies gevonden die prognostische factoren voor de kans op doorgankelijkheid bestudeerden middels multivariate analyses (Davis, 2017; Gerrard, 2012; Magheli, 2010; Smrkolj, 2010). Omdat de studiepopulatie van Smrkolj (2010) hoofdzakelijk patiënten met een andere etiologische oorzaak van obstructieve azoöspermie dan een eerdere vasectomie beschrijft, worden de resultaten van deze studie apart geanalyseerd.

Davis (2017) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie die een vasovasostomie ondergingen. In totaal werden 116 mannen bestudeerd: 106 mannen ondergingen de refertilisatie, 10 (8.6%) zagen hier voortijdig van af. Van 79/106 (74.5%) van de mannen had data over doorgankelijkheid. De gemiddelde leeftijd ten tijde van refertilisatie was 42 jaar (SD 7, range 30 tot 57). Patiëntkenmerken die werden bestudeerd als prognostische factoren voor de kans op een doorgankelijkheid van de zaadleiders waren de leeftijd van de man ten tijde van de refertilisatie, roken door de man en duur van het post-vasectomie obstructie interval. De uitkomstmaat, doorgankelijkheid, was gedefinieerd als de aanwezigheid van sperma met staart. Op basis van door de auteurs gedefinieerde risicofactoren voor een mislukte vasovasostomie kreeg een deel van de paren (percentage onbekend) een TESE behandeling aangeboden gelijktijdig

met de vasovasostomie. In het geval dat de vasovasostomie mislukte kregen deze paren meteen een verwijzing voor ICSI. De gemiddelde duur van follow-up werd niet beschreven.

Gerrard (2012) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie die een vasovasostomie ondergingen. In totaal werden 294 mannen bestudeerd die minimaal 6 maanden follow-up hadden. Van 266 (90.5%) was data beschikbaar over doorgankelijkheid. Van 207 (70.4%) was de exacte duur van follow-up ook bekend (gemiddeld 28.0 maanden (SD 26.3)). De gemiddelde leeftijd ten tijde van de refertilisatie was 39.7 jaar (SD 6.6). Patiëntkenmerken die werden bestudeerd als prognostische factoren voor de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters waren leeftijd van de man, duur van het post-vasectomie obstructie interval, chirurgische techniek (vasovasostomie versus vaso-epididymostomie) en het intra-operatief observeren van sperma. De uitkomstmaat, doorgankelijkheid, was gedefinieerd als de aanwezigheid van motiel sperma in tenminste 1 postoperatieve semenanalyse. Gerrard (2012) voerde twee multivariate analyses uit, één met (N=266) en zonder (N=207) follow-up duur in het model. Voor de resultaten uit de multivariate logistische regressieanalyse werden alleen P-waardes en geen effect-schatters gepresenteerd.

Magheli (2010) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie die een vasovasostomie of vaso-epididymostomie ondergingen. Patiënten die middels geassisteerde voortplantingstechnieken zwanger werden, werden niet geanalyseerd (data niet getoond). In totaal werden 1063 mannen bestudeerd, waarvan 334 werden geanalyseerd en 729 werden geëxcludeerd wegens gebrek aan follow-up data. Van 251 (75.1%) was data uit de semenanalyse bekend. De gemiddelde leeftijd ten tijde van de refertilisatie werd weergegeven voor de duur van het post-vasectomie obstructie-interval: < 5 jaar: 39.1 (SD 6.9); 5 tot 10 jaar: 40.5 (SD 5.6); 10 tot 15 jaar: 42.8 (SD 5.8); > 15 jaar: 43.9 (SD 8.4). Patiëntkenmerken die werden bestudeerd als prognostische factoren voor de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters waren leeftijd van de man, leeftijd van de vrouwelijke partner, duur van het post-vasectomie obstructie-interval (5 tot 10, 11 tot 15, > 15 jaar versus < 5 jaar) en de aanwezigheid van sperma-granulomen (unilateraal/ bilateraal versus geen granuloom). De uitkomstmaat, doorgankelijkheid, was gedefinieerd als de aanwezigheid van sperma in het ejaculaat. Duur van follow-up werd niet gerapporteerd.

Smrkolj (2010) voerde een retrospectieve cohortstudie uit onder mannen met obstructieve azoöspermie met verschillende etiologische oorzaken van infertiliteit. In totaal werden 106 mannen geïnccludeerd, waarvan 72 ICSI-TESE en 34 vaso-epididymostomie ondergingen. De gemiddelde leeftijd was 37.7 (SD 7.9) jaar in de ICSI-groep en 34.5 (SD 5.8) jaar in de vaso-epididymostomiegroep. Congenitale afwezigheid van de vas deferens werd gerapporteerd bij 19.4% van de mannen in de ICSI-groep. Post-inflammatoire kenmerken in het ejaculaat (gereduceerd semen volume en leukocytospermie), werden gevonden bij 94.1% van de mannen in de vaso-epididymostomiegroep. Bij 5.6% van de mannen in de vaso-epididymostomiegroep was er sprake van een eerdere vasectomie. Etiologie van obstructie werd niet gerapporteerd voor de ICSI-groep. De duur van onvruchtbaarheid werd niet gerapporteerd. De uitkomstmaat doorgankelijkheid was niet gedefinieerd. Patiëntkenmerken die werden bestudeerd als prognostische factoren voor de kans op zwangerschap waren leeftijd van de man, duur van onvruchtbaarheid, tabaksinname (roken/pruimtabak), testiculaire histologie (normale spermatogenese versus gemengde afwijkende histologie), markers van ontsteking in het ejaculaat voor anastomose (gereduceerd semen volume en leukocytospermie), sperma count en sperma motiliteit. De duur van follow-up werd niet gerapporteerd.

Resultaten

Doorgankelijkheid van de zaadleiders

Tabel 4.1 toont de incidentie van doorgankelijkheid van de zaadleiders. De incidentie van doorgankelijkheid werd gerapporteerd tussen 15 en 98.1% in alle studies (Bolduc, 2007; Boorljan, 2004; Chen, 2016; Cosentino, 2018; Davis, 2017; Deck, 2000; Dohle, 2005; Van Dongen, 2012; Fuchs, 2002; Gerrard, 2007; Grober, 2014; Hernandez, 1999; Hibi, 2000; Hinz, 2008; Hsiao, 2012; Ho, 2009; Huang, 2002; Inaba, 1999; Jarow, 1997; Jarvi, 1998; Kim, 1998; Kim, 2005; Kolettis, 2002; Kolettis, 2003a; Kolettis, 2003b; Kolettis, 2003c; Kolettis, 2005; Kolettis, 2006; Magheli, 2010; Mui, 2014; Mulhall, 1997; Paick, 2000; Paick, 2003; Pasqualotto, 1999; Patel, 2008; Peng, 2012; Peng, 2014; Peng, 2017; Sandlow, 2005; Sigman, 2004; Schoor, 2002; Schrepferman, 2001; Schwarzer, 2014; Shin, 2012; Silber, 2004; Smrkolj, 2010). Op basis van verschillende definities van doorgankelijkheid werden de volgende incidenties gerapporteerd:

- 'aanwezigheid van sperma': range 57 tot 98.1% (Hernandez, 1999; Ho, 2009; Huang, 2002; Kim, 1998; Kolettis, 2002; Kolettis, 2005; Magheli, 2010; Patel, 2008; Peng, 2014; Peng, 2017; Sigman, 2004; Silber, 2004);
- 'aanwezigheid van sperma met staart': range 66.7% tot 91.4% (Boorljan, 2004; Davis, 2017; Van Dongen, 2012; Pasqualotto, 1999);
- 'aanwezigheid van motiel sperma (met staart)': 15 tot 96% (Bolduc, 2007; Dohle, 2005; Gerrard, 2007; Grober, 2014; Jarow, 1997; Kim, 2005; Kolettis, 2003a; Kolettis, 2003b; Kolettis, 2003c; Kolettis, 2005; Kolettis, 2006; Mui, 2014; Paick, 2003; Sandlow, 2005; Schoor, 2002; Schrepferman, 2001).

Tabel 4.1 Incidentie van doorgankelijkheid van de zaadleiders voor mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergingen.

Auteur (jaartal)	N	PVOI*	Leeftijd man*	Follow-up duur*	Incidentie van doorgankelijkheid (definitie: %)	Beschrijving van populatie
Definitie: 'aanwezigheid van sperma'						
Hernandez (1999)	41	10.6 jaar (range 3-27)	39 jaars (range 28-54)	8 maanden (range 3-20)	Aanwezigheid van sperma in het ejaculaat: 79%	Mannen die 1 of meerdere eerdere onsuccesvolle refertilisaties hadden en nu wederom microchirurgische refertilisatie ondergingen.
Ho (2009)**	22	Niet van toepassing Betrof mannen met epididymale obstructie wegens: N= 14 infectie N= 8 idiopathisch	36 jaar (SD onbekend)	15 maanden (range 4-32)	Gedefinieerd als de terugkeer van intact en compleet sperma in het ejaculaat in één van de semen analyses: 57%	Mannen met obstructieve azoöspermie ten gevolge van epididymale obstructie en die microchirurgische VE ondergingen.
Huang (2002)	64	7.8 jaar (range 4 maanden – 25 jaar)	40.8 jaar (range 30-58)	Onbekend	Aanwezigheid van sperma in follow-up semen analyse: 85.7%	Mannen die VVS ondergingen.
Kim (1998)**	43	Niet van toepassing Betrof mannen met epididymale obstructie wegens: N=2 congenitaal N=19 inflammatoir N=1 traumatisch N=21 idiopathisch	33 ± 5 jaar	42 ± 17 maanden	Aanwezigheid van sperma in ongecentrifugeerd semen: 81 %	Mannen die VE ondergingen voor epididymale obstructie.
Kolettis (2002)	70	14.5 jaar (range 10-24)	44.5 jaar (range 34-56)	Onbekend, minimaal 12 maanden.	Aanwezigheid van sperma in het semen: 77%	Mannen die microchirurgische refertilisatie ondergingen met een PVOI >9 jaar.
Kolettis (2005)	242	8.7 ± 0.3 jaar (range 0.25 – 24)	39.2 ± 0.4 (range 24-56)	9.0 ± 0.7 maanden (range 1-60)	Sperma aanwezig in semen: 91%	Mannen die microchirurgische vasovasostomie ondergingen.
Magheli (2010)	251	< 5 jaar: 29.3% 5 tot 10 jaar: 33.5% 10 tot 15 jaar: 23.4% > 15 jaar: 13.8%	Op basis van duur van obstructie-interval: <5 jaar: 31.6 ± 5.5 jaar 5 tot 10 jaar: 31.3 ± 4.9 jaar	Onbekend	Aanwezigheid van sperma in het ejaculaat: 97.2%	Alle mannen die vasectomie ondergingen voor obstructieve azoöspermie. Paren waarbij de zwangerschap middels geassisteerde voortplantingstechnieken werden bereikt, werden geëxcludeerd.

			10 tot 15 jaar: 32.0 ± 4.7 jaar > 15 jaar: 32.0 ± 5.2 jaar			
Patel (2008)	106	Straight VVS (N=42): 7.7 jaar (SD onbekend) Convolutied VVS (N=64): 8.6 jaar (SD onbekend)	Straight VVS: 38.5 jaar (SD onbekend) Convolutied VVS: 40.3 jaars (SD onbekend)	Onbekend	Aanwezigheid van sperma in het ejaculaat: Straight VVS: 97.3% Convolutied VVS: 98.1%	Mannen die bilaterale VVS ondergingen met een straight (rechte) of convolutied (gedraaide) vas deferens.
Peng (2014)**	68	Niet van toepassing Betrof mannen met epididymale obstructie (91.2%), intratesticulaire obstructie (2.9%), vasale obstructie (5.9%).	30.4 ± 5.3 jaar (range 22 - 48)	19.8 ± 9.1 maanden (range 6 - 43)	Sperma aanwezig in het ejaculaat: 79.2%	Mannen die VES ondergingen voor epididymale obstructie nadat ze eerder middels ICSI hadden geprobeerd zwanger te worden.
Peng (2017)**	198	Mediaan 3 jaar (range 0.5 - 18) NB: betrof mannen met epididymale obstructie wegens epididymitis (30%) of onbekende reden (70%)	31.0 ± 5.8 jaar	Mediaan 25.3 maanden (range 12-48)	Sperma aanwezig in het ejaculaat: 76.3%	Mannen die VES ondergingen wegens epididymale obstructie, waarvan 30% wegens epididymitis; 70% onbekend.
Sigman (2004)	53	9.9 jaar (1-20)	39 jaar (range 25-53)	Onbekend	Sperma aanwezig in het postoperatieve semen: 98%	Mannen die VVS ondergingen na eerdere vasectomie.
Silber (2004)	3378	10.0 ± 5.4 jaar	40.0 ± 7.1 jaar	Onbekend	Sperma in sperma-analyse: 90%	Mannen die microscopische refertilisatie ondergingen.
Range: 57-98.1%						
Definitie: 'aanwezigheid van sperma met staart'						
Boorljan (2004)	213	< 5 jaar: 11% 5 tot 10 jaar: 40% 10 tot 15 jaar: 26% > 15 jaar: 13%	Gestratificeerd voor PVOI: < 5 jaar: 39 jaar (SD onbekend) 5 tot 10 jaar: 41 jaar (SD onbekend) 10 tot 15 jaar: 44 jaar (SD onbekend) > 15 jaar: 49 jaar (SD onbekend)	25 maanden (SD onbekend)	Aanwezigheid van sperma met staart in ejaculaat: Gestratificeerd voor PVOI: < 5 jaar: 91% 5 tot 10 jaar: 88% 10 tot 15 jaar: 91% > 15 jaar: 89%	Mannen die een refertilisatie ondergingen.

Davis (2017)	106	8 jaar (SD onbekend) (3 maanden – 22 jaar).	42 ± 7 jaar (range 30-57)	Onbekend	Aanwezigheid van sperma met staart: 75%	Mannen die refertilisatie ondergingen.
Van Dongen (2012)	162	7.9 ± 4.4 jaar	42.6 ± 5.9 jaar	3.4 jaar (SD onbekend)	Aanwezigheid van sperma met staart: 91.4%	Mannen die refertilisatie ondergingen.
Pasqualotto (1999)**	18	12.3 jaar (range 10-18) Interval tussen eerste en herhaalde vaso-epididymostomie: 19 maanden (range 12-41)	40.6 jaar (SD onbekend)	51.75 maanden (range 13-156)	Compleet sperma met staart in semenanalyse minimaal 12 maanden post-operatie: 66.7%	Mannen die herhaalde vaso-epididymostomie ondergingen. N=4 wegens vasectomie, N=7 wegens congenitale obstructie, en N=7 wegens ontsteking.
					Range: 66.7%-91.4%	
Definitie: 'aanwezigheid van motiel sperma (met staart)'						
Bolduc (2007)	747	82 ± 47 maanden	37.2 ± 5.4 jaar	Onbekend, minimaal 3 maanden.	Aanwezigheid van motiel sperma in tenminste 1 sample: 86%	Mannen die vasovasostomie ondergingen.
Dohle (2005)	217	9.3 ± 5.2 jaar	46 ± 5.7 jaar	Onbekend	Motiliteit < 10%: 42%	Mannen die microchirurgische vasovasostomie ondergingen.
Gerrard (2007)	294	9.4 ± 5.3 jaar	39.7 ± 6.6 jaar	28.0 ± 26.3 maanden	Aanwezigheid van motiele sperma in tenminste 1 postoperatieve semenanalyse. 88.7%	Mannen die een microchirurgische vasectomie ondergingen.
Grober (2014)	535	< 10 jaar: 67% 10 tot 15 jaar: 19% >15 tot 20 jaar: 10% > 20 jaar: 4%	Gestratificeerd voor PVOI: < 10 jaar: 38 jaar (SD onbekend) 10 tot 15 jaar: 43 jaar (SD onbekend) > 15 tot 20 jaar: 48 jaar (SD onbekend) > 20 jaar: 55 jaar (SD onbekend)	Onbekend, minimaal 12 maanden.	Aanwezigheid van motiel sperma in ejaculaat: Gestratificeerd voor PVOI: < 10 jaar: 95% 10 tot 15 jaar: 87% > 15 tot 20 jaar: 94% > 20 jaar: 92%	Mannen die refertilisatie ondergingen.
Jarow (1997)**	131	18 jaar (range 1-51) Betrof mannen met verschillende etiologie van obstructie: 48% vasectomie	Onbekend.	32 maanden (range 2-92)	Aanwezigheid van motiel sperma. Bilaterale vaso-epididymostomie: 74% Unilaterale vaso-epididymostomie: 52%	Mannen die vaso-epididymostomieën ondergingen.

		19% infectie 20% congenitaal 13% onbekend				
Kim (2005)	44	Mediaan 8.5 jaar (range 3-23.7) Duur sinds eerste refertilisatie-poging: mediaan 2.7 jaar (0.7-9)	Mediane leeftijd 37 jaar (range 32-56)	4.1 jaar (range 0.7-8.2)	Aanwezigheid van motiel sperma in tenminste 1 postoperatieve semenanalyse: 86.4%	Mannen die refertilisatie ondergingen bij wie één of meerdere eerdere pogingen van refertilisatie waren mislukt
Kolettis (2003a)	46	Mediaan 10 jaar (spreiding onbekend)	Onbekend	Onbekend, minimaal 6 maanden	Aanwezigheid van motiel sperma in tenminste 1 postoperatieve sample: 81%	Mannen die refertilisatie ondergingen met een partner >34 jaar.
Kolettis (2003b)	34	5 jaar (range 4 maanden – 10 jaar)	Onbekend	Mediaan 8 maanden (range 1-48)	Aanwezigheid van motiel sperma in tenminste 1 postoperatief sample: 93%	Mannen die refertilisatie ondergingen en dezelfde partner hadden als vóór de vasectomie.
Kolettis (2003c)	32	11.2 jaar (SD onbekend)	41.5 jaar (SD onbekend)	Onbekend, minimaal 6 maanden	Aanwezigheid van motiel sperma in tenminste 1 sample: 50%	Mannen die refertilisatie ondergingen voor bilaterale intravasale azoöspermie na eerdere vasectomie.
Kolettis (2005)	242	8.7 ± 0.3 jaar (range 0.25 – 24)	39.2 ± 0.4 (range 24-56)	9.0 ± 0.7 maanden (range 1-60)	Motiel sperma aanwezig in semen: 86%	Mannen die microchirurgische vasovasostomie ondergingen.
Kolettis (2006)	34	10 ± 0.9 (range 4-27) jaar	42 ± 1.2 jaar	10 ± 1.8 maanden	Aanwezigheid van motiel sperma in tenminste 1 postoperatieve semenanalyse: 76%	Mannen die vasovasostomie ondergingen bij wie er sperma(delen) zichtbaar waren in de vasale vloeistof.
Mui (2014)	1229	Mediaan 10 jaar (range 1-38)	41.4 ± 7 jaar (range 22-72)	4.4 maanden (range 1-90 maanden)	Motiele spermatozoa in ejaculaat: 84%	Mannen die vasovasostomie of vaso-epididystomie ondergingen.
Paick (2003)	62	8.6 jaar (range 1.8-23.7)	38.2 jaar (range 31-56)	Onbekend	Motiel sperma in ejaculaat: 92%	Mannen die refertilisatie ondergingen na eerder mislukte refertilisatiepoging voor eerdere vasectomie.
Schoor (2002)	32	< 15 jaar: 37.5% > 15 jaar: 62.5%	41 jaar (SD onbekend)	Niet gerapporteerd maar minimaal 12 maanden.	Aanwezigheid van motiel sperma in het ejaculaat <12 maanden post-operatie. PVOI < 15 jaar: 58% PVOI > 15 jaar: 15%	Mannen die bilaterale of unilaterale vaso-epididymostomie hadden ondergaan.

Schrepferman (2001)	77	Niet gerapporteerd.	Niet gerapporteerd.	Niet gerapporteerd maar minimaal 12 maanden.	>100.000 motiele sperma per ejaculaat met tenminste 1 postoperatieve semen analyse. Uni-/bilateraal VVS: 96% Unilateraal VE + contralateraal VE: 83% Uni- of bilateraal VES: 57%	Mannen die refertilisatie ondergingen.
Sandlow (2005)	48	10 jaar (SD onbekend)	39 jaar (SD onbekend)	Onbekend, minimaal 6 maanden.	Motiel sperma in het ejaculaat: 88%	Mannen die uni- of bilaterale VVS ondergingen voor convoluted (gedraaide) vas deferens na eerdere vasectomie.
					Range: 15-96%	
Definitie op basis van het aantal cellen per ml/ in ejaculaat						
Chen (2016)**	150	Niet van toepassing Betrof mannen met louter infectieuze etiologie van obstructie	28.5 ± 3.9 jaar (range 22-38)	16.5 ± 5.9 maanden (range 4-28)	> 10.000 spermatozoa/ml: 72%	Mannen die vaso-epididymostomie ondergingen vanwege infectieuze etiologie van obstructie
Cosentino (2018)	263	7.2 ± 6.7 jaar	41.6 ± 7.1 jaar	Onbekend	Aanwezigheid van > 1x10 ⁶ spermacellen per mL tijdens follow-up: 84.9%	Mannen die refertilisatie ondergingen.
Deck (2000)	29	Mediaan 12 (range 0.2 - 40) jaar	46 jaar (range 37-67)	Mediaan 25 (range 3-59) maanden	Totale motiel sperma count > 10x10 ⁶ : 75%	Mannen die refertilisatie ondergingen met een partner >37 jaar die ovuleerde.
Dohle (2005)	217	9.3 ± 5.2 jaar	46 ± 5.7 jaar	Onbekend	Normospermie (≥20.0 x 10 ⁶ zaadcellen/nl): 22%	Mannen die microchirurgische vasovasostomie ondergingen.
Fuchs (2002)	173	18.0 jaar (range 15-25)	Onbekend (mannen waren gemiddeld 12.3 jaar ouder dan hun partners)	Onbekend	> 100 spermacellen in verschillende 'high power fields': 90%	Mannen die refertilisatie ondergingen en een PVOI van >15 jaar hadden.
Hsiao (2012)	548	10.4 ± 0.2	43.4 ± 0.3	1.8 ± 0.1 jaar	≥ 100,000 sperm/ml, ≥ total count 100,000/ ejaculaat, motiel sperma present, ≥ 1 ml seminale vloeistof per ejaculaat en geen bewijs van volgende azoöspermie sinds laatst follow-up meting: 75%	Mannen die refertilisatie ondergingen.

Paick (2000)**	61	Niet van toepassing	32 jaar (range 25-45 jaar)	30 maanden (range 24-50)	Gedefinieerd als $>0.1 \times 10^6$ /mL spermacellen: 68.9%	Mannen die vaso-epididymostomieën ondergingen voor verschillende etiologische oorzaken van obstructie, namelijk ontsteking (N=52.5%), onbekend (N=42.6%) en trauma (N=4.9%).
Schwarzer (2014)	1581	8.7 jaar (range 18 uur - 39 jaar)	42.9 (range 20-73 jaar)	Onbekend	Op basis van definitie van WHO (2010): 88%	Mannen die obstructieve azoöspermie hadden en refertilisatie ondergingen.
Shin (2012)	97	Postoperatieve spermastatus: Normospermie: 7.82 5.22 jaar	Normospermie: 40.69 5.46 jaar	Onbekend, minimaal 1 maand max 6	1 maand post-operatie N=97: Normospermie ($\geq 15 \times 10^6$ spermatozoa/ml of $\geq 39 \times 10^6$ spermatozoa/ejaculaat): 36.1% Follow-up 6 maanden N=43 Normospermie ($\geq 15 \times 10^6$ spermatozoa/ml of $\geq 39 \times 10^6$ spermatozoa/ejaculaat): 30.2%	Mannen die vasovasostomie ondergingen.
					Range: 22-90%	
Definitie: overige						
Hibi (2000)**	24	Niet van toepassing	30.8 jaar (range 24-47)	Onbekend	Geen definitie. 54.1%	Mannen die bilaterale of unilaterale vaso-epididymostomie ondergingen voor verschillende etiologie van obstructie (N=7 infectie; N=2 torsie testis; N=1 trauma; N=14 onbekend)
Hinz (2008)**	212	Alleen getoond gestratificeerd voor leeftijd vrouwelijke partner: < 30 jaar: 9.3 \pm 7.1 jaar 30 tot 39 jaar: 8.8 \pm 6.5 jaar > 39 jaar: 7.3 \pm 4.6 jaar	Alleen getoond gestratificeerd voor leeftijd vrouwelijke partner: < 30 jaar: 39.9 \pm 7.8 jaar 30 tot 39 jaar: 40.5 \pm 6.2 jaar > 39 jaar: 43.7 \pm 6.9 jaar	Onbekend	Geen definitie Overall: 93.4% Gestratificeerd voor leeftijd vrouwelijke partner: < 30 jaar: 91.3% 30 tot 39 jaar: 94.0% > 39 jaar: 100.0%	Mannen die refertilisatie ondergingen voor obstructieve azoöspermie. Redenen van obstructie waren vasectomie (n = 177), ontsteking (n = 18), eerdere onsuccesvolle refertilisatie (n = 13) en onbekend (n=4).
Inaba (1990)**	28	11.1 \pm 4.6 jaar (range 5-22) (N=9)	36.1 \pm 7.2 jaar (range 23-55) (leeftijd van totale studiebevolking (N=28), inclusief	12.7 \pm 8.0 maanden (range 3-28)	Geen definitie van doorgankelijkheid. Eerdere vasectomie: 89% Liesbreuk: 44% Onbekende oorzaak: 100%	Mannen die vasovasostomie ondergingen voor verschillende etiologische oorzaken: N=9 eerdere vasectomie, N=10 operatie aan

			mensen met andere oorzaak obstructie)			liesbreuk in kindertijd; N=9 onbekende oorzaak.
Jarvi (1998)**	40	Niet van toepassing Betrof mannen met epididymale obstructie wegens: Idiopathisch (60%) Infectie (23%) Chirurgisch (18%)	Onbekend	11 maanden (SD onbekend)	Geen definitie van doorgankelijkheid: 75%	Mannen die VE ondergingen voor epididymale obstructie.
Mulhall (1997)**	47 (N=10 groep A; N=37 groep B)	Groep A: eerdere vasectomie 80%, infectie 20%. 13 ± 4 jaar Groep B: eerdere vasectomie 73%, infectie 19%, trauma 8%. 12 ± 7 jaar	Onbekend.	Onbekend	Geen definitie. Groep A (VVS/VSE + zakaderbreuk herstel): 90% Groep B (VVS/VES): 73%	Mannen die VVS of VES ondergingen. In groep A ondergingen mannen naast de VVS of VES gelijktijdig ook een reparatie van zakaderbreuk, in groep B werd alleen geopereerd.
Peng (2012)**	53	Niet van toepassing	30.9 ± 4.9 jaar (range 22-48)	13.5 ± 5.3 maanden (range 4-22)	Geen definitie: 71.7%	Mannen die VES ondergingen voor idiopathische OA.
Smrkolj (2010)**	34	Onbekend	37.7 ± 7.9	Onbekend	Geen definitie. VES: 63.3%	Mannen met verschillende etiologische oorzaken van infertiliteit die een VES ondergingen (94.1% post-inflammatoire laesies; 5.6% eerdere vasectomie; 0.3% onbekend).
					Range: niet van toepassing	

Afkortingen: PVOI: post-vasectomie obstructie-interval; SD: standaard deviatie.

*gemiddelde ± standaard deviatie, tenzij anders aangegeven.

** studie waarbij populatie verschillende etiologie van obstructie heeft.

Tabel 4.2 Prognostische factoren voor de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiders voor mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergingen

Auteur (jaartal)	Populatiekenmerken		Prognostische factoren					
	N	PVOI*	PVOI	Leeftijd man	Roken man	Intra-operatieve aanwezigheid van sperma(onderdelen)	Chirurgische techniek (VVS ten gevolge van. VES)	Granuloom
Davis (2017)	106	8 jaar (3 maanden tot 22 jaar)	OR: 0.991 (95%BI onbekend); P=0.028.	NS OR 1.003 (95%BI onbekend); P=0.946.	NS OR 0.997 (95%BI onbekend); P=0.995.			
Gerrard (2007)**	294	9.4 ± 5.3 jaar	OR onbekend (95%BI onbekend); P=0.019	NS (data niet getoond)		OR onbekend (95%BI onbekend); P= 0.001† Wanneer follow-up duur aan het model werd toegevoegd P>0.05	NS (data niet getoond)	
Magheli (2010)**	251	< 5 jaar: 29.3% 5 tot 10 jaar: 33.5% 10 tot 15 jaar: 23.4% > 15 jaar: 13.8%	NS 5 tot 10 versus < 5 jaar: HR 0.63 (95%BI 0.05-7.23); P overall= 0.890. 11 tot 15 versus < 5 jaar: HR 0.42 (95%BI 0.04-4.32); P overall=0.890 > 15 versus < 5 jaar: HR 0.72 (95%BI 0.04-12.78); P overall=0.890.	NS HR 0.92 (95%BI 0.81-1.04); P=0.162.				NS Unilateraal ten gevolge van. geen granuloom: HR 1.55 (95%BI 0.17-14.48); P=0.928. Bilateraal ten gevolge van. geen granuloom: niet bestudeerd (N= te klein).

Afkortingen: 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio; NS: niet significant; OR: odds ratio; PVOI: post-vasectomie obstructie-interval.

*gemiddelde ± standaard deviatie.

**Gerrard (2007) bestudeerde ook leeftijd van de vrouw, 'vrouwelijke factoren' (niet gespecificeerd) en 'herhaalde procedures' (niet gespecificeerd, vermoedelijk herhaalde fertilisatiepogingen). Magheli (2010) bestudeerde ook de leeftijd van de vrouw. Allen waren niet significant geassocieerd met de uitkomst.

†Wanneer follow-up duur in de analyse werd meegenomen was deze variabele niet langer significant geassocieerd met de uitkomst.

Interpretatie odds ratio (OR) bij dichotome factor: de kans op doorgankelijkheid bij aanwezigheid van de prognostische factor vergeleken met afwezigheid van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, wel versus niet roken.

Interpretatie odds ratio (OR) bij continue factor: de kans op doorgankelijkheid bij toename van één eenheid van de prognostische factor in vergelijking met geen toename van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, één jaar verschil in leeftijd.

Interpretatie hazard ratio (HR) bij dichotome factor: de kans op doorgankelijkheid tijdens follow-up bij aanwezigheid van de prognostische factor vergeleken met afwezigheid van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, wel versus niet roken.

Interpretatie hazard ratio (HR) bij continue factor: de kans op doorgankelijkheid tijdens follow-up bij toename van één eenheid van de prognostische factor in vergelijking met geen toename van de prognostische factor. Bijvoorbeeld, één jaar verschil in leeftijd.

Tabel 4.2 toont de prognostische factoren die geassocieerd waren met de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters. De studie van Smrkolj (2010) is hierin niet opgenomen omdat deze studie een populatie van mannen beschrijft met hoofdzakelijk andere oorzaken van obstructieve azoöspermie dan een eerdere vasectomie.

Davis (2017) rapporteerde dat een langer post-vasectomie obstructie interval geassocieerd was met een lagere kans op doorgankelijkheid. De leeftijd van de man ten tijde van de refertilisatie en roken door de man waren niet geassocieerd met de kans op doorgankelijkheid.

Gerrard (2012) rapporteerde dat de duur van het post-vasectomie obstructie-interval geassocieerd was met een de kans op doorgankelijkheid. Vermoedelijk ging het om een lagere kans op zwangerschap bij een langer obstructie-interval, maar dit werd niet expliciet benoemd. Daarnaast was de afwezigheid van sperma of sperma-onderdelen zoals waargenomen tijdens de operatie geassocieerd met een lagere kans op doorgankelijkheid. Wanneer follow-up duur aan de analyse werd toegevoegd, was de intra-operatieve observatie van sperma(onderdelen) niet langer geassocieerd met de kans op doorgankelijkheid. Leeftijd van de man en type operatie (vasovasostomie versus vaso-epididymostomie) waren niet geassocieerd met de kans op doorgankelijkheid.

In de studie van Magheli (2010) was geen enkele factor significant geassocieerd met de kans op doorgankelijkheid na refertilisatie. Leeftijd van de man, leeftijd van de vrouwelijke partner, de aanwezigheid van spermagranulomen en de duur van het post-vasectomie obstructie-interval waren niet significant geassocieerd met de kans op doorgankelijkheid in multivariate cox regressieanalyse.

Smrkolj (2010) rapporteerde dat een hogere leeftijd van de man geassocieerd was met een lagere kans op doorgankelijkheid tijdens follow-up. Daarnaast was de testiculaire histologie geassocieerd met de kans op doorgankelijkheid: mannen met een gemengde testishistologie (hypospermatogenese, maturatie arrest) hadden een lagere kans op doorgankelijkheid dan mannen met normale spermatogenese. Duur van onvruchtbaarheid, tabaksinname, markers van ontsteking in het ejaculaat voor anastomose (gereduceerd semen volume en leukocytospermie), sperma count en sperma motiliteit waren niet geassocieerd met de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters.

Restenose

Er werden geen studies gevonden die de incidentie en/of prognostische factoren van restenose beschreven bij mannen met obstructieve azoöspermie met een kindwens die refertilisatie ondergingen.

Ernstige oligospermie

Tabel 4.3 toont de kans op oligospermie. De incidentie van oligospermie varieerde tussen 37 en 60.7% in alle studies (Dohle, 2005; Shin, 2012). Er was één studie die de incidentie van ernstige oligospermie (18%) rapporteerde; ernstige oligospermie was hierbij gedefinieerd als $< 1.0 \times 10^6$ zaadcellen/ml (Dohle, 2005). Er werden geen studies gevonden die prognostische factoren bestudeerden voor de kans op (ernstige) oligospermie bij mannen met obstructieve azoöspermie met een kindwens die refertilisatie ondergingen.

Azoöspermie

Tabel 4.4 toont de incidentie van azoöspermie. De incidentie van azoöspermie varieerde tussen 1 en 23% (Dohle, 2005; Schwarzer, 2014; Shin, 2012). Er werden geen studies

gevonden die prognostische factoren bestudeerden voor de kans op azoöspermie bij mannen met obstructieve azoöspermie met een kinderwens die refertilisatie ondergingen.

Tabel 4.3 Incidentie van oligospermie voor mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergingen

Auteur (jaartal)	N	PVOI*	Leeftijd man*	Follow-up duur*	Incidentie van oligospermie (definitie: %)	Beschrijving van populatie
Dohle (2005)	217	9.3 ± 5.2 jaar	46 ± 5.7 jaar	Onbekend	Oligospermie (≥ 1 en $< 20 \times 10^6$ zaadcellen/ml): 37% Ernstige oligospermie ($< 1.0 \times 10^6$ zaadcellen/ml): 18%	Mannen die microchirurgische vasovasostomie ondergingen.
Shin (2012)	97	Postoperatieve spermastatus: Oligospermie: 6.02 4.45 jaar	Oligospermie : 38.71 5.20 jaar	Onbekend, minimaal 1 maand max 6	1 maand post-operatie N=97: Oligospermie ($< 15 \times 10^6$ spermatozoa/ml of $< 39 \times 10^6$ spermatozoa/ejaculaat): 50.5% Follow-up 6 maanden N=43 Oligospermie ($< 15 \times 10^6$ spermatozoa/ml of $< 39 \times 10^6$ spermatozoa/ejaculaat): 70.6%	Mannen die vasovasostomie ondergingen.
					Range: 37-70.6%	

Afkortingen: PVOI: post-vasectomie obstructie-interval; SD: standaard deviatie.

*gemiddelde ± standaard deviatie, tenzij anders aangegeven.

Tabel 4.4 Incidentie van azoöspermie voor mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergingen

Auteur (jaartal)	N	PVOI*	Leeftijd man*	Follow-up duur*	Incidentie van azoöspermie (definitie: %)	Beschrijving van populatie
Dohle (2005)	217	9.3 ± 5.2 jaar	46 ± 5.7 jaar	Onbekend	Azoöspermie: 23%	Mannen die microchirurgische vasovasostomie ondergingen.
Schwarzer (2014)	1581	8.7 jaar (range 18 uur - 39 jaar)	42.9 (range 20 tot 73 jaar)	Onbekend	Secundaire azoöspermie: 1%	Mannen die obstructieve azoöspermie hadden en refertilisatie ondergingen.
Shin (2012)	97	Postoperatieve spermastatus: Azoöspermie: 9.69 5.17 jaar	Azoöspermie: 41.15 8.15 jaar	Onbekend, minimaal 1 maand max 6	1 maand post-operatie N=97: Azoöspermie (0 spermatozoa/ml): 13.4% Follow-up 6 maanden N=43 Azoöspermie (0 spermatozoa/ml): 13.9%	Mannen die vasovasostomie ondergingen.

					Range: 1-23%	
--	--	--	--	--	--------------	--

Afkortingen: PVOI: post-vasectomie obstructie-interval; SD: standaard deviatie.

*gemiddelde \pm standaard deviatie, tenzij anders aangegeven.

Deze tabellen zijn zeer onvolledig. Azoöspermie is (1-percentage mannen met zaadcellen in ejaculaat x100%). Dat wordt dus in alle artikelen gerapporteerd de patency definiëren als “any sperm” in het semen (met of zonder staart).

Bewijskracht van de literatuur

Doorgankelijkheid van de zaadleiders

Studies met louter beschrijvende data over de incidentie van doorgankelijkheid van de zaadleiders werden niet opgenomen in de literatuursamenvatting. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd over de bevindingen.

Studies die prognostische factoren beschreven van doorgankelijkheid van de zaadleiders werden in de literatuursamenvatting opgenomen en er werd een GRADE-beoordeling uitgevoerd over de bevindingen (Davis, 2017; Gerrard, 2012; Hinz, 2008; Magheli, 2010). Over de studie van Smrkoj (2010) werd een aparte GRADE-beoordeling uitgevoerd omdat de studipopulatie bestond uit mannen met obstructieve azoöspermie ten gevolge van hoofdzakelijk andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie.

Bij prognostische studies met een observationeel design wordt er gestart op een hoog niveau van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat doorgankelijkheid is in totaal met drie niveaus verlaagd tot zeer laag. Ten eerste omdat Davis (2017) en Magheli (2010) een onbekend duur van follow-up hadden. Daarnaast omdat tussen de 9.5 en 25% van de deelnemers in de studies werd geëxcludeerd wegens gebrek aan semenanalyse (Davis, 2017; Gerrard, 2012; Magheli, 2010). Dit geeft mogelijk selectiebias. Ten derde, vanwege heterogeniteit in de uitkomstmaat. Er werden verschillende definities gehanteerd voor doorgankelijkheid: door Davis (2017) was doorgankelijkheid gedefinieerd als de aanwezigheid van sperma met staart; door Gerrard (2012) was doorgankelijkheid gedefinieerd als de aanwezigheid van motiel sperma in tenminste 1 postoperatieve semenanalyse en door Magheli (2010) was doorgankelijkheid gedefinieerd als de aanwezigheid van sperma in het ejaculaat. Tot slot wegens inconsistentie in de resultaten: Davis (2017) en Gerrard (2012) vonden dat de duur van het postvasectomie obstructie-interval significant geassocieerd was met de kans op doorgankelijkheid, terwijl Magheli (2010) geen significant verband rapporteerde.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zwangerschap in de studie van Smrkoj (2010) is in totaal met drie niveaus verlaagd tot zeer laag. Ten eerste omdat Smrkoj (2010) een onbekende duur van follow-up hadden. Ten tweede omdat doorgankelijkheid niet gedefinieerd was (Smrkoj, 2010). Daarnaast werd verlaagd vanwege een verminderde extrapoleerbaarheid van de resultaten (bias ten gevolge van indirectheid): in de studie van Smrkoj (2010) werden mannen bestudeerd met obstructieve azoöspermie ten gevolge van hoofdzakelijk andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie. Hierdoor is de extrapoleerbaarheid van de resultaten ernstig beperkt. In de ICSI-TESE groep werden congenitale afwijkingen gerapporteerd bij 19.4% van de mannen en de oorzaak van obstructie was onbekend bij de rest. In de vaso-epididymostomiegroep werden geen congenitale afwijkingen gerapporteerd maar wel post-inflammatoire laesies bij 94.1% van de mannen; bij 5.6% van de mannen in de vaso-epididymostomiegroep was er sprake van een eerdere vasectomie, bij 0.3% van de mannen was de etiologie van obstructie onbekend. Tot slot beschreef Smrkoj (2010) een kleine populatie (N=106).

De resultaten van Smrkolj kunnen niet over 1 kam geschoren worden met patienten na eerdere sterilisatie. Die moeten dus apart worden behandeld.

Restenose

Er werden geen studies gevonden die de incidentie en/of prognostische factoren van restenose beschreven bij mannen met obstructieve azoöspermie met een kinderwens die refertilisatie ondergingen. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd.

Ernstige oligospermie

Studies met louter beschrijvende data over de incidentie van (ernstige) oligospermie werden niet opgenomen in de literatuursamenvatting. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd over de bevindingen.

Azoöspermie

Studies met louter beschrijvende data over de incidentie van azoöspermie werden niet opgenomen in de literatuursamenvatting. Er werd daarom geen GRADE-beoordeling uitgevoerd over de bevindingen.

Conclusies

GRADE	<p>Bij mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergingen werd de incidentie van postoperatieve doorgankelijkheid van de zaadleiters gerapporteerd tussen 15 en 98.1%.</p> <p><i>Bronnen: (Bolduc, 2007; Boorljan, 2004; Chen, 2016; Cosentino, 2018; Davis, 2017; Deck, 2000; Dohle, 2005; Van Dongen, 2012; Fuchs, 2002; Gerrard, 2007; Grober, 2014; Hernandez, 1999; Hibi, 2000; Hinz, 2008; Hsiao, 2012; Ho, 2009; Huang, 2002; Inaba, 1999; Jarow, 1997; Jarvi, 1998; Kim, 1998; Kim, 2005; Kolettis, 2002; Kolettis, 2003a; Kolettis, 2003b; Kolettis, 2003c; Kolettis, 2005; Kolettis, 2006; Magheli, 2010; Mui, 2014; Mulhall, 1997; Paick, 2000; Paick, 2003; Pasqualotto, 1999; Patel, 2008; Peng, 2012; Peng, 2014; Peng, 2017; Sandlow, 2005; Sigman, 2004; Schoor, 2002; Schrepferman, 2001; Schwarzer, 2014; Shin, 2012; Silber, 2004; Smrkolj, 2010)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Bij mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergingen waren de volgende factoren niet geassocieerd met de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leeftijd van de man (<i>Davis, 2017; Gerrard, 2012; Magheli, 2010</i>); • roken door de man (<i>Davis, 2017</i>); • chirurgische techniek (vasovasostomie versus vaso-epididymostomie (<i>Gerrard, 2012</i>); • aanwezigheid van een spermagranuloom (<i>Magheli, 2010</i>).
Zeer laag GRADE	<p>Bij mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergingen was het onduidelijk of de volgende factoren geassocieerd waren met de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters:</p> <ul style="list-style-type: none"> • duur van het post-vasectomie obstructie interval (<i>Davis, 2017; Gerrard, 2012; Magheli, 2010</i>); • intra-operatieve observatie van sperma(onderdelen) in vloeistof uit het vas deferens(<i>Gerrard, 2012</i>).

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Bij mannen met obstructieve azoöspermie ten gevolge van hoofdzakelijk andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie waren de volgende factoren geassocieerd met een lagere kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hogere leeftijd van de man (<i>Smrkolj, 2010</i>); • testiculaire histologie (gemengde histologie versus normale spermatogenese) (<i>Smrkolj, 2010</i>). <p>Bij mannen met obstructieve azoöspermie ten gevolge van hoofdzakelijk andere etiologische oorzaken van obstructie dan een eerdere vasectomie waren de volgende factoren niet geassocieerd met een lagere kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters:</p> <ul style="list-style-type: none"> • duur van onvruchtbaarheid (<i>Smrkolj, 2010</i>); • tabaksinname (vermoedelijk: tabaksinname door de man) (<i>Smrkolj, 2010</i>); • markers van ontsteking in het ejaculaat voor anastomose (gereduceerd semen volume en leukocytospermie) (<i>Smrkolj, 2010</i>); • Sperma count en sperma motiliteit (<i>Smrkolj, 2010</i>)
<p>- GRADE</p>	<p>Er werden geen studies gevonden die de incidentie en/of prognostische factoren van restenose beschreven bij mannen met obstructieve azoöspermie met een kinderwens die refertilisatie ondergingen.</p>
<p>- GRADE</p>	<p>Bij mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergingen werd de incidentie van postoperatieve oligospermie gerapporteerd tussen 37 en 60.7%. (<i>Dohle, 2005; Shin, 2012</i>)</p> <p>Bij mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergingen werd de incidentie van postoperatieve ernstige oligospermie gerapporteerd op 18% (<i>Dohle, 2005</i>)</p>
<p>- GRADE</p>	<p>Er werden geen studies gevonden die prognostische factoren van ernstige oligospermie beschreven bij mannen met obstructieve azoöspermie met een kinderwens die refertilisatie ondergingen.</p>
<p>- GRADE</p>	<p>Bij mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergingen werd de incidentie van postoperatieve azoöspermie gerapporteerd tussen 1 en 23%.</p> <p><i>Bronnen: (Dohle, 2005; Schwarzer, 2014; Shin, 2012)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Er werden geen studies gevonden die prognostische factoren van azoöspermie beschreven bij mannen met obstructieve azoöspermie met een kinderwens die refertilisatie ondergingen.</p>

Overwegingen

Het vaststellen van terugkeer van zaadcellen in een postoperatief ejaculaat na refertilisatie, is bewijs van doorgankelijkheid van de vas deferens reconstructie ("patency"). De incidentie van postoperatieve doorgankelijkheid van de zaadleiters na refertilisatie wordt gerapporteerd tussen 15 en 98%. De diversiteit in geïncludeerde studies, veroorzaakt dit brede betrouwbaarheids interval, waardoor een simpel gemiddeld percentage voor patency na refertilisatie niet te geven is.

Bij postoperatieve normospermie wordt evenwel aangenomen dat de refertilisatie beiderzijds chirurgisch technisch succesvol is. Afwijkende postoperatieve semenanalyse kan zowel berusten op technisch niet geslaagde refertilisatie, als epididymis disfunctie.

Oligospermie

Oligospermie is gedefinieerd als < 15 miljoen zaadcellen per ml in de 2010 editie van de WHO laboratory manual for the analysis and processing of sperm <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/>. De referentie waarden voor normospermie in de WHO manual zijn gebaseerd op de afkap van het 5^e percentiel van het 95% betrouwbaarheids interval van 1 semenanalyse in 1900 mannen in 7 landen en 3 continenten, die binnen 1 jaar een spontane zwangerschap tot stand brachten.

Oligospermie in het postoperatieve ejaculaat van een man die een refertilisatie onderging komt voor in 37 tot 60.7% (Dohle, 2005; Shin, 2012). Er lijkt geen prognostische waarde van aantallen zaadcellen in het ejaculaat voor het bereiken van natuurlijke zwangerschap in de partners van een man met obstructieve azoöspermie die een refertilisatie onderging. Zoals geconcludeerd in Module 1 “Wat te bespreken tijdens het eerste consult” is een laag percentage totaal voorwaartse spermamotiliteit wel geassocieerd met een lagere kans op doorgaande zwangerschap (van Dongen, 2012).

De werkgroep wil benadrukken dat zorgverleners die patienten met obstructieve azoöspermie en hun partners counsellen en behandelen zich realiseren dat de definitie van normospermie gebaseerd is op onderzoek in een andere populatie. De consequenties van een uitslag van oligospermie in een postoperatief spermaonderzoek, is niet te extrapoleren naar een paar van wie de man een refertilisatie onderging. De partners van deze patienten zijn vaak jong, zijn binnen deze partner relatie niet eerder blootgesteld aan zaadcellen en zijn in het traject voorafgaand aan de operatie bij de partner gescreend op factoren die de kans op natuurlijke zwangerschap verlagen. Recente literatuur toont aan, dat natuurlijke zwangerschap na refertilisatie op treedt in 15%, 2.31% en 14.8% van patienten met concentratie van < 5 miljoen zaadcellen per ml, progressieve motiliteit < 10% en normale morfologie < 1% (n=139 refertilisaties, natuurlijke zwangerschap 49.6%, 69/139 patienten, zwangerschap was geassocieerd met betere intraoperatieve vas deferens vloeistof kwaliteit en postoperatieve semen parameters) (Mazjoub, 2017). Op basis van expert opinion stelt de werkgroep vast dat natuurlijke zwangerschap na refertilisatie op kan treden bij oligospermie. Progressieve motiliteit heeft prognostische waarde voor het optreden van natuurlijke zwangerschap.

Azoöspermie

Verschillende studies gebruiken multivariate modellen om prognostische factoren voor post-operatieve azoöspermie na vasovasostomie of vaso-epididymostomie te evalueren, maar bij het ontbreken van interne of externe validatie is de bewijskracht van prognostische factoren voor het niet slagen van refertilisatie zeer laag.

In de klinische praktijk is naast counselling over de kans op succesvolle refertilisatie, een belangrijke overweging hoe groot het risico is, op postoperatieve azoöspermie. Ook het potentiële risico op secundaire azoöspermie ten gevolge van restenose van de anastomose is een belangrijk onderwerp tijdens de intake. Zie ook Module 1 “Wat te bespreken tijdens het eerste consult” en Module 2 “ICSI of refertilisatie”.

Er zijn geen studies gevonden die de incidentie en/of prognostische factoren van restenose beschreven bij mannen met obstructieve azoöspermie met een kinderwens die refertilisatie ondergingen.

Een recente Amerikaanse systematic review concludeerde dat restenose op kan treden in 0 tot 12% na vasovasostomie en 1 tot 50% na vaso-epididymostomie. De mediane tijd tot op treden van restenose zou na vasovasostomie 9.7 tot 13.6 maanden zijn en 6 tot 14.2 maanden na vaso-epididymostomie (Farber, 2019).

Restenose

De werkgroep stelt op basis van expert opinion en praktijkervaring vast, dat het risico op restenose na vasovasostomie ongeveer 10% is. De indruk bestaat dat bij ernstige oligospermie in het eerste postoperatieve spermaonderzoek, het risico op restenose aanzienlijk hoger is, dan wanneer sprake is van normospermie of milde oligospermie. Bovendien onderkent de werkgroep dat het risico op postoperatieve azoöspermie na vaso-epididymostomie significant hoger is, dan na vasovasostomie.

Afwegingen voor kiezen van techniek van intraoperatieve zaadcel winning

Door intraoperatief zaadcellen te verkrijgen en te cryopreserveren, kan in geval van postoperatief persisterende azoöspermie of secundaire azoöspermie bij restenose een ICSI behandeling zonder tweede ingreep voor de man ingezet worden.

(Motiele) zaadcellen kunnen soms verkregen worden uit de vloeistof uit het proximale vas deferens.

Aangezien bij MESA, waarbij epididymale tubuli geopend worden, of andere vormen van epididymale sperma extractie, littekens en obstructie kunnen ontstaan, wordt MESA in praktijk niet uitgevoerd in combinatie met vasovasostomie. MESA kan eenvoudig simultaan uitgevoerd worden, tijdens een vaso-epididymostomie, aangezien een epididymis tubulus geopend wordt, om de anastomose te maken.

TESE geeft geen risico op obstructie, en kan gebruikt worden om chirurgisch testiculaire zaadcellen te verkrijgen en te cryopreserveren voor eventueel later gebruik bij geassisteerde voortplanting. Aangezien de zaadcelproductie bij mannen met obstructieve azoöspermie normaal is, is de sperm retrieval rate ~90 tot 100%. Eventuele nadelige effecten van openen van de testis bij mannen die refertilisatie ondergaan, zijn niet systematisch onderzocht. De werkgroep acht het aannemelijk dat het risico op hypogonadisme verwaarloosbaar is. Men dient de overigens geringe kans op hematoomvorming of infectie en opslagkosten wel af te wegen tegen de mogelijke voordelen van deze ingreep.

Het is niet gerandomiseerd onderzocht in patiënten met obstructieve azoöspermie of testiculaire of gebruik van epididymale zaadcellen icm ICSI betere kansen geven op een gezonde zwangerschap en een gezond kind ten opzichte van een refertilisatie. Er zijn geen studies die de kosteneffectiviteit van simultane refertilisatie en chirurgische zaadwinning door middel van MESA/TESE onderzocht hebben.

Conclusie

De werkgroep beveelt aan om niet routinematig intraoperatieve MESA/TESE aan te bieden bij mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergaan.

De werkgroep adviseert de optie van peroperatieve MESA/TESE met cryopreservatie wel altijd te bespreken. Beslis samen met het paar of zij baat kunnen hebben van een dergelijke procedure. Aangezien niet alle centra waar vasovastomieën in Nederland uitgevoerd worden ook MESA/TESE kunnen aanbieden, kan “shared decision making” met adequate counselling over alle behandelopties implicaties hebben voor de locatie van zorg. Zie Module 6 “Organisatie van zorg”.

De werkgroep raadt MESA/TESE met cryopreservatie sterk aan bij re-refertilisatie, vaso-epididymostomie of wanneer peroperatief blijkt of het vermoeden ontstaat dat succesvolle reconstructie niet haalbaar is. Peroperatief zaadcellen invriezen gebeurt uiteraard alleen met informed consent van de patient en het paar dat ICSI als behandeloptie overweegt.

Aanbevelingen

Bespreek met patient en partner de optie van intraoperatieve chirurgische zaadwinning door middel van MESA/TESE, in het kader van refertilisatie, postoperatieve azoöspermie risico en risico op restenose.

Biedt intraoperatieve MESA/TESE aan bij re-refertilisatie, vaso-epididymostomie en wanneer peroperatief blijkt of het vermoeden ontstaat dat succesvolle reconstructie niet haalbaar is.

Literatuur

- Bolduc S, Fischer MA, Deceuninck G, Thabet M. Factors predicting overall success: a review of 747 microsurgical vasovasostomies. *Can Urol Assoc J.* 2007 Nov;1(4):388-94. PubMed PMID: 18542824; PubMed Central PMCID: PMC2422992.
- Boorjian S, Lipkin M, Goldstein M. The impact of obstructive interval and sperm granuloma on outcome of vasectomy reversal. *J Urol.* 2004 Jan;171(1):304-6. PubMed PMID: 14665900.
- Chen XF, Chen B, Liu W, Huang YP, Wang HX, Huang YR, Ping P. Microsurgical vasoepididymostomy for patients with infectious obstructive azoospermia: cause, outcome, and associated factors. *Asian J Androl.* 2016 Sep-Oct;18(5):759-62. doi: 10.4103/1008-682X.175095. PubMed PMID: 26924282; PubMed Central PMCID: PMC5000800.
- Cosentino M, Peraza MF, Vives A, Sanchez J, Moreno D, Perona J, Ortiz G, Alcoba M, Ruiz E, Sarquella J. Factors predicting success after microsurgical vasovasostomy. *Int Urol Nephrol.* 2018 Apr;50(4):625-632. doi: 10.1007/s11255-018-1810-4. Epub 2018 Feb 8. PubMed PMID: 29423834.
- Davis NF, Gnanappiragasam S, Nolan WJ, Thornhill JA. Predictors of live birth after vasectomy reversal in a specialist fertility centre. *Ir Med J.* 2017 Jan 11;110(1):495. PubMed PMID: 28657273.
- Deck AJ, Berger RE. Should vasectomy reversal be performed in men with older female partners? *J Urol.* 2000 Jan;163(1):105-6. PubMed PMID: 10604325.
- Dohle GR, Smit M. (Microsurgical vasovasostomy at the Erasmus MC, 1998-2002: results and predictive factors). *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005 Dec 3;149(49):2743-7. Dutch. PubMed PMID: 16375020.
- van Dongen J, Tekle FB, van Roijen JH. Pregnancy rate after vasectomy reversal in a contemporary series: influence of smoking, semen quality and post-surgical use of assisted reproductive techniques. *BJU Int.* 2012 Aug;110(4):562-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10781.x. Epub 2012 Jan 5. PubMed PMID: 22221608.
- Farber, N. J., Flannigan, R., Li, P., Li, P. S., & Goldstein, M. (2018). The kinetics of sperm return and late failure following vasovasostomy or vasoepididymostomy: A systematic review. *The Journal of urology.*

- Fuchs EF, Burt RA. Vasectomy reversal performed 15 years or more after vasectomy: correlation of pregnancy outcome with partner age and with pregnancy results of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2002 Mar;77(3):516-9. PubMed PMID: 11872205.
- Gerrard ER Jr, Sandlow JI, Oster RA, Burns JR, Box LC, Kolettis PN. Effect of female partner age on pregnancy rates after vasectomy reversal. *Fertil Steril*. 2007 Jun;87(6):1340-4. Epub 2007 Jan 25. PubMed PMID: 17258213.
- Grober ED, Karpman E, Fanipour M. Vasectomy reversal outcomes among patients with vasal obstructive intervals greater than 10 years. *Urology*. 2014 Feb;83(2):320-3. doi: 10.1016/j.urology.2013.09.016. Epub 2013 Nov 6. PubMed PMID: 24210560.
- Hernandez J, Sabanegh ES. Repeat vasectomy reversal after initial failure: overall results and predictors for success. *J Urol*. 1999 Apr;161(4):1153-6. PubMed PMID: 10081859.
- Hibi H, Yamada Y, Honda N, Fukatsu H, Katsuno S, Ohshima S, Yamamoto M. Microsurgical vasoepididymostomy with sperm cryopreservation for future assisted reproduction. *Int J Urol*. 2000 Dec;7(12):435-9. PubMed PMID: 11168681.
- Hinz S, Rais-Bahrami S, Kempkensteffen C, Weiske WH, Schrader M, Magheli A. Fertility rates following vasectomy reversal: importance of age of the female partner. *Urol Int*. 2008;81(4):416-20. doi: 10.1159/000167839. Epub 2008 Dec 10. PubMed PMID: 19077402.
- Ho KL, Wong MH, Tam PC. Microsurgical vasoepididymostomy for obstructive azoospermia. *Hong Kong Med J*. 2009 Dec;15(6):452-7. PubMed PMID: 19966350.
- Hsiao W, Goldstein M, Rosoff JS, Piccorelli A, Kattan MW, Greenwood EA, Mulhall JP. Nomograms to predict patency after microsurgical vasectomy reversal. *J Urol*. 2012 Feb;187(2):607-12. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.044. Epub 2011 Dec 15. PubMed PMID: 22177169.
- Huang HC, Hsieh ML, Huang ST, Tsui KH, Lai RH, Chang PL. Microsurgical vasectomy reversal: ten-years' experience in a single institute. *Chang Gung Med J*. 2002 Jul;25(7):453-7. PubMed PMID: 12350031.
- Inaba Y, Fujisawa M, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Clinical outcome of microsurgery for obstructive azoospermia. *Int J Urol*. 1999 Mar;6(3):139-44. PubMed PMID: 10226825.
- Jarow JP, Oates RD, Buch JP, Shaban SF, Sigman M. Effect of level of anastomosis and quality of intraepididymal sperm on the outcome of end-to-side epididymovasostomy. *Urology*. 1997 Apr;49(4):590-5. PubMed PMID: 9111630.
- Jarvi K, Zini A, Buckspan MB, Asch M, Ginzburg B, Margolis M. Adverse effects on vasoepididymostomy outcomes for men with concomitant abnormalities in the prostate and seminal vesicle. *J Urol*. 1998 Oct;160(4):1410-2. PubMed PMID: 9751365.
- Kim ED, Winkel E, Orejuela F, Lipshultz LI. Pathological epididymal obstruction unrelated to vasectomy: results with microsurgical reconstruction. *J Urol*. 1998 Dec;160(6 Pt 1):2078-80. PubMed PMID: 9817328.
- Kim SW, Ku JH, Park K, Son H, Paick JS. A different female partner does not affect the success of second vasectomy reversal. *J Androl*. 2005 Jan-Feb;26(1):48-52. PubMed PMID: 15611566.
- Kolettis PN, Sabanegh ES, D'amico AM, Box L, Sebesta M, Burns JR. Outcomes for vasectomy reversal performed after obstructive intervals of at least 10 years. *Urology*. 2002 Nov;60(5):885-8. PubMed PMID: 12429321.
- Kolettis PN, Sabanegh ES, Nalesnik JG, D'Amico AM, Box LC, Burns JR. Pregnancy outcomes after vasectomy reversal for female partners 35 years old or older. *J Urol*. 2003a Jun;169(6):2250-2. PubMed PMID: 12771762.
- Kolettis PN, Woo L, Sandlow JI. Outcomes of vasectomy reversal performed for men with the same female partners. *Urology*. 2003b Jun;61(6):1221-3. PubMed PMID: 12809901.

- Kolettis PN, D'Amico AM, Box L, Burns JR. Outcomes for vasovasostomy with bilateral intravasal azoospermia. *J Androl.* 2003c Jan-Feb;24(1):22-4. PubMed PMID: 12514075.
- Kolettis PN, Burns JR, Nangia AK, Sandlow JI. Outcomes for vasovasostomy performed when only sperm parts are present in the vasal fluid. *J Androl.* 2006 Jul-Aug;27(4):565-7. Epub 2006 Apr 1. PubMed PMID: 16582406.
- Magheli A, Rais-Bahrami S, Kempkensteffen C, Weiske WH, Miller K, Hinz S. Impact of obstructive interval and sperm granuloma on patency and pregnancy after vasectomy reversal. *Int J Androl.* 2010 Oct 1;33(5):730-5. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.01007.x. Epub 2009 Nov 10. PubMed PMID: 19906186.
- Majzoub, A., Tadros, N. N., Polackwich, A. S., Sharma, R., Agarwal, A., & Sabanegh Jr, E. (2017). Vasectomy reversal semen analysis: new reference ranges predict pregnancy. *Fertility and sterility*, 107(4), 911-915.
- Mui P, Perkins A, Burrows PJ, Marks SF, Turek PJ. The need for epididymovasostomy at vasectomy reversal plateaus in older vasectomies: a study of 1229 cases. *Andrology.* 2014 Jan;2(1):25-9. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00143.x. Epub 2013 Nov 14. PubMed PMID: 24243789; PubMed Central PMCID: PMC4253133.
- Mulhall JP, Stokes S, Andrawis R, Buch JP. Simultaneous microsurgical vasal reconstruction and varicocele ligation: safety profile and outcomes. *Urology.* 1997 Sep;50(3):438-42. PubMed PMID: 9301713.
- Paick JS, Hong SK, Yun JM, Kim SW. Microsurgical single tubular epididymovasostomy: assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2000 Nov;74(5):920-4. PubMed PMID: 11056233.
- Paick JS, Park JY, Park DW, Park K, Son H, Kim SW. Microsurgical vasovasostomy after failed vasovasostomy. *J Urol.* 2003 Mar;169(3):1052-5. PubMed PMID: 12576844.
- Pasqualotto FF, Agarwal A, Srivastava M, Nelson DR, Thomas AJ Jr. Fertility outcome after repeat vasoepididymostomy. *J Urol.* 1999 Nov;162(5):1626-8. PubMed PMID: 10524883.
- Patel SR, Sigman M. Comparison of outcomes of vasovasostomy performed in the convoluted and straight vas deferens. *J Urol.* 2008 Jan;179(1):256-9. Epub 2007 Nov 14. PubMed PMID: 18001786.
- Peng J, Yuan Y, Zhang Z, Gao B, Song W, Xin Z, Jin J, Liu W, Guo Y. Patency rates of microsurgical vasoepididymostomy for patients with idiopathic obstructive azoospermia: a prospective analysis of factors associated with patency--single-center experience. *Urology.* 2012 Jan;79(1):119-22. doi: 10.1016/j.urology.2011.09.034. PubMed PMID: 22202547.
- Peng J, Yuan Y, Zhang Z, Cui W, Song W, Gao B. Microsurgical vasoepididymostomy is an effective treatment for azoospermic patients with epididymal obstruction and prior failure to achieve pregnancy by sperm retrieval with intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 2014 Jan;29(1):1-7. doi: 10.1093/humrep/det385. Epub 2013 Nov 11. PubMed PMID: 24218402.
- Peng J, Zhang Z, Yuan Y, Cui W, Song W. Pregnancy and live birth rates after microsurgical vasoepididymostomy for azoospermic patients with epididymal obstruction. *Hum Reprod.* 2017 Feb;32(2):284-289. doi: 10.1093/humrep/dew331. Epub 2017 Jan 5. PubMed PMID: 28057874.
- Schoor RA, Elhanbly SM, Ross LS, Niederberger CS. The influence of obstructive interval on patency rates following microsurgical epididymovasostomy. *World J Urol.* 2002 Apr;19(6):453-6. PubMed PMID: 12022714.
- Schrepferman CG, Carson MR, Sparks AE, Sandlow JI. Need for sperm retrieval and cryopreservation at vasectomy reversal. *J Urol.* 2001 Nov;166(5):1787-9. PubMed PMID: 11586225.

- Schwarzer JU, Steinfatt H. Refertilization surgery. A surgeon's experience of over 27 years with nearly 2000 patients. *Minerva Urol Nefrol.* 2014 Dec;66(4):203-11. Epub 2014 Jul 24. PubMed PMID: 25075559.
- Sandlow JL, Kolettis PN. Vasovasostomy in the convoluted vas deferens: indications and outcomes. *J Urol.* 2005 Feb;173(2):540-2. PubMed PMID: 15643242.
- Shin YS, Kim SD, Park JK. Preoperative factors influencing postoperative results after vasovasostomy. *World J Mens Health.* 2012 Dec;30(3):177-82. doi: 10.5534/wjmh.2012.30.3.177. Epub 2012 Dec 27. PubMed PMID: 23596609; PubMed Central PMCID: PMC3623534.
- Sigman M. The relationship between intravasal sperm quality and patency rates after vasovasostomy. *J Urol.* 2004 Jan;171(1):307-9. PubMed PMID: 14665901.
- Silber SJ, Grotjan HE. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. *J Androl.* 2004 Nov-Dec;25(6):845-59. Review. PubMed PMID: 15477352.
- Smrkolj T, Virant-Klun I, Sinkovec J, Oblak C, Zorn B. Epididymovasostomy as the first-line treatment of obstructive azoospermia in young couples with normal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online.* 2010 May;20(5):594-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.01.015. Epub 2010 Feb 1. PubMed PMID: 20219429.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Peroperatief invriezen van zaad	NVU	2020	2025	5 jaar	NVU	Nieuwe literatuur die de zoekvraag beantwoordt

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Richtlijn Obstructieve Azoöspermie

Autorisatiefase januari 2020

Module 5 Follow-up na refertilisatie

Uitgangsvragen

Hoe dient de follow-up eruit te zien na refertilisatie van de man met obstructieve azoöspermie, van een paar met kinderwens?

Deze uitgangsvraag bestaat uit de volgende subvragen:

- 1) Wanneer en hoe vaak dient de spermakwaliteit te worden gecontroleerd na refertilisatie?
- 2) Bij welke spermakwaliteit en op welk moment dient er te worden doorverwezen voor geassisteerde voortplanting?
- 3) Hoe lang dient een paar waarvan de man normospermie of ten hoogste milde oligospermie heeft na refertilisatie spontaan zwanger worden te proberen voordat vervolgbehandeling geïndiceerd is?
- 4) Wanneer is postoperatief semen cryopreservatie geïndiceerd?

Inleiding

Momenteel bestaat er één consensus: drie maanden na het uitvoeren van de vasovasostomie of vaso-epididymostomie wordt een semenanalyse uitgevoerd. Daarna volgt, zowel bij een goed als bij een minder geslaagd resultaat, een tijdszone waarin de arts naar eigen inzicht en in overleg met het paar kan beslissen welke route te volgen. In deze module beveelt de werkgroep op basis van expert opinion aan, waar goede follow-up van de man na refertilisatie aan dient te voldoen.

Knelpunten zijn dat een standaard protocol niet bij alle paren tot eenzelfde uitkomst zal leiden en dat keuzes beïnvloed kunnen worden door de mogelijkheden die (in het ziekenhuis/de regio) voorhanden zijn.

Zoeken en selecteren

Er is geen literatuursearch verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de werkgroep van mening is dat deze uitgangsvraag zich niet goed laat vangen door een literatuursearch.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Conclusies

Niet van toepassing.

Overwegingen

Hoe dient de follow-up eruit te zien na refertilisatie van de man met obstructieve azoöspermie, van een paar met kinderwens?

Subvragen

1. Wanneer en hoe vaak dient de spermakwaliteit te worden gecontroleerd na refertilisatie?
2. Bij welke spermakwaliteit en op welk moment dient er te worden doorverwezen voor geassisteerde voortplanting?
3. Wanneer is postoperatief semen cryopreservatie geïndiceerd?
4. Hoe lang dient een paar waarvan de man normospermie of ten hoogste milde oligospermie heeft na refertilisatie spontaan zwanger worden te proberen voordat vervolgbehandeling geïndiceerd is?

1. Wanneer en hoe vaak dient de spermakwaliteit te worden gecontroleerd na refertilisatie?

Op basis van expert opinion beveelt de werkgroep aan 3 maanden na de refertilisatie semenanalyse volgens de WHO manual te verrichten. Zowel het volume van het ejaculaat, de concentratie van zaadcellen, de progressieve motiliteit als de interpretatie van de uitslag moeten besproken worden met de patient en zijn partner.

De informatie overdracht van dit postoperatieve uitkomst consult moet zowel gericht zijn op een uitspraak over de medisch technische uitkomst van de behandeling, als ook de te verwachten tijd tot natuurlijke zwangerschap of benodigde acties om tot een gezonde zwangerschap en gezond kind te komen.

2. Bij welke spermakwaliteit en op welk moment dient er te worden doorverwezen voor geassisteerde voortplanting?

De werkgroep beveelt aan om bij azoöspermie (ontbreken van zaadcellen in het ejaculaat) 3 maanden na een vasovasostomie de ingreep als onsuccesvol te beschouwen. Verwijs het paar naar de gynaecoloog voor het bespreken van geassisteerde voortplanting, al dan niet met peroperatief gecryopreserveerde zaadcellen. De werkgroep beveelt aan om tijdens de work-up door de gynaecoloog semenanalyse te herhalen, 6 weken tot 3 maanden na de voorlaatste analyse. De kans op terugkeer van zaadcellen na initiele azoöspermie na vasovasostomie is zeer laag, maar niet nul. Een tweede semenanalyse afspreken 6 maanden na bilaterale vasovasotomie, leidt meestal tot onnodige vertraging.

Na bilaterale vaso-epididymostomie, is op basis van expert opinion verbetering van de semenkwaliteit na initiele azoöspermie bij de eerste postoperatieve semenanalyse wel zeer gebruikelijk. De werkgroep beveelt aan om in dit geval semenanalyse 6 maanden postoperatief te herhalen.

De werkgroep beveelt dan ook aan om bij postoperatief persisteren van azoöspermie te bespreken dat de ingreep als niet succesvol moet worden beschouwd. Mogelijke behandelopties om tot een gezond zwangerschap en gezond te komen moeten tijdens dit consult besproken worden. De werkgroep beveelt aan, om in geval van persisterende postoperatieve azoöspermie te bespreken:

- re-vasovasostomie;
- vaso-epididymostomie;
- chirurgisch verkrijgen van zaadcellen door middel van PESA/MESA/TESE, waarna ICSI verwijzing voor MESA/TESE-ICSI indien intraopeatief zaadcellen gecryopreserveerd zijn (zie Module 4 "Peropeatief invriezen van zaadcellen"). Afhankelijk van de wensen van het paar, kan gekozen worden voor een re-vasovasostomie/vaso-epididymostomie of voor een ICSI behandeling met chirurgisch verkegen zaadcellen. Er moet rekening mee gehouden worden dat redo's (zeker bij snelle occlusie van de vasa) niet altijd leiden tot een andere uitkomst dan de primaire operatie.

Indien in de eerste postoperatieve semenanalyse sprake is van cryptozoöspermie (zaadcel concentratie $< 1 \times 10^6$ /ml) extreme oligozoöspermie (zaadcel concentratie $< 5 \times 10^6$ /ml) en/of ernstige asthenozoöspermie (progressieve motiliteit $< 20\%$) en/of een VCM 0 tot 3 doet de werkgroep de volgende aanbevelingen:

3. Wanneer is postoperatief semen cryopreservatie geïndiceerd?

Overweeg semen cryopreservatie van het ejaculaat als in de eerste postoperatieve semenanalyse sprake is van:

- cryptozoöspermie (zaadcel concentratie $< 1 \times 10^6$ /ml);

- extreme oligozoöpermie (zaadcel concentratie $< 5 \times 10^6$ /ml) en/of ernstige asthenozoöpermie (progressieve motiliteit $< 20\%$) en/of een VCM 0 tot 3.

Overweging is dat na de eerste semenanalyse het verdere verloop van de semenkwaliteit onvoorspelbaar blijft. Gemiddeld slibt bij 10% van de mannen het vas deferens opnieuw dicht. De werkgroep heeft de indruk dat dit risico groter is, wanneer de eerste postoperatieve semenanalyse sterk afwijkend is.

Na de eerste semenanalyse is het verloop afwachten het makkelijkst: er wordt geen extra procedure uitgevoerd, er zijn geen extra kosten. Grootste nadeel hiervan is dat als het vas opnieuw occludeert, er wél bijkomende procedures nodig zijn. Alternatief is het op voorhand veilig stellen van zoveel mogelijk opties, door het ejaculaat in te vriezen. Uiteraard alleen als patient en zijn partner geassisteerde voortplanting als alternatieve behandeling wensen.

Ga niet standaard over tot semencryopreservatie bij normospermie en/of een VCM > 10 . Het invriezen van zaadcellen uit het ejaculaat lijkt in deze gevallen niet bijdragend of kosten effectief. Anderzijds kan bij uitblijven van spontane conceptie en restenose overgegaan worden tot intra uteriene inseminatie met gecryopreserveerde zaadcellen. Ga het gesprek met patient en zijn partner alleen op verzoek van het paar aan. Overwegingen hierbij kunnen zijn dat er reserve zaadcellen zijn voor als het vas toch dichtslibt op termijn: een PESA, MESA of TESE kunnen worden vermeden. Het is een makkelijke procedure, niet belastend of invasief. Anderzijds blijkt het vaak een overbodige handeling en worden onnodig kosten gemaakt.

4. Hoe lang dient een paar waarvan de man normospermie of ten hoogste milde oligospermie heeft na refertilisatie spontaan zwanger worden te proberen voordat vervolgbehandeling geïndiceerd is?

Overweeg spontane conceptie af te wachten, gedurende 12 tot 24 maanden als in de eerste postoperatieve semenanalyse sprake is van:

- normospermie (volume $> 1.5\text{ml}$, zaadcel concentratie $> 15 \times 10^6$ /ml, progressieve motiliteit $> 32\%$) en/of
- een VCM > 10 en/of
- een VCM 3 tot 10.

Overwegingen hierbij zijn dat VCM geen voorspellende waarde heeft voor natuurlijke zwangerschap, in deze paren. De werkgroep heeft desondanks toch voor deze aanbeveling gekozen, om houvast te bieden aan behandelaren.

Een belangrijke overweging is dat partners van patienten met behandelde obstructieve azoöpermie niet vergelijkbaar zijn met vrouwen die onderdeel zijn van een paar met onbegrepen subfertiliteit. De potentie om spontaan zwanger te worden na blootstelling aan zaadcellen is bij de indicatiestelling voor de refertilisatie vastgesteld. In praktijk blijkt dat natuurlijke zwangerschappen bij deze paren ook optreden bij afwijkende semenanalyse (Mazjoub, 2017). Ook bij gevorderde leeftijd kan natuurlijke zwangerschap na refertilisatie optreden (Kapadia, 2018).

Herhaal semenanalyse 6, 12, 18 en 24 maanden postoperatief bij uitblijven van natuurlijke zwangerschap.

Overweeg verwijzing naar een gynaecoloog om geassisteerde voortplanting met zaadcellen uit het ejaculaat te bespreken wanneer natuurlijke zwangerschap uitblijft na 6 of meer maanden onbeschermd coitus bij een VCM 3 tot 10 na 12 of meer maanden onbeschermd coitus bij normospermie en/of een VCM >10.

De werkgroep constateert dat de tijd tot natuurlijke zwangerschap na refertilisatie plateau bereikt na 18 maanden (Valerie, 2018). De werkgroep beveelt aan in shared decision making met de patient en zijn partner te snel over gaan tot geassisteerde voortplanting af te wegen tegen verder oplopende leeftijd van de vrouw. Anderzijds, benadrukt de werkgroep dat literatuur die onderbouwt dat de kans op zwangerschap bij hogere leeftijd van de vrouw hoger is bij geassisteerde voortplanting ontbreekt.

Overige afwegingen

Bij het nemen van behandelbeslissingen kunnen de volgende zaken meewegen. Sommige paren wensen geen IVF-behandeling om welke reden dan ook. De leeftijd van de vrouw laat IVF-behandeling niet meer toe. Zie Module 1 "Wat te bespreken tijdens het eerste consult".

Gekozen beleid hangt ook af van aantal kinderen dat een paar hoopt te krijgen. Bij wens tot meerdere kinderen kan sneller gekozen worden voor postoperatieve cryopreservatie.

Er is geen bewijs dat snel of na 18 maanden over gaan tot geassisteerde voortplanting tot betere resultaten leidt. Bespreek altijd de voor en nadelen van elke behandelstrategie met het paar.

Aanbevelingen

Voer 3 maanden na de refertilisatie semenanalyse volgens de WHO manual uit:

- Bespreek de medisch technische uitkomst van de behandeling. Zaadcellen in de sperma betekent dat de behandeling geslaagd is. Azoöspermie betekent dat de behandeling naar verwachting niet geslaagd is.
- Bespreek de interpretatie van de uitslag van semenanalyse in het kader van de te verwachten tijd tot natuurlijke zwangerschap.
- Herhaal de semenanalyse 6 weken tot 3 maanden na de voorlaatste semenanalyse in geval van postoperatieve azoöspermie na bilaterale vasovasostomie.
- Herhaal de semenanalyse 6 maanden postoperatief na initiele postoperatieve azoöspermie na bilaterale vaso-epididymostomie

Bespreek bij persisterende postoperatieve azoöspermie de mogelijkheid van re-vasovasostomie/ vaso-epididymostomie/ chirurgisch verkrijgen van zaadcellen door middel van PESA/MESA/TESE, waarna ICSI verwijzing voor MESA/TESE-ICSI indien intraopeatief zaadcellen gecryopreserveerd zijn.

Herhaal in semenanalyse 6 maanden postoperatief, indien in de eerste postoperatieve semenanalyse sprake is van:

- cryptozoöspermie (zaadcel concentratie < 1 x 10⁶ /ml);
- extreme oligozoöspermie (zaadcel concentratie < 5 x 10⁶ /ml) en/of
- ernstige asthenozoöspermie (progressieve motiliteit < 20%) en/of
- een VCM 0 tot 3.

Bespreek met het paar dat de kans op natuurlijke zwangerschap sterk verlaagd maar niet nihil is.

Overweeg verwijzing naar de gynaecoloog voor bespreking van timing van geassisteerde voortplanting.

Beslis samen met het paar wat de behandelstrategie wordt.

Bespreek de mogelijkheid van cryopreservatie met patiënt en partner, en bied het eventueel aan indien in de eerste postoperatieve semenanalyse sprake is van:

- cryptozoöspermie (zaadcel concentratie < 1 x 10⁶ /ml);
- extreme oligozoöspermie (zaadcel concentratie < 5 x 10⁶ /ml) en/of
- ernstige asthenozoöspermie (progressieve motiliteit < 20%) en/of
- een VCM 0 tot 3.

Overweeg spontane conceptie af te wachten, gedurende 6 tot 18 maanden als in de eerste postoperatieve semenanalyse sprake is van:

- normospermie (volume > 1.5ml, zaadcel concentratie > 15 x 10⁶ /ml, progressieve motiliteit > 32 %) en/of
- een VCM > 10;
- een VCM 3 tot 10.

Herhaal semenanalyse 6, 12, 18 en 24 maanden postoperatief bij uitblijven van natuurlijke zwangerschap.

Overweeg verwijzing naar de gynaecoloog voor geassisteerde voortplanting met zaadcellen uit het ejaculaat wanneer natuurlijke zwangerschap uitblijft.

Na 6 maanden onbeschermd coitus bij een VCM 3 tot 10.

Na 12 maanden onbeschermd coitus bij normospermie en/of een VCM > 10.

Neem kennis van de tijd tot natuurlijke conceptie na refertilisatie tot 18 maanden postoperatief.

Literatuur

- Kapadia, A. A., Anthony, M., Acevedo, A. M., Fuchs, E. F., Hedges, J. C., & Ostrowski, K. A. (2018). Reconsidering vasectomy reversal over assisted reproduction in older couples. *Fertility and sterility*, 109(6), 1020-1024.
- Majzoub, A., Agarwal, A., Cho, C. L., & Esteves, S. C. (2017). Sperm DNA fragmentation testing: a cross sectional survey on current practices of fertility specialists. *Translational Andrology and Urology*, 6(Suppl 4), S710.
- Valerie, U., De Brucker, S., De Brucker, M., Vloeberghs, V., Drakopoulos, P., Santos-Ribeiro, S., & Tournaye, H. (2018). Pregnancy after vasectomy: surgical reversal or assisted reproduction?. *Human Reproduction*, 33(7), 1218-1227.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Follow-up na refertilisatie	NVU	2020	2025	Elke 5 jaar	NVU, Werkgroep Andrologie / 1 ^{ste} auteur of opvolger	Wijzigingen in literatuur of technieken semenpreservatie

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen
Richtlijn Obstructieve Azoöspermie
Autorisatiefase januari 2020

Module 6 Organisatie van Zorg

Uitgangsvraag

Hoe dient de zorg voor paren met een kinderwens, waarvan de man obstructieve azoöspermie heeft te worden georganiseerd?

Inleiding

De richtlijnmodules 1 tot en met 5 voorzien in een duidelijke beslisboom voor zorgverleners die worden geconfronteerd met de hulpvraag kinderwens bij obstructieve azoöspermie. Zowel urologen, urologen-andrologen, gynaecologen, gynaecologen gespecialiseerd in voorplantingsgeneeskunde en fertiliteits-artsen als patiënten en hun partners hebben belang bij shared decision-making en optimale uitkomst van zorg, met beperking van potentiële complicaties en onnodige kosten.

De patiënten, zowel de man als zijn vrouwelijke partner, zijn belanghebbenden bij tijdige en doelgerichte custom-made behandeling. Kernwaarden voor de patient en zijn partner zijn het voorkomen van vertraging, leveren van technisch hoogstaande zorg en schetsen van realistische verwachtingen om het doel van de behandeling van obstructieve azoöspermie te bereiken: een gezond kind.

De ziekenhuisinstellingen, de zorgverzekeraars en de Nederlandse Zorg Autoriteit hebben belang bij het voorkomen van onnuttige onderzoeken en/of ingrepen en kostendekkende tarieven voor de geleverde zorg.

Hieronder volgt een weergave van wat de werkgroep belangrijk vindt in de organisatie van zorg rondom het paar met kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie heeft. Om de aanbevelingen te bewerkstelligen is in de optimale setting directe samenwerking tussen de vruchtbaarheidsspecialisten gynaecoloog en uroloog(-androloog) een vereiste. Idealiter zijn alle behandelmogelijkheden in 1 centrum beschikbaar. Aangezien de organisatie van zorg in Nederland nog niet in alle regio's op deze manier georganiseerd is, doet de werkgroep aanbevelingen voor zowel de minimale inrichting van zorg alsook de optimale situatie.

Het eerste consult

Minimale inrichting van zorg

Anamnese van zowel man als vrouw. De zorgverlener die de intake doet kan risicofactoren voor verminderde fertiliteit en sociale en morele contra indicaties voor het paar uitvragen. De werkgroep gaat er wel van uit, dat de specialist die de zorg voor obstructieve azoöspermie aanbiedt, ervaren en bekwaam is om zowel fertiliteits factoren als eventuele morele contra-indicaties bij het tot stand brengen van een zwangerschap uit te vragen bij beide partners.

Er is een MDO voor de uroloog en gynaecoloog waarin paren met een kinderwens en obstructieve azoöspermie kunnen worden besproken. Indien bijzonderheden worden geconstateerd dient het paar besproken worden in een MDO waar de verdere route besloten wordt, of direct doorwezen te worden naar een centrum waar alle voortplantingstechnieken beschikbaar zijn. Zie tabel 1.3, module 1 "Wat te bespreken bij het eerste consult".

Optimale inrichting van zorg

Het paar wordt zowel gezien door een uroloog-androloog en als door een in voortplantingsgeneeskunde gespecialiseerde gynaecoloog.

Technische aspecten van de behandeling

Minimale inrichting van zorg

- Beschikken over een operatie microscoop.
- Ervaring en bekwaamheid om microchirurgische vasovasostomie uit te voeren.
- Peroperatieve beoordeling van vloeistof uit het vas deferens.
- Mogelijkheid tot semenanalyse volgens WHO criteria ten behoeve van beoordelen effectiviteit van de refertilisatie.
- Mogelijkheid tot verwijzing naar een klinisch geneticus voor counselling en diagnostiek bij vermoeden van obstructieve azoospermie obv CBAVD

Optimale inrichting van zorg

- Ervaring en bekwaamheid om vaso-epididymostomie uit te voeren.
- Peroperatieve microscopische beoordeling van vloeistof uit het vas deferens en epididymis.
- Mogelijkheid tot peroperatief cryopreservatie van zaadcellen.
- Peroperatief MESA/TESE.
- PESA/MESA/TESE-ICSI.
- Klinisch geneticus, CFTR gen mutatie analyse in het centrum beschikbaar

Follow up na refertilisatie

Minimale inrichting van zorg

- Beschikbaarheid van een MDO.
- Op indicatie counseling en behandeling van het paar door zowel uroloog als gynaecoloog over eventuele vervolgbehandeling.
- Mogelijkheid tot semenanalyse volgens WHO criteria tijdens de follow-up.
- Mogelijkheid tot postoperatief cryopreservatie van zaadcellen.

Optimale inrichting van zorg

Counseling en behandeling van het paar door zowel uroloog-androloog als gynaecoloog over zowel primaire als eventuele vervolgbehandeling.

Mogelijkheid tot alle behandelopties bij een eventuele azoöspermie na refertilisatie: re-vasovasostomie, vaso-epididymostomie, chirurgisch verkrijgen van zaadcellen door middel van PESA/MESA/TESE met aansluitend ICSI, ICSI met intraoperatief tijdens de vorige hersteloperatie middels MESA/TESE verkregen gecryopreserveerde zaadcellen

Implementatieplan

Praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen

Om de minimale situatie te bereiken, is organisatie van een MDO en regionale samenwerkingsverbanden tussen ziekenhuizen en centra waar alle beschikbare behandelopties beschikbaar zijn vereist.

De werkgroep stelt vast dat de verschuiving van aparte verantwoordelijkheid van de uroloog en gynaecoloog naar gezamenlijke verantwoordelijkheid om de counselling van paren waarvan de man een obstructieve azoöspermie heeft, goed te organiseren is. Aangezien niet alle paren belangstelling zullen hebben voor alle behandelopties, inclusief geassisteerde voortplanting, blijft monodisciplinaire behandeling door de uroloog optioneel, mits voldaan

wordt aan counselling over geassisteerde voortplanting en de patient informed consent geeft voor het afzien van de mogelijkheid van per- en postoperatieve cryopreservatie.

De werkgroep identificeert geen belemmerende factoren om de aanbevelingen uit de richtlijn modules 1 tot en met 5 en de organisatie van zorg te implementeren in de praktijk.

De werkgroep beveelt lidmaatschap van de SIG Andrologie en participatie in kwaliteitsmonitoring overleg aan, om de regionale en nationale samenwerking in de voortplantingsgeneeskunde te bevorderen.

In de optimale situatie is de zorg voor paren met kinderwens van wie de man obstructieve azoöspermie heeft gecentraliseerd. In gespecialiseerde centra is nauwe samenwerking tussen gynaecologen en urologen-andrologen en zijn alle behandelopties ter plaatste. Academische centralisatie is hierin geen vereiste, mits bundeling van expertise en specifieke kwaliteitsindicatoren en gecertificeerde faciliteiten zoals IVF-laboratoria en cryopreservatie banken voor zaadcellen, eicellen en embryo's beschikbaar zijn. In Nederland is TESE en TESE-ICSI gecentraliseerd in 6 centra; UMC Groningen, Radboudumc, Amsterdam UMC, UMC Utrecht, ETZ Tilburg en het Erasmus MC Rotterdam. Zowel urologen, klinisch embryologen als gynaecologen uit deze centra zijn lid van de SIG Andrologie. Alle centra nemen reeds deel aan hetjaarlijks kwaliteitsmonitorings overleg.

De werkgroep identificeert beschikbare operatietijd als belemmerende factor die opgeheven moeten worden om centralisatie praktisch uitvoerbaar te maken. Daarnaast onderkent de werkgroep dat bekwaamheid in de vaso-epididymostomie niet in alle centra op niveau is.

Opleiding, certificering

De uroloog die paren van wie de man obstructieve azoöspermie heeft behandeld, moet verantwoordelijkheid nemen voor zijn of haar expertise.

De behandeling van kinderwens is het werkterrein van een in voortplanting gespecialiseerde uroloog: de uroloog-androloog. De subspecialisatie andrologie omvat zowel "reproductive urology" als "sexual medicine". De urologie opleiding voorziet in andrologie differentiatie stages, die per opleidingsregio op inhoud en zwaartepunt verschillen, gekoppeld aan de lokale interesse en beschikbare kennis. Op termijn zal certificering door de NVU van de differentiatie Andrologie geborgd moeten worden. De in voortplanting geïnteresseerde uroloog kan zich bekwamen door de aantekening "klinisch androloog" te behalen na opleiding in een door de European Academy of Andrology (EAA) geaccrediteerd opleidingscentrum en een succesvol afgelegd internationaal examen (<http://www.andrologyacademy.net>).

In de huidige organisatie van zorg is nog geen andrologie certificering voor urologen beschikbaar. In de toekomst is dit wel wenselijk.

Urologen, urologen in opleiding met interesse in de Andrologie, uroloog-andrologen, gynaecologen, gynaecologen gespecialiseerd in voortplantingsgeneeskunde en gynaecologen in opleiding met interesse in voortplantingsgeneeskunde wordt geadviseerd aansluiting te vinden bij nationale en internationale organisaties om zich te bekwamen in het subspecialisme andrologie en de zorg uit te dragen en te verbeteren. Bijvoorbeeld de multidisciplinaire SIG Andrologie, de monodisciplinaire werkgroep Andrologie (NVU), European Academy of Andrology (EAA), European Association of Urology Section of Andrology (ESAU), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).

Uiteraard is het van belang dat een in refertilisatie geïnteresseerde uroloog een gedegen en gecertificeerde microchirurgische training met succes heeft afgerond.

Ketenzorg

In het huidige zorglandschap is er ruimte voor verbetering in de afstemming van zowel zorgverlening als verwijzing binnen de zorgketen. Wanneer de hedendaagse voortplantingsgeneeskunde, gynaecologie en urologie de aanbevelingen van module 1 tot en met 5 adapteert, zal verwijzing van de huisarts naar multidisciplinaire behandelteams voor obstructieve azoöspermie verbeterd worden.

Kostenaspecten

De aanbevolen zorg, refertilisatie, wordt slechts door enkele zorgverzekeraars in het aanvullende verzekeringspakket vergoed. Aangezien geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen wel in het basispakket is opgenomen, ontstaat een pervers motief voor de patient om te kiezen voor deze behandeling terwijl hier voor het paar meer risico's en voor de gemeenschap hogere kosten aan verbonden zijn.

Kostenbesparing en benutting van de optimale behandelingsstrategie van obstructieve azoöspermie worden gedwarsboemd door de huidige kaders van verzekering van zorg. De werkgroep pleit voor opnemen van vergoeding van de refertilisatie in het basispakket, om de kwaliteit van zorg en kostenbesparing te bevorderen.

Gegevensverwerking

Dossiers worden bijgehouden door deelspecialisten die samenwerken in de zorg voor paren met kinderwens van wie de man obstructieve azoöspermie heeft. Een belemmerende factor is, dat dossiers van patienten door gynaecologen en fertiliteits artsen worden bijgehouden in het Landelijk Specialistisch Fertiliteits Dossier (LSFD), terwijl urologen veelal uitsluitend gebruik maken van het lokaal beschikbare Elektronisch Patientendossier. Er is geen consensus over ofwel uitsluitend werken met 1 dossier of het inlezen van benodigde informatie zodat de beide dossiers naast elkaar kunnen bestaan. Deze belemmerende factor voor optimale organisatie van zorg wordt geïdentificeerd, maar de oplossing valt buiten de scope van de huidige richtlijnmodules.

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld. Wel beveelt de werkgroep aan om per centrum gegevens bij te houden over de type refertilisaties, medisch technische uitkomst van de ingreep, postoperatieve azoöspermie, restenose, uitkomst van sperm retrieval rate bij PESA/MESA/TESE gestratificeerd naar de oorzaak van obstructieve azoöspermie, doorgaande zwangerschap en levend geboren kinderen spontaan (na refertilisatie) en na PESA/MESA/TESE-ICSI.

Aanbevelingen

De hulpverlener moet voldoende inzicht hebben in zowel het refertilisatie traject alsook het ICSI-traject.

De hulpverlener dient de patienten van de negatieve consequenties van leefstijlfactoren voor de behandeluitkomst te counsellieren.

De hulpverlener moet aandacht hebben voor mogelijke oorzaken van de obstructieve azoöspermie anders dan een vasectomie.

Streef naar een gezamenlijk consult van een uroloog en een in voortplantingsgeneeskunde gespecialiseerde gynaecoloog en daarnaast een Multidisciplinair Overleg voor een paar waarvan de man obstructieve azoöspermie heeft en een kinderwens.

Counsel het paar over de behandelmogelijkheden: refertilisatie en/of ICSI met chirurgisch verkregen zaad.

Beslis samen met het paar wat de behandelstrategie wordt.

Breng minimaal de punten uit Module 1 “Wat te bespreken tijdens het eerste consult” voor BEIDE partners in kaart.

Voor de gynaecoloog:

Verwijs naar een uroloog indien er risicofactoren zijn voor spontane conceptie in de anamnese van de man.

Voor de uroloog:

Verwijs naar een gynaecoloog indien er zijn risicofactoren zijn voor spontane conceptie in de anamnese van de vrouw of indien chirurgisch verkrijgen van zaadcellen + ICSI wordt overwogen.

Besprek de uitkomst van consulten in een Multidisciplinair Overleg voortplanting/fertiliteit.

Counsel het paar over de behandelmogelijkheden: refertilisatie en/of ICSI met chirurgisch verkregen zaad.

Beslis samen met het paar wat de behandelstrategie wordt.

De uroloog beschikt altijd (ten minste over) over:

- Een operatie microscoop.
- Ervaring en bekwaamheid om microchirurgische vasovasostomie uit te voeren.
- De kennis om peroperatief vloeistof uit het vas deferens te beoordelen, alvorens over te gaan tot vasovasostomie.
- De kennis CBAVD te diagnosticeren en patient en partner te verwijzen naar een centrum waar genetische diagnostiek van CFTR gen mutatie dragerschap en counsellig door een klinisch geneticus beschikbaar is
- De kennis en mogelijkheid postoperatief semenanalyse uit te voeren volgens WHO criteria ten behoeve van beoordelen effectiviteit van de refertilisatie.

De uroloog heeft in de optimale setting ervaring en is bekwaam om een vaso-epididymostomie uit te voeren.

De uroloog voert in de optimale setting peroperatieve microscopische beoordeling van vloeistof uit het vas deferens en epididymis.

De instelling beschikt in optimale setting over de mogelijkheid tot peroperatief cryopreservatie van zaadcellen, peroperatief MESA/TESE, PESA/MESA/TESE en uitvoeren van PESA/MESA/TESE-ICSI.

De instelling beschikt ten minste over de volgende mogelijkheden:

- Multidisciplinair Overleg voortplanting/fertiliteit om de indicaties en uitkomsten van de refertilisaties te bespreken.
- De mogelijkheid postoperatief semenanalyse uit te voeren volgens WHO criteria gedurende follow-up.
- Beschikt minimaal over de mogelijkheid tot (verwijzing) voor postoperatieve semencryopreservatie bij oligospermie.

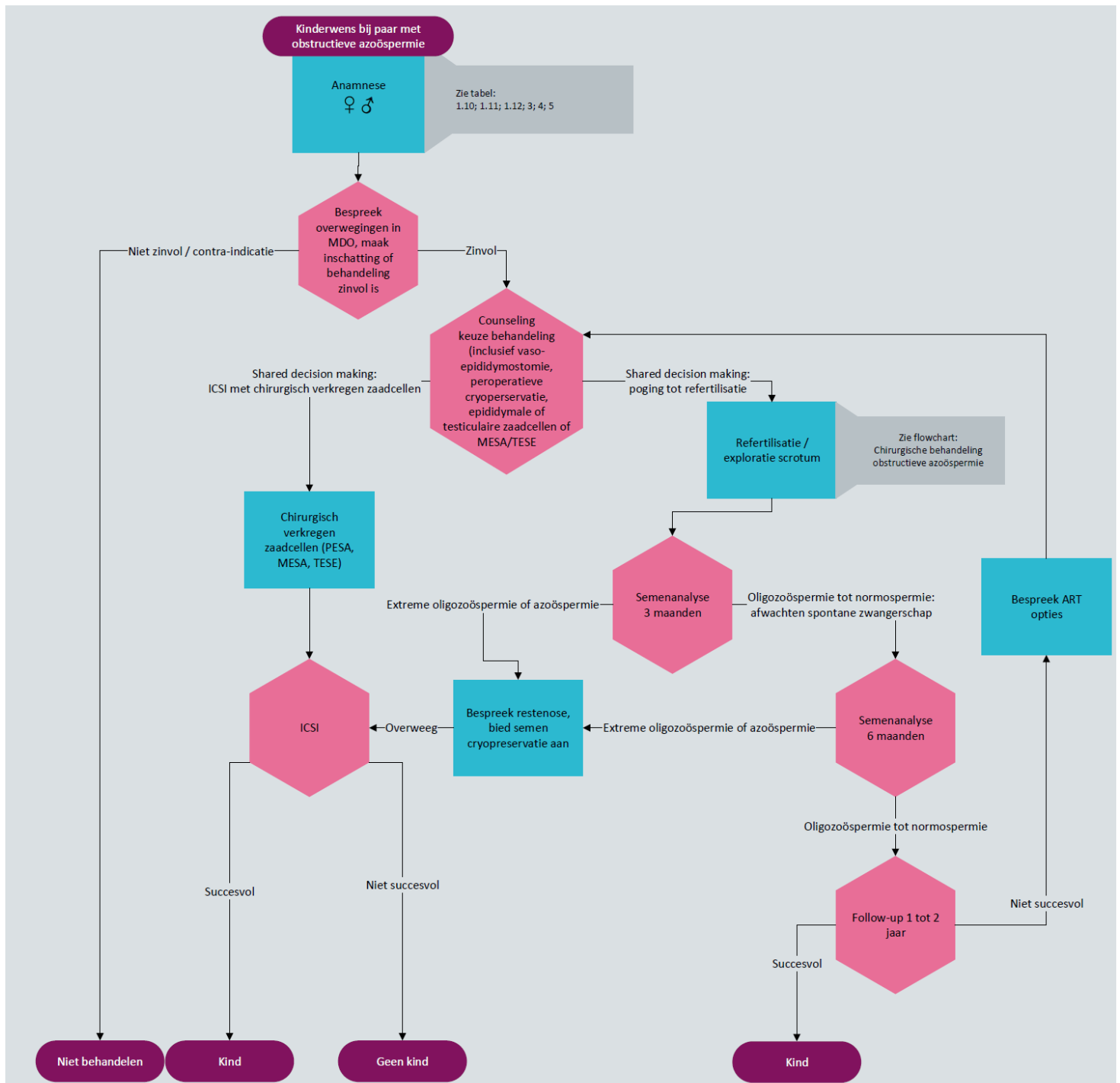
Streef naar een gezamenlijk consult van een uroloog en een in voortplantingsgeneeskunde gespecialiseerde gynaecoloog en daarnaast een Multidisciplinair Overleg over eventuele vervolgbehandeling als refertilisatie technisch onsuccesvol is.

Beslis samen met het paar wat de behandelstrategie wordt.

De uroloog heeft in de optimale setting ervaring en is bekwaamheid om alle behandelopties bij een eventuele azoöspermie na refertilisatie uit te voeren: re-vasovasostomie, vaso-epididymostomie, chirurgisch verkrijgen van zaadcellen door middel van PESA/MESA/TESE.

De instelling beschikt in optimale setting over de mogelijkheid tot uitvoeren van PESA/MESA/TESE-ICSI.

Stroomschema's Obstructieve Azoöspermie

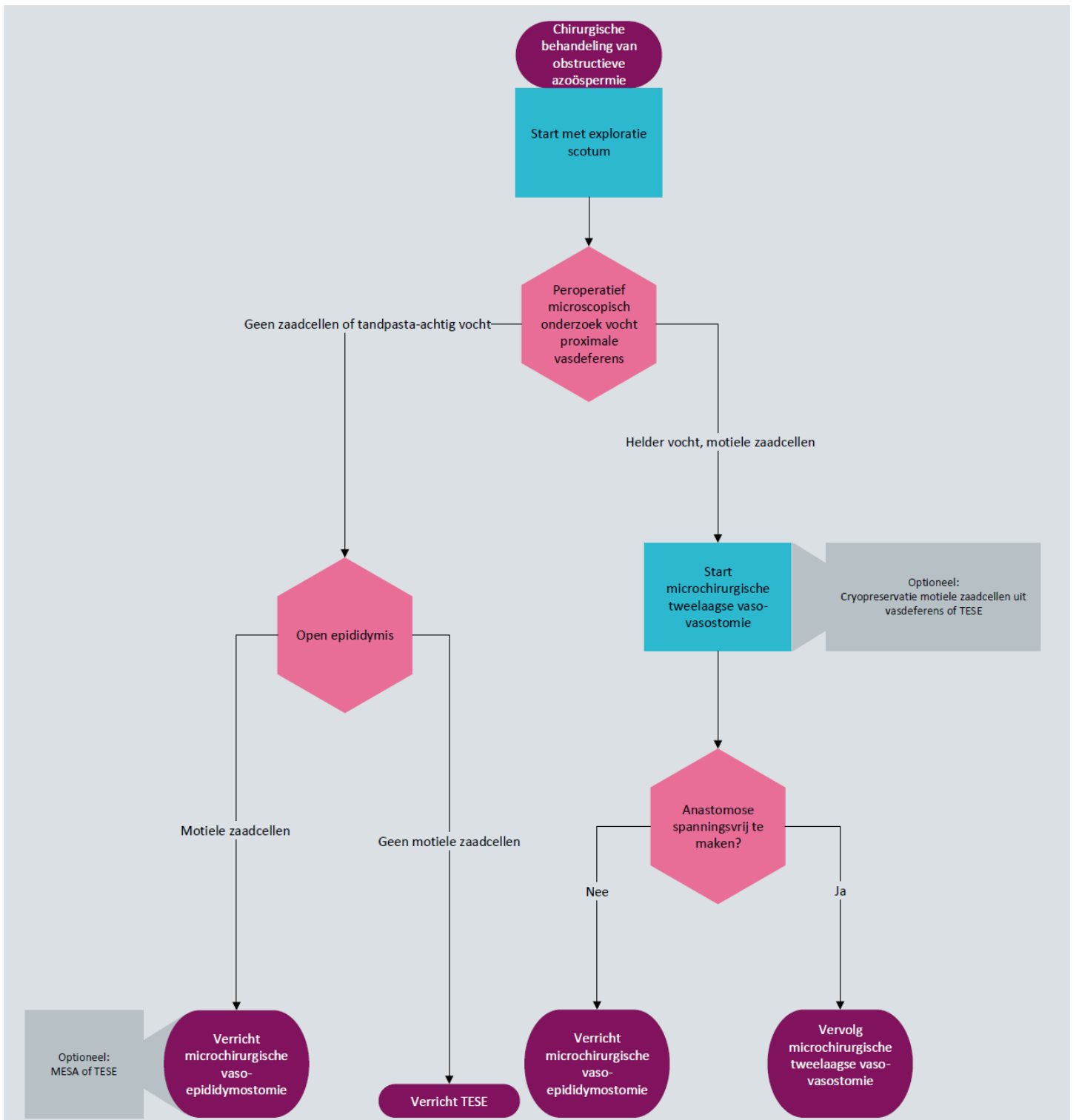


NB1: Dit stroomschema hoort bij de module 'Wat te bespreken bij het eerste consult' van richtlijn 'Obstructieve azoöspermie'. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.
NB2: Betrek de patiënt bij de besluitvorming.



Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

© 2020 Versie 1 (28-01-2020)



Kennislacunes

Wat te bespreken bij het eerste consult

Wat is de kans op een natuurlijke zwangerschap, kunstmatig bereikte zwangerschap of een gezond kind na refertilisatie bij een paar met onvervulde kinderwens waarbij de man obstructieve azoöspermie heeft?

Wat zijn prognostische factoren voor de kans op natuurlijke zwangerschap, kunstmatig bereikte zwangerschap of een gezond kind bij een paar met onvervulde kinderwens waarbij de man obstructieve azoöspermie heeft?

ICSI of refertilisatie

Met welke techniek (refertilisatie of PESA/MESA/TESE-ICSI) is de kans op het krijgen van een gezond kind het grootst bij een paar met een kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie heeft?

Operatietechniek refertilisatie

Welke operatietechniek, dat wil zeggen macroscopisch (opereren met blote oog), met loepbril of microscopisch, dient te worden toegepast voor de refertilisatie van een man met obstructieve azoöspermie met betrekking tot de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters, restenose, ernstige oligospermie en azoöspermie?

Welke operatietechniek, dat wil zeggen 3-laags hechtingen, 2-laags hechtingen of met stent, dient te worden toegepast voor de refertilisatie van een man met obstructieve azoöspermie met betrekking tot de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters, restenose, ernstige oligospermie en azoöspermie?

Welke operatietechniek, dat wil zeggen robot-geassisteerde of microscopisch, dient te worden toegepast voor de refertilisatie van een man met obstructieve azoöspermie met betrekking tot de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters, restenose, ernstige oligospermie en azoöspermie?

De werkgroep beschouwt kennislacunes 1 en 2 een gepasseerd station in wetenschappelijk onderzoek. De huidige inzichten en overtuigingen van zowel nationale als internationale experts maken gerandomiseerde studies tussen microchirurgische refertilisatie en “blote oog” of loepbril geassisteerde technieken medisch ethisch niet toelaatbaar.

Gezien de huidige hoge kosten en beperkte beschikbaarheid van operatierobots in Nederland acht de werkgroep een non-inferiority studie naar robotgeassisteerde versus microchirurgische refertilisatie vooralsnog niet klinisch relevant.

Vasovasostomie versus vaso-epididymostomie

Wanneer is een vaso-epididymostomie geïndiceerd?

Wat is de toegevoegde waarde van het onderzoeken van vloeistof uit het vas deferens gedurende de refertilisatie op de uitkomst?

Wat is de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters en geboorte van een levend kind bij vasovasostomie of vaso-epididymostomie op basis van intra-operatief semenonderzoek vergeleken met vasovasostomie zonder intra-operatief semenonderzoek bij mannen met obstructieve azoöspermie?

Peroperatief invriezen van zaadcellen

Wat is de kans op restenose, na refertilisatie bij een man met obstructieve azoöspermie?

Welke factoren zijn gerelateerd aan de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters, bij de man met obstructieve azoöspermie?

Is de kans op een gezonde zwangerschap en een gezond kind hoger en kosteneffectiviteit beter wanneer intraoperatieve MESA/TESE simultaan aan refertilisatie wordt aangeboden?

Follow-up na refertilisatie

Wat is de optimale follow up van patiënten met obstructieve azoöspermie die een refertilisatie ondergingen en hun partners?

Patiëntinformatie

Afgesloten zaadleiters en kinderwens.

U bent in het verleden gesteriliseerd of uw zaadleiters zijn op een andere manier niet doorgankelijk. U en uw vrouw hebben een kinderwens. In dit geval zijn er twee mogelijkheden om een zwangerschap te bereiken:

- Hersteloperatie van de zaadleiters
- Een ICSI-behandeling* in combinatie met MESA*/PESA* of TESE*

*deze afkortingen worden verderop in de tekst verklaard

Hersteloperatie (refertilisatie)

De uroloog(-androloog) herstelt de zaadleiters door deze met behulp van een operatiemicroscoop weer aan elkaar te hechten (vasovasostomie), of door de zaadleider op de bijbal te hechten (vaso-epididymostomie). Voor de ingreep gaat u onder narcose, of krijgt u een ruggenprik.

Controle

Na de ingreep komt u een aantal keren terug om sperma in te leveren zodat gecontroleerd kan worden of er weer zaadcellen aanwezig zijn. Er is een kans dat dit eerst wel zo is en later niet meer, of andersom. U probeert in de tussentijd een zwangerschap tot stand te brengen.

Geslaagd

De zaadleiters zijn hersteld en er worden voldoende zaadcellen gevonden in het sperma. U kunt zonder hulp van het ziekenhuis één of meerdere zwangerschappen bereiken. Of het lukt om een zwangerschap te bereiken ligt ook aan andere factoren. De leeftijd van de vrouw bijvoorbeeld speelt een belangrijke rol in de kans op succes.

Niet geslaagd

Soms lukt het niet om de zaadleiters weer te herstellen. De kans dat de operatie niet lukt, is groter wanneer uw sterilisatie langer geleden is. Als tijdens de operatie al blijkt dat herstel niet lukt, bekijkt de uroloog(-androloog) of er wel zaadcellen in de bijbal of testikel zijn. Deze zaadcellen kunnen worden ingevroren. Met de ingevroren zaadcellen kan later een ICSI-behandeling gedaan worden.

Als na de hersteloperatie de kwaliteit van het zaad matig is, kan het team dat u behandelt voorstellen te starten met inseminaties, IVF of ICSI met zaadcellen uit het sperma.

Als de kwaliteit van het zaad terugloopt in het eerste jaar, kan er alsnog zaad uit het sperma worden ingevroren voor een ICSI-behandeling.

Als er na de ingreep toch geen zaadcellen (meer) aanwezig zijn in het sperma stelt de uroloog soms nogmaals een hersteloperatie voor of kunt u alsnog kiezen voor een MESA/PESA/TESE-ICSI behandeling.

Risico's

Elke operatie kan complicaties geven zoals een nabloeding, infectie en wondgenezingsstoornis. Bij een hersteloperatie is de kans hierop groter dan bij een MESA, PESA of TESE.

De eerste 2 weken na een hersteloperatie mag niet zwaar tillen, fietsen of sporten. De meeste mannen zijn 6 weken na de hersteloperatie volledig hersteld. De herstelperiode is bij een hersteloperatie langer dan na een MESA, PESA of TESE. De herstelperiode is ook langer, als er een complicatie optreedt.

Vergoeding

Een refertilisatie wordt niet vanuit de basisverzekering vergoed. Bent u aanvullend verzekerd? Dan kunt u het beste bij uw eigen zorgverzekeraar informeren of er een vergoeding is vanuit de aanvullende polis.

ICSI-behandeling in combinatie met MESA/PESA of TESE

In plaats van een hersteloperatie kunnen zaadcellen direct uit de bijbal (epididymis) worden geoogst. Als dit door de huid met een dunne holle naald als punctie uit de bijbal gebeurt spreken we van een PESA (Percutane Epididymale Sperma Aspiratie). Gebeurt dit met een microchirurgische operatie dan spreken wij van MESA (Microchirurgische Epididymale Sperma Aspiratie). Als deze procedures geen of onvoldoende beweeglijke zaadcellen opleveren, kan een biopsie uit de teelbal worden genomen. Dit heet een TESE (Testiculaire Sperma Extractie). Met deze zaadcellen uit de bijbal of teelbal kan alleen een zwangerschap ontstaan met behulp van een ICSI-behandeling (intra cytoplasmatische sperma injectie).

ICSI-behandeling

ICSI is een vorm van IVF (in vitro fertilisatie) waarbij in het fertiliteitslaboratorium één zaadcel van de man in één eicel van de vrouw wordt geprikt om een bevruchting tot stand te brengen. De vrouw moet hiervoor een intensieve en niet ongevaarlijke behandeling ondergaan. Met hormooninjecties worden meerdere eicellen tot rijping gebracht. Met een holle naald worden deze eicellen uit haar lichaam gehaald (punctie).

Bij een succesvolle bevruchting gaat de eicel zich delen en ontstaat een embryo. Deze worden enkele dagen in het laboratorium opgekweekt. Na drie tot vijf dagen wordt een embryo in de baarmoeder geplaatst. Daarna kunt u alleen nog afwachten of het embryo zich gaat innestelen en een zwangerschap ontstaat.

Kans op succes bij ICSI

Er kunnen meerdere ICSI-behandelingen nodig zijn om een zwangerschap te bereiken. De kans op een zwangerschap verschilt per paar en ligt rond 25-35% per poging. Soms is het nodig de PESA/MESA/TESE te herhalen voor een volgende ICSI poging.

Het lukt niet altijd om met ICSI-behandelingen de kindervens te vervullen. Veel andere factoren zijn van invloed. De leeftijd van de vrouw speelt een belangrijke rol in de kans op succes.

Risico's

- Bij ICSI bestaat bij 2 van 100 vrouwen de kans op overstimulatie van de eierstokken. Overstimulatie is de veelgebruikte term voor Ovarieel Hyperstimulatie Syndroom (kort: OHSS). De hormonen die de vrouw krijgt, zijn bedoeld om meerdere eicellen tegelijk te laten rijpen. Elke vrouw reageert anders op hormonen. Vooral als er veel eiblaasjes groeien en de hormoonwaarden in het bloed erg hoog wordt, neemt het risico toe. Doordat de eierstokken abnormaal vergroten, kan de bloedvatwand tijdelijk worden beschadigd. Vocht uit de bloedvaten lekt weg in de buikholte en het bloed dikt in.
 - Er is een kleine kans op een bloeding of een infectie na de punctie. Dit komt bij 1 van de 100 vrouwen voor.

- Bij een spontane zwangerschap krijgen gemiddeld 10 - 15 van de 100 vrouwen een miskraam. De kans op een miskraam is na ICSI hoger dan bij spontane zwangerschappen. Tussen 15 en 25 van de 100 vrouwen krijgen een miskraam na ICSI. Voor een deel is dit te verklaren doordat u bij ICSI vroeger weet dat er sprake is van een zwangerschap.

Bovenstaande zijn de gemiddelde kansen voor alle vrouwen. De leeftijd van de vrouw is van invloed op de kans op een miskraam. Dat komt door de toename van het aantal chromosoomafwijkingen in de oudere eicellen.

Kans op miskramen in verschillende leeftijdsgroepen:

- tussen 20 en 24 jaar: circa 9 van de 100;
- 35 jaar: 20 van de 100;
- 42 jaar: meer dan 50 van de 100;
- 45 jaar: tot 75 van de 100.

Vergoeding

Vanuit de basisverzekering worden maximaal 3 ICSI-behandelingen vergoed via de verzekering van de vrouw. Informeer bij uw eigen zorgverzekeraar of de PESA/MESA/TESE vergoed wordt. Houd er rekening mee dat de behandeling bij beide partners meetelt voor het eigen risico.

Behandeling	Slagingskans	Voordelen	Nadelen	Mogelijke bijwerkingen	Belemmerende factoren
Refertilisatie	0 – 89%	<ul style="list-style-type: none"> Kans op (meerdere) spontane zwangerschappen. Soms kan er zaad worden ingevroren tijdens/na de ingreep, zodat bij mislukken ICSI zonder aanvullende ingreep of PESA-MESA-TESE nodig is 	<ul style="list-style-type: none"> De ingreep gebeurt onder narcose of ruggenprik . Ingreep kan mislukken De tijd tot zwangerschap na de operatie kan oplopen tot 1,5-2 jaar 	<ul style="list-style-type: none"> Kans op een bloeding, infectie of wondgenezingproblemen Na een geslaagde operatie kan de kwaliteit van zaad slecht zijn of kunnen de zaadleiters spontaan weer dicht gaan zitten 	<ul style="list-style-type: none"> Hoe langer de sterilisatie geleden is, hoe lager de kans op normale zaadkwaliteit na de operatie. Als de vrouw verminderd vruchtbaar is, kan de kans op spontane zwangerschap laag zijn. Bij een leeftijd van de vrouw hoger dan 38 jaar is de kans op een zwangerschap lager.
Behandeling	Slagingskans	Voordelen	Nadelen	Mogelijke bijwerkingen	Belemmerende factoren
MESA/PESA/TESE-ICSI behandeling	0-25 tot 35% per poging	<ul style="list-style-type: none"> Mogelijk sneller te starten met poging zwanger te raken. 	De vrouw wordt behandeld door gynaecoloog of fertiiteitsarts. Tijdens ICSI-behandeling krijgt ze hormonen en een eicelpunctie(s).	Overstimulatie va de eierstokken. De eicelpunctie kan pijnlijk zijn. Kleine kans op een bloeding of infectie.	Bij een leeftijd van de vrouw hoger dan 38 jaar is de kans op een zwangerschap lager
			Meerdere pogingen kunnen nodig zijn; alle behandelingen kunnen mislukken.	Kleine kans op een bloeding of infectie bij de man	

			Voor elke zwangerschap opnieuw de ICSI behandeling(en) starten	Verhoogde kans op miskramen.	
--	--	--	--	------------------------------	--

Bijlagen bij Richtlijn Obstructieve Azoöspermie

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Urologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Vereniging voor Klinische Embryologie

Patientenvereniging Freya

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN OBSTRUCTIEVE AZOÖSPERMIE

© 2020

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT

030 282 32 18

nvu@xs4all.nl

www.nvu.nl

Alle rechten voorbehouden:

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Bijlagen bij Module 1 Wat te bespreken bij het eerste consult.....	4
Bijlagen bij Module 2 ICSI of refertilisatie	31
Bijlagen bij Module 3a Operatietechniek refertilisatie	42
Bijlagen bij Module 3b Operatietechniek: vasovasostomie versus vaso-epididymostomie	62
Bijlagen bij Module 4 Peroperatief invriezen van zaadcellen	66
Bijlagen bij Module 5 Follow-up na refertilisatie	80
Bijlage Enquête NVU	84
Bijlage Schriftelijke knelpuntanalyse	88

Bijlagen bij Module 1 Wat te bespreken bij het eerste consult

Kennislacunes

Wat is de kans op een natuurlijke zwangerschap, kunstmatig bereikte zwangerschap of een gezond kind na refertilisatie bij een paar met onvervulde kinderwens waarbij de man obstructieve azoöspermie heeft?

Wat zijn prognostische factoren voor de kans op natuurlijke zwangerschap, kunstmatig bereikte zwangerschap of een gezond kind bij een paar met onvervulde kinderwens waarbij de man obstructieve azoöspermie heeft?

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
<p>Inventariseer mogelijke factoren door onderstaande vragen met het paar door te nemen:</p> <p><u>Vragen aan de vrouw (zie voor uitgewerkte vragen en antwoord lijst tabel 3):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wat is uw leeftijd • Is uw cyclus regelmatig (25 tot 35 dagen)? • Is er bij u sprake geweest van een eerdere zwangerschap? Zo ja, was de conceptie spontaan en vlot? • Wat is de leeftijd en gezondheid van kinderen? • Heeft u een medische gynaecologische geschiedenis? 	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis en ervaring met het afnemen van de anamnese bij beide partners	Disseminatie richtlijn	NVU NVOG	Nvt

<ul style="list-style-type: none"> • Heeft u eerder ingrepen en of PID en of SOA in de buik gehad? • Heeft u last van dysmenorroe? • -Zijn er contra-indicaties spontane conceptie? • Zijn er factoren die de kans op natuurlijke zwangerschap verlagen? <ul style="list-style-type: none"> ○ Intoxicaties: roken, alcohol, drugs. ○ Body mass index > 32. • Factoren uit medische voorgeschiedenis <ul style="list-style-type: none"> ○ Intoxicaties: roken, alcohol, drugs? ○ Familienaam, aangeboren afwijkingen. • Heeft u uit principiële/emotioneel of religieuze overtuiging bezwaar tegen geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen? • Zijn er indicaties voor - ICSI (indien PGD een vereiste is)? <p><u>Vragen aan de man</u> (zie voor</p>							
--	--	--	--	--	--	--	--

<p><u>uitgewerkte vraag en antwoord lijst tabel 4):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wanneer is uw vasectomie uitgevoerd? • Is het herstel vlot gegaan? • Heeft u kinderen van voor de sterilisatie? • Was de conceptie van deze kinderen spontaan en vlot? • Heeft u eerder een vruchtbaarheid sbehandeling gehad? • Heeft u een medische andrologische geschiedenis? • Heeft u erectie of ejaculatie stoornissen? • Intoxicaties: roken, alcohol, drugs? • Familieanamnese, aangeboren afwijkingen. • Heeft u uit principiële/emotioneel of religieuze overtuiging bezwaar tegen geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen? • Zijn er indicaties voor - ICSI (indien PGD een vereiste is)? <p><u>Vragen aan het paar (zie voor uitgewerkte vraag en antwoord lijst tabel 5):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoe groot is het gezin wat u beoogt te stichten? 							
---	--	--	--	--	--	--	--

<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd en gezondheid van kinderen? • Wat is de mate van intoxicaties (roken, alcohol, drugs)? • Wat is uw beroep? Is er sprake van een stabiele financiële situatie? Is er sprake van een schuldsanering traject? • Hebben er gewelddadige thuissituaties plaatsgevonden? • Is er ooit overgegaan tot uithuisplaatsing van een kind? • Is er contact met eventuele kinderen (uit een eerdere relatie)? <p>Beschikken u en uw partner over een vast woonadres?</p>							
<p>Ga NIET over tot behandeling totdat de bovenstaande punten bij BEIDE partners zijn uitgevraagd.</p>	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis en ervaring met het afnemen van de anamnese bij beide partners	Disseminatie richtlijn	NVU NVOG	Nvt

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidencetabellen

Evidence table for prognostic studies

Research question: What are prognostic factors for pregnancy/ live birth in couples where the man has obstructive azoospermia with a desire for refertilisation?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Davis, 2017	<p><u>Type of study:</u> retrospective observational cohort study.</p> <p><u>Setting:</u> hospital outpatients, single centre.</p> <p><u>Country:</u> Ireland</p> <p><u>Source of funding:</u> not reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> sample of consecutive men undergoing vasectomy reversal.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> none reported.</p> <p><u>N</u>= 106</p> <p><u>Mean age ± SD:</u> Age at vasectomy: 33 ± 6 (24-52) Age at reversal: 42 ± 7 (range 30-57) Age of female partner: 34 ± 4 (27-45)</p> <p><u>Sex:</u> 100%M</p> <p><u>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):</u> Mean PVOI ± SD: 8 years (SD unknown) (3 months – 22 years).</p> <p>Bilateral VV: N=103 Unilateral VV: N=3.</p>	<p><u>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</u> Prognostic factors were male age at reversal, male smoking status, female partner age at reversal, PVOI.</p> <p>Methods of measurement were not reported.</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> not reported.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported.</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Not reported. Presumably only patients with complete data were selected.</p>	<p><u>Incidence of live births:</u> 41.0%</p> <p><u>Live births</u> Determined by direct patient inquiry.</p> <p>Results from multivariate logistic regression analysis. The outcome refers to the odds for a live birth compared to no live birth.</p> <p><u>Significant associations:</u> PVOI: OR: 0.977 (95%CI unknown) (β=-0.023); P=0.007. Female age at reversal: OR: 0.27 (95%CI unknown) (β=-1.309); P=0.043.</p> <p><u>Non-significant associations:</u> Male age at time of reversal: OR 0.944 (95%CI unknown) (β= -0.058); P=0.287. Male smoking: OR 0.621 (95%CI unknown) (β= -0.477); P=0.436.</p>	<p><u>Vasectomy reversal:</u> VV was performed by a single urologist. Under general anaesthesia via a midline 2-3 cm incision, the vasectomy site was bypassed, by end to end anastomoses, completing a modified 1-layer technique using 7-0 moncryl sutures over a 2-0 nylon suture stent in all procedures. Visual aid was by surgical loupes, not operating microscope. Post-operative care included scrotal support dressing, analgesia and suggested rest. Stent sutures were removed at day 5.</p> <p><u>NB:</u> - The following factors were presumably dropped for multivariate analysis due to non-significant associations in univariate analysis: male age at vasectomy indication for reversal, indication for cancelled reversal, concomitant TESE. In addition, patency was studied as a prognostic factor but the OR was extremely high and non-</p>

						<p>significant. This factor was probably studied by mistake.</p> <ul style="list-style-type: none"> - A proportion of couples with risk factors for failed vasectomy reversal (prolonged PVOI and/or increased female age) were offered intraoperative sperm retrieval by TESE with cryopreservation concomitant with reversal procedure. In the event of failed reversal such couples could proceed directly to ICSI. TESE technique: transverse 5mm incision through the tunica albuginea whereby testicular parenchyma was extruded to deliver a 5x5 mm fragment. - Demographic data on male smoking status not reported. - Odds ratios were calculated by hand. - N (%): 24/116 (20.7%) people were excluded from study population. Of the 116 men scheduled for vasectomy reversal, there were 10 cancellations due to cost (N=3), change of partner (N=3) and change of mind (N=4). - Reasons for missing pregnancy outcome data were: relocation (N=7), refused study inclusion (N=7).
--	--	--	--	--	--	--

<p>Van Dongen (2011)</p>	<p><u>Type of study:</u> retrospective cohort study.</p> <p><u>Setting:</u> hospital outpatients, single centre.</p> <p><u>Country:</u> The Netherlands.</p> <p><u>Source of funding:</u> not reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> all patients undergoing primary or repeat vasectomy reversal.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> not reported.</p> <p><u>N=</u> 162</p> <p><u>Mean age ± SD:</u> Age at reversal: 42.6 ± 5.9 years. Partner's age: 32.4 ± 4.9 years.</p> <p><u>Sex:</u> 100%M</p> <p><u>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):</u> Male smokers: 29.6% Partner smokers: 25.3%</p> <p>Mean PVOI ± SD: 7.9 ± 4.4 years</p> <p>Bilateral VV: 67.9% Unilateral VV: 3.1% Bilateral VE: 11.7% Unilateral VE: 3.7%; Combined unilateral VV and VE: 13.6%.</p>	<p><u>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</u> Prognostic factors were smoking status men, smoking status partner, male age, partner age, PVOI, surgical procedure, sperm concentration, total forward motility.</p> <p>Standard data were obtained by chart review. Follow-up data, including pregnancies, use and timing of ARTs, smoking habits were collected by telephone interview using standardized questionnaire.</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> follow-up was at least 1 year. Mean duration of follow-up was 3.4 years (SD unknown), median was 2.9 years (range unknown).</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported.</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Not reported. Presumably only patients with complete data were selected.</p>	<p><u>Incidence of pregnancy:</u> 58.6%</p> <p><u>Pregnancy</u> Pregnancy status was determined by questionnaire via telephone.</p> <p>Results from multivariate cox regression analysis. The outcome refers to the hazard ratio to obtain a pregnancy compared to no pregnancy during follow-up.</p> <p><u>Significant associations:</u> Total forward motility <5% versus. >20%: HR 0.28 (95%CI 0.119-0.652); P=0.003.</p> <p><u>Non-significant associations:</u> Smoker: HR 0.78 (95%CI 0.45-1.37); P=0.395. Partner smoker: HR 1.34 (95%CI 0.76-2.36); P=0.318. Age (years): HR 1.00 (95%CI 0.95-1.05); P=0.911. Partner age (years): HR 1.00 (95%CI 0.96-1.04); P=0.992. PVOI: HR 1.00 (95%CI 0.99-1.01); P=0.363; Surgical procedure (VV versus. VE): HR 0.53 (95%CI 0.24-1.18); P=0.118. Sperm concentration: HR 1.00 (95%CI 0.99-1.09); P= 0.594.</p>	<p><u>Vasectomy reversal:</u> surgery was performed under general anaesthesia. Before reconstruction, efflux of the proximal vas portion was evaluated for gross appearance and microscopic presence of sperm. If clear watery efflux or any efflux containing whole sperm was found, VV using a modified one-layer technique was performed using 9-0 ethylon sutures. If thick white (' toothpaste-like ') or milky fluid containing no sperm or only sperm heads was found, VE using a two stitch intussusception technique was performed with 10-0 ethylon sutures. Patients were released on the day of surgery.</p> <p><u>NB:</u> - N (%): 24/186 (12.9%) men were excluded from study population. N=15 could not be contacted, N=9 did not attempt pregnancy.</p>
--------------------------	---	--	--	---	--	---

					Total forward motility 5-20% versus. >20%: HR 0.50 (95%CI 0.246-1.028); P=0.060.	
Friedler (2002)	<p><u>Type of study:</u> retrospective observational cohort study.</p> <p><u>Setting:</u> hospital outpatients, single centre.</p> <p><u>Country:</u> Israel.</p> <p><u>Source of funding:</u> not reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> patients with obstructive (OA) and non-obstructive azoospermia (NOA) who underwent surgical sperm retrieval by PESA or TESE. Whenever mature sperm cells were obtained, ICSI was performed.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> not reported.</p> <p>N= 175, of which 52 OA, 123 NOA.</p> <p><u>Mean age ± SD:</u> Age at reversal: NOA: 34.5 ± 5.9 OA: 35.6 ± 7.6 Age of female partner: NOA: 30.9 ± 5.8 OA: 32.4 ± 6.8</p> <p><u>Sex:</u> 100%M</p> <p><u>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):</u> - NOA: 142 TESE cycles; 128 ICSI cycles. - OA: 55 PESA cycles; 135 ICSI cycles.</p>	<p><u>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</u> Prognostic factors were age at reversal, serum FSH level, sperm origin (epididymal versus. testicular), sperm status (fresh versus. frozen), age of female partner, number of oocytes retrieved, number of oocytes injected.</p> <p>Method of measurement was not reported. Presumably, data were extracted from patient files.</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> not reported. Duration of follow-up not reported.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported.</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Not reported. Presumably only patients with complete data were selected.</p>	<p><u>Incidence of pregnancy:</u> <i>Number of pregnancies/number of patients:</i> NOA: 30.9% OA: 82.7%</p> <p><i>Incidence of ongoing/delivered pregnancy rate/embryo transfer:</i> NOA: 26.5% OA: 33.9%</p> <p><u>Pregnancy</u> Pregnancy was determined based on sonographic demonstration of a gestational sac.</p> <p>Results from multivariate logistic regression analysis. The outcome refers to the odds for a pregnancy compared to no pregnancy.</p> <p><i>Significant associations:</i> Female partner's age (90th quantile: 38 years) <38 versus >38 years: OR 6.46 (95%CI unknown); P=0.0052. Number of oocytes retrieved (10th quantile: 4 oocytes) >4 versus. <4 oocytes: OR 95.3 (95%CI unknown); P=0.0285.</p>	<p><u>NB:</u> - diagnosis of OA/NOA based on histological report. - there were early abortions reported: NOA: 7/38 (18.4%) OA: 2/43 (4.6%) - Analysis refer to the odds for clinical pregnancy, presumably this refers to all pregnancies without spontaneous abortions.</p> <p>Important: results are for NOA and OA patients analysed together. Sensitivity analysis stratified for NOA/OA showed similar results (data not shown).</p>

					<p>Number of oocytes injected (10th quantile: 3 oocytes): OR 0.002 (95%CI unknown); P=0.0006.</p> <p><i>Non-significant associations:</i> Sperm status: OR 1.26 (95%CI unknown); P=0.51. Sperm origin: OR 1.11 (95%CI unknown); P=0.81. Serum FSH level: OR 0.43 (95%CI unknown); P=0.35). Male age: OR 1.67 (95%CI unknown); P=0.63).</p>	
Gerrard (2007)	<p><u>Type of study:</u> retrospective observational cohort study.</p> <p><u>Setting:</u> hospital outpatients, single centre.</p> <p><u>Country:</u> USA.</p> <p><u>Source of funding:</u> not reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> all men who underwent microsurgical vasectomy reversals.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> patients with less than 12 months follow-up or those not actively attempting to conceive were excluded from the pregnancy rate analysis.</p> <p><u>N=</u> 294</p> <p><u>Mean age ± SD:</u> Age at reversal: 39.7 ± 6.6. Age of female partner: 31.3 ± 4.6</p> <p><u>Sex:</u> 100%M</p>	<p><u>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</u> Prognostic factors were female partner age, male partner age, PVOI, female factors (not specified), repeat procedures (not specified), surgical technique (VV versus. VE), sperm observed intraoperatively, and follow-up time (when available, studied in separate analysis)</p> <p>A semen analysis was obtained between 4 weeks – 3 months post-surgery, and generally every 3 months until pregnancy was established or the patient discontinued follow-up.</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> All participants included in the pregnancy rate analysis (N=208) had a minimum of 12 months follow-up until pregnancy was reported. Exact duration of follow-up was known for N=152: mean duration of follow-up was 32.5 months ± 27.0.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u></p>	<p><u>Incidence of pregnancy:</u> 54.3% (N=208)</p> <p><u>Pregnancy</u> Pregnancy data was extracted by review of the medical records, phone contact, and letters from patients.</p> <p>Results from multivariate logistic regression analysis. The outcome refers to the odds for a pregnancy compared to no pregnancy.</p> <p><u>Significant associations (N=208):</u> PVOI: OR unknown (95%CI unknown); P=0.025 Presence of sperm or sperm parts intraoperatively: OR unknown (95%CI unknown);P= 0.033</p>	<p><u>Vasectomy reversal:</u> was performed by one of three urologic surgeons under general anaesthesia with either a modified one-layer technique or a formal two-layer technique.</p> <p><u>NB:</u> - Patients followed for 1 year who did not establish a pregnancy were considered not to be pregnant. - There were no effect sizes reported, only P-values. - Pregnancy rate for N=152 (>12 months follow-up) was not reported.</p>

		<p><u>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):</u> Mean PVOI \pm SD: 9.4 years \pm 5.3. Couples with female factors: 6.5%. Couples with repeat procedures: 9.9%. Sperm observed intra-operatively: 89.9%.</p>	<p>Follow-up data were obtained from review of the medical records, phone contact, and letters from patients.</p>	<p>N (%): 86 (29.3%) with no pregnancy data.</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Patients with less than 12 months follow-up or those not actively attempting to conceive were excluded from the pregnancy rate analysis. (Percentages unknown)</p>	<p><i>Significant associations (for participants with >12 months follow-up N=152):</i> Presence of sperm or sperm parts intraoperatively: OR unknown (95%CI unknown); P=0.048 Follow-up time: OR unknown (95%CI unknown); P=0.049.</p> <p><i>Non-significant associations (regardless of duration of follow-up):</i> Female factors (OR unknown (95%CI unknown); P=0.092). Age of female partner, male age, repeat procedures, and surgical technique (ORs unknown (95%CIs unknown); P-values unknown).</p> <p><i>Non-significant associations (for participants with >12 months follow-up N=152):</i> PVOI (OR unknown (95%CI unknown); P=0.083. Female factors, age of female partner, male age, repeat procedures, and surgical technique (ORs unknown (95%CIs unknown); P-values unknown).</p>	
Hinz (2008)	<u>Type of study:</u> retrospective observational cohort study.	<u>Inclusion criteria:</u> all men undergoing vasectomy reversal for obstructive azoospermia. NB Indications for surgery	<u>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</u> Prognostic factors were female partner age, Silber	<u>Endpoint of follow-up:</u> not reported, duration of follow-up not reported.	<u>Incidence of pregnancy:</u> 72.2%. <u>Pregnancy</u> Unknown how pregnancy was determined.	<u>Vasectomy:</u> performed under general anaesthesia. In most cases, a multilayer technique was used to achieve VV anastomosis.

	<p><u>Setting:</u> hospital outpatients, single centre.</p> <p><u>Country:</u> Germany.</p> <p><u>Source of funding:</u> not reported.</p>	<p>were prior vasectomy (n = 177), inflammation (n = 18), and prior unsuccessful vasectomy reversal (n = 13). In 4 cases, the reason for obstruction was not known or documented.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> patients whose partners achieved pregnancy by ART.</p> <p>N=212</p> <p><u>Mean age ± SD:</u> Age at reversal: 40.4 years (SD not reported). Age of female partner: 31.3 years (SD not reported)</p> <p><u>Sex:</u> 100%M</p> <p><u>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):</u> Indications for surgery: prior vasectomy (N=177), inflammation (N=18), prior unsuccessful vasectomy reversal (N=13), unknown (N=4).</p> <p>Silber score, stratified for age of female partner:</p>	<p>score grouping, sperm granuloma.</p> <p>Method of measurement was not reported.</p>	<p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported.</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Not reported. Presumably only patients with complete data were selected.</p>	<p>Results from multivariate logistic regression analysis. The outcome refers to the odds for a pregnancy compared to no pregnancy, corrected for male age.</p> <p><i>Significant associations:</i> Female partner age ≥40 versus. ≤29 years: OR 0.24 (95%CI 0.07-0.88); P overall=0.010. Silber score 5 versus. 1-2: OR 0.31 (95%CI 0.11-0.92); P overall =0.024.</p> <p><i>Non-significant associations:</i> Female partner age 30-39 versus. ≤29 years: OR 1.62 (95%CI 0.82-3.20); P overall=0.010. Silber score 3-4 versus. 1-2: OR 1.33 (95%CI 0.64-2.76); P overall=0.024. Sperm granuloma unilateral versus. no granuloma: OR 1.52 (95%CI 0.54-4.27); P overall=0.726. Sperm granuloma bilateral versus. no granuloma: OR 1.02 (95%CI 0.27-3.85); P overall=0.726.</p>	<p>Microscopic examination of the seminal fluid was performed intraoperatively, placing a drop of fluid on a slide and diluting with normal saline. A modified Silber score was assigned to each patient, ranging from grade 1-5:</p> <p>Grade 1 – mostly morphologically normal, motile spermatozoa; Grade 2 – mostly morphologically normal, nonmotile spermatozoa; Grade 3 – mostly spermatozoa heads with few intact spermatozoa; Grade 4 – only spermatozoa heads without tails; Grade 5 – no spermatozoa or spermatozoa fragments.</p> <p><u>NB:</u> - The aim of the study was to examine the influence of female partner age on pregnancy. Analyses were corrected for male partner age, but data was not shown. - Bilateral VV: 64.6%, Unilateral VV: 3.3%, Bilateral VE: 15.5%, Unilateral VE: 5.2%. - Study population overlap with Magheli (2010), but this study has a shorter follow-up (though duration of follow-up was not reported for either study).</p>
--	--	---	--	--	---	---

		1-2: 47.9% (≤29 years), 40.0% (30-39), 35.7% (≥40 years). Sperm granuloma, stratified for age of female partner: No granuloma: 76.4% (≤29 years), 83.7% (30-39), 50.0% (≥40 years).				- N (%): 851/1063 (80.1%) were excluded from study population. Patients without follow-up fertility data were excluded from the study, reasons not reported.
Kim (2005)	<u>Type of study:</u> retrospective observational cohort study <u>Setting:</u> hospital outpatients, single centre. <u>Country:</u> South Korea. <u>Source of funding:</u> not reported.	<u>Inclusion criteria:</u> men undergoing vasectomy reversal in whom one or more prior attempts at vasectomy reversal had failed. <u>Exclusion criteria:</u> patients for whom postoperative semen analysis had never been done and without pregnancy report. Patients with postoperative semen analysis but without pregnancy follow-up data. <u>N=</u> 44 <u>Mean age ± SD:</u> Age at reversal: median 37 (32-56) years Age of female partner: median 35 (28-49) years <u>Sex:</u> 100%M	<u>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</u> Prognostic factors were patient age, partner age, partner type, PVOI, interval since first vasectomy reversal, age at vasectomy, sperm at operation, reconstruction type, anastomotic levels, and patency. Method of measurement was not reported. Presumably, data were established from patients records and via patient interviews: 'Pregnancy and childbirth was established during follow-up visits and by telephone or mail.'	<u>Endpoint of follow-up:</u> mean duration of follow-up 4.1 years (0.7-8.2) <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported. <u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Not reported. Presumably only patients with complete data were selected.	<u>Incidence of pregnancy:</u> 56.8% (of which 2 pregnancies spontaneously aborted) Pregnancies were achieved mean 6.5 months (2-48) post-operative. <u>Pregnancy:</u> Pregnancy and childbirth was established during follow-up visits and by telephone or mail. Results from multivariate logistic regression analysis. The outcome refers to the odds for a pregnancy compared to no pregnancy. <u>Significant associations:</u> Partner age <35 versus. ≥35 years OR 4.127 (95%CI 1.058 – 16.097); P=0.041. <u>Non-significant associations:</u> Patient age: <40 years versus. ≥40 years OR 2.741 (95%CI 0.617-12.171); P=0.185.	<u>Vasectomy reversal:</u> Intravasal fluid was evaluated for sperm using a touch preparation examined by the surgeon and/or a pathologist. All patients underwent bilateral microsurgical VV with 2-layer end-to-end anastomosis if surgically possible, and this was done regardless of the presence of sperm in the intraoperative vas fluid. Four patients underwent unilateral VV only or unilateral VV with contralateral VE because the vassal length was severely compromised as a result of a previous VV. <u>NB:</u> - pregnancy included 2 spontaneous abortions. - patients who achieved pregnancy with ART were excluded (this was not formulated as an explicit exclusion criterium).

		<p><u>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):</u> Median PVOI: 8.5 (3-23.7) years Median interval since first vasectomy reversal attempt: 2.7 (0.7-9) years. Age at vasectomy: median 29. (23-39.3) years.</p> <p>Partner type: same (63.6%)</p> <p>Sperm present at operation: 52.3%</p> <p>Bilateral VV: 90.9% (9.1% others).</p> <p>Anastomotic levels: straight vas (70.5%), convoluted vas (29.5%)</p> <p>Patency rate: 86.4%</p>			<p>Interval since first vasectomy reversal: <10 versus. ≥10 years OR 0.679 (95%CI 0.169-2.735); P=0.586.</p> <p>Partner type, PVOI, age at vasectomy, sperm at operation, reconstruction type (bilateral VV versus. others), anastomotic levels (straight versus. convoluted vas), and patency were not studied in multivariate analysis as there were no significant associations in univariate analysis.</p>	<p>- <u>N (%)</u>: 38/82= 46.3% were excluded from study population. Defined in exclusion criteria, but number of exclusions per criterium not reported.</p>
Magheli (2010)	<p><u>Type of study:</u> retrospective observational cohort study.</p> <p><u>Setting:</u> hospital outpatients, single centre.</p> <p><u>Country:</u> Germany</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> all men undergoing vasectomy reversal for obstructive azoospermia.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> patients whose partners achieved pregnancy by ART.</p> <p><u>N</u>=334</p>	<p><u>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</u> Prognostic factors were age, age of the female partner, granuloma (uni/bilateral versus. no granuloma), obstructive interval (5-10, 11-15, >15 years).</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> not reported, duration of follow-up not reported.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported.</p>	<p><u>Incidence of pregnancy:</u> 63.2% When stratified: 63.3% bilateral VV; 58.3% bilateral VE.</p> <p><u>Pregnancy:</u> Pregnancy was verified by biochemical testing and verification using ultrasound.</p> <p>Results from multivariable cox regression analysis refer to the</p>	<p><u>Vasectomy reversal:</u> performed under general anaesthesia. In most cases, a multilayer technique was used to achieve VV anastomosis. Microscopic examination of the seminal fluid was performed intraoperatively, placing a drop of fluid on a slide and diluting with normal saline.</p>

	<p><u>Source of funding:</u> not reported.</p>	<p><u>Mean age ± SD:</u> Data shown stratified for obstructive interval Age at reversal: <5 years: 39.1 ± 6.9 5-10 years: 40.5 ± 5.6 10-15 years: 42.8 ± 5.8 >15 years: 43.9 ± 8.4</p> <p>Age of female partner: <5 years: 31.6 ± 5.5 5-10 years: 31.3 ± 4.9 10-15 years: 32.0 ± 4.7 >15 years: 32.0 ± 5.2</p> <p><u>Sex:</u> 100%M</p> <p><u>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):</u> PVOI: <5 years: 29.3% 5-10 years: 33.5% 10-15 years: 23.4% >15 years: 13.8%</p> <p>Sperm granuloma: None: 76.3% Unilateral: 15.9% Bilateral: 7.8%</p>	<p>It was not specified what data were extracted by phone interview.</p>	<p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Not reported. Presumably only patients with complete data were selected.</p>	<p>hazard ratio to obtain a pregnancy compared to no pregnancy during follow-up.</p> <p><i>Significant associations:</i> Age of the female partner: HR 0.94 (95%CI 0.90-0.99); P=0.015.</p> <p><i>Non-significant associations:</i> Age of the men: HR 1.00 (95%CI 0.97-1.04); P=0.907. Granuloma unilateral versus. no granuloma: HR 1.29 (95%CI 0.67-2.47); P=0.203. Granuloma bilateral versus. no granuloma: HR 0.52 (95%CI 0.22-1.21); P=0.203. PVOI: 5-10 versus. < 5 years: HR 1.26 (95%CI 0.69-2.28); P overall=0.213. 11-15 versus. <5 years: HR 0.69 (95%CI 0.37-1.31); P overall=0.213 >15 versus. <5 years: HR 0.71 (95%CI 0.34-1.51); P overall=0.213.</p>	<p><u>NB:</u> - patient population concerns the same population as Hinz (2008), but with longer follow-up. Duration of follow-up not reported. Silber score was not reported in this study, while Hinz did study this as a covariate. - exact method of analysis not reported (presumably cox regression as HR were reported). - <u>N (%)</u>: 729/1063= 68.6% were excluded from study population. Patients without follow-up fertility data were excluded from the study, reasons not reported.</p>
Peng (2017)	<p><u>Type of study:</u> retrospective observational cohort study.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> consecutive male patients with obstructive azoospermia undergoing microsurgical VE.</p>	<p><u>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</u> Prognostic factors were male age (<35 versus. ≥35 years), female age (<35 versus. ≥35</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> not reported, median duration of follow-up was 25.3 months (range 12-48).</p>	<p><u>Incidence of pregnancy:</u> 40%</p> <p><u>Incidence of live birth:</u> 34.8%</p> <p><u>Pregnancy:</u></p>	<p><u>NB:</u> - Study only included patients with natural pregnancy. - The causes of unilateral reconstruction were contralateral intratesticular</p>

	<p><u>Setting:</u> hospital outpatients, single centre.</p> <p><u>Country:</u> China</p> <p><u>Source of funding:</u> 'no external funding was received'.</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u> none reported.</p> <p><u>N=198</u></p> <p><u>Mean age ± SD:</u> 31.0 ± 5.8 years (range 20-51)</p> <p><u>Age of female partner:</u> 28.4 ± 4.4 years (range 18-42)</p> <p><u>Sex:</u> 100%M</p> <p><u>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):</u> Median infertile interval: 3 years (range 0.5-18)</p> <p><u>Aetiology:</u> Epididymitis (30%) Not reported (70%)</p>	<p>years), infertility interval (<2 versus. ≥2 years), FSH, testosterone, left and right testis volume, side of anastomosis, epididymal sperm motility, sperm concentration, sperm forward motility.</p> <p>Method of measurement was not reported.</p>	<p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> 0%; all participants had complete data.</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> N/A</p>	<p>Natural pregnancy was verified by ultrasound.</p> <p>Results from multivariable cox regression analysis refer to the hazard ratio to obtain a pregnancy compared to no pregnancy during follow-up.</p> <p><i>Significant associations:</i> Male age (<35 years versus. ≥35 years): HR 0.407 (95%CI 0.203-0.816); P=0.011.</p> <p>Sperm concentration (<20 versus. ≥20 million/ml): HR 4.988 (95%CI 2.777-8.957); P<0.001</p> <p>Sperm forward motility (<25% versus. ≥25%): HR 1.751 (1.042-2.945); P=0.035.</p> <p><i>Non-significant associations:</i> Data not shown, but P>0.05 for female age (<35 versus. ≥35 years), infertility interval (<2 versus. ≥2 years), FSH, testosterone, left and right testis volume, side of anastomosis, epididymal sperm motility.</p>	<p>obstruction (n = 26), distal vas defense obstruction (n = 14), cryptorchidism (n = 5) and contralateral absent vas defense (n = 6). However, because most patients had no such causes, we explored both sides. If no sperm was found in the epididymis, or distal obstruction in the vas deferens was confirmed, we would abandon reconstruction in this side.</p>
Smrkolj (2010)	<u>Type of study:</u> retrospective cohort study.	<u>Inclusion criteria:</u> men with obstructive azoospermia with normal serum FSH, testicular volume >30ml and	<u>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</u> Prognostic factors were male age, female age, duration of	<u>Endpoint of follow-up:</u> not reported. Follow-up occurred at 3 months post-operative and every	<u>Incidence of pregnancy:</u> Unknown definition ICSI-TESE: 25% VE: 38.2% P>0.05	<u>Notes:</u> - This study also reports on 404 men with non-obstructive azoospermia, which is not reported here.

	<p><u>Setting:</u> single centre hospital outpatients.</p> <p><u>Country:</u> Slovenia.</p> <p><u>Source of funding:</u> no financial or commercial conflict of interest reported.</p>	<p>spermatozoa present in the testicular biopsy according to the WHO criteria. All men either underwent vaso-epididymostomy (N=72) or ICISI-TESE (N=34).</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> none reported.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 106 ICISI-TESE: 72 VE: 34</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age ± SD:</i> <i>ICSI: 37.7 ± 7.9</i> <i>VE: 34.5 ± 5.8</i></p> <p><i>Age of female partner ± SD:</i> <i>ICSI: 32.5 ± 4.7</i> <i>VE 30.3 ± 5.4</i></p> <p><i>Sex:</i> <i>ICSI: 100% M</i> <i>VE 100% M</i></p> <p><i>Congenital absence of vas deferens (%):</i> <i>ICSI: 19.4%</i> <i>VE: 0%</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>	<p>infertility, tobacco intake, testicular histology, inflammation markers in the ejaculate before anastomosis (reduced semen volume and leukocytospermia) and sperm count and motility during epididymal exploration on ductal system patency.</p> <p>Methods of measurement were not reported.</p>	<p>3 months thereafter. Mean duration of follow-up was not reported.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported.</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Not reported.</p>	<p>% pregnancies/cycle: ICIS-TESE: 25% VE: 38.2% P>0.05</p> <p>%pregnancies/embryo transfer: ICSI-TESE: 27.3% VE: N.A.</p> <p><u>Pregnancy:</u> Not defined in text. It presumably refers to all pregnancies, including miscarriages.</p> <p>Results from multivariate logistic regression analysis. The outcome refers to the odds for a pregnancy compared to no pregnancy.</p> <p><u>Significant factors:</u> Female age (<29 versus. ≥29 years): beta: 2.946; OR 19.034 (95%CI 1.733-209.061); P=0.016. Testicular histology (normal spermatogenesis versus. mixed lesions): beta: 2.984; OR 19.772 (95%CI 1.192 – 328.085); P0.037.</p> <p><u>Non-significant factors:</u> Male age, duration of infertility, tobacco intake, inflammation markers in the ejaculate before</p>	<p>- Duration of infertility was not shown.</p>
--	--	---	--	--	---	---

					<p>anastomosis (reduced semen volume and leukocytospermia) and sperm count and motility were not significantly associated. Data not shown.</p> <p><u>Incidence of live birth:</u> Defined as % of pregnancies ICSI-TESE: 77.8% VE: 84.6% P>0.05 NB. This is different from the of incidence of live birth / entire population.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

Abbreviations: AG=alpha-glucosidase; ART= assisted reproductive technique; PESA= percutaneous epididymal sperm aspiration; PVOI = post vasectomy obstructive interval; TESE= testicular sperm extraction; VE= vaso-epididymostomy; VV= vasovasostomy.

Table of quality assessment - prognostic studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). *Systematic reviews of evaluations of prognostic variables*. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). *Systematic reviews in health care*. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). *Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis*. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Research question: What are prognostic factors for pregnancy/ live birth in couples where the man has obstructive azoospermia with a desire for refertilisation?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)
Davis, 2017	Yes, all men had obstructive azoospermia and were scheduled for vasovasostomy.	Unclear, duration of follow-up was not reported.	Yes, pregnancy was determined by patient inquiry.	Unclear, patient characteristics were presumably extracted from medical records, but this was not explicitly reported.	Unclear, presumably only patients with complete data were selected. NB: 20.7% were not included in the study due to various reasons (patients did not undergo vasovasostomy due to cost (N=3), change of partner (N=3) and change of mind (N=4). In addition, outcome data were missing in 14/106 patients due to relocation (N=7), refused study inclusion (N=7).)	Unclear, some reported patient characteristics were not included in multivariate analysis. Presumably, these factors were not significantly associated with the outcome and therefore left out, but this is not reported by the authors.
van Dongen, 2012	Yes, all men had obstructive azoospermia and were scheduled for vasovasostomy and/or vasoepididymostomy.	Yes, follow-up was at least 1 year. Mean duration of follow-up was 3.4 years (SD unknown), median was 2.9 years (range unknown).	Yes, pregnancy was determined via questionnaire by telephone.	Yes, prognostic factors were defined in text and method of measurement reported.	Unclear, presumably only patients with complete data were selected. NB: 12.9% of patients was excluded because of lack of outcome data (did not attempt pregnancy N=9,	Yes, all variables of interest were analysed in a multivariate cox regression model.

					could not be contacted N=15).	
Friedler, 2002	No, sample included both men with obstructive and non-obstructive azoospermia with different histological origins of azoospermia.	Unclear, duration of follow-up was not reported.	Unclear, definition of pregnancy was stratified for all pregnancies and ongoing /delivered pregnancies (excluding abortions). Unclear whether the analyses were performed with what outcome. Method of determination was clear: pregnancy was determined by sonographic demonstration of a gestational sac.	Unclear, method of measurement was not reported. Presumably, data were extracted from patient files. Definitions of prognostic factors were clear.	Unclear, presumably only patients with complete data were selected. NB: not reported how many people were excluded based on inclusion criteria.	Yes, all variables of interest were analysed in a multivariate logistic regression model.
Gerrard, 2012	Yes, all men had obstructive azoospermia and were scheduled for vasovasostomy.	Yes, minimum of 12 months until pregnancy was reported. Mean duration of follow-up was 32.5 months \pm 27.0	Yes, pregnancy was determined via '(...) review of the medical records, phone contact, and letters from patients.'	Unclear, prognostic factor 'female factors' and 'repeat procedures' were not clearly defined. Data were extracted by '(...) review of the medical records, phone contact, and letters from patients.'	No, 29.3% did not have outcome data. Reasons not reported.	Unclear, multivariate analysis were not shown in Tables, only in text without effect sizes. In addition, not all factors from Table 1 that were presumably included in multivariate analysis were mentioned as non-significant factors.
Hinz, 2008	No, etiology of obstruction differed. Majority of participants were men with obstructive azoospermia due to previous vasectomy, minority due to infectious or unknown cause.	Unclear, duration of follow-up was not reported.	Unclear, method of measurement and definition was not reported.	Unclear, method of measurement is not reported. Definitions were clear.	Unclear, presumably only patients with complete data were selected. NB: 80.1% of patients did not have pregnancy follow-up data and were excluded from the analysis. In addition, patients who achieved pregnancy by ART were	Unclear, analysis were only corrected for male partner age (data not shown).

					excluded, but data was not shown.	
Kim, 2005	No, it concerned men undergoing vasectomy reversal in whom one or more prior attempts at vasectomy reversal had failed. It was not defined how often prior attempts had failed.	Yes, follow-up occurred for a mean duration of 4.1 years. Pregnancy was achieved within a mean 6.5 months (2-48), which suggests that follow-up was long enough to include most pregnancies.	Unclear, it was reported that pregnancy included 2 spontaneous abortions but it was not explicitly stated whether these were included in the analysis or whether sensitivity analysis were performed to test for differences. Method of measurement was sufficient (patient inquiry by phone or mail or during follow-up visits).	Unclear, all factors were clearly defined but method of measurement was not explicitly stated. Presumably, data were established from patients records and via patient interviews: 'Pregnancy and childbirth was established during follow-up visits and by telephone or mail.'	Unclear, presumably only patients with complete data were selected. NB: 46.3% of patients were excluded from analysis because of missing pregnancy data. In addition, patients who achieved pregnancy by ART were excluded, but data was not shown.	Yes, all variables in multivariate analysis were selected based on univariate significance. All analyses were shown.
Magheli, 2010	Yes, all men had obstructive azoospermia and were scheduled for vasovasostomy and/or vasoepididymostomy	Unclear, duration of follow-up was not reported.	Yes, pregnancy was verified by biochemical testing and verification using ultrasound.	Unclear, method of measurement is not explicitly reported. Presumably data were extracted from patients files and during phone interviews. Definitions were clear.	Unclear, presumably only patients with complete data were selected. NB: 68.6% of patients did not have pregnancy follow-up data and were excluded from the analysis. In addition, patients who achieved pregnancy by ART were excluded, but data was not shown.	Yes, all variables were included in analysis. However, in a previous publication (Hinz, 2008) Silber score was included as a covariate, which was not included here without reason.
Peng (2017)	Likely, men with obstructive azoospermia due to (suspected) miscellaneous reasons of epididymal obstruction. It was reported that in 30% obstruction was due to epididymitis; other reasons unknown.	Yes, median duration of follow-up was 25.3 months (range 12-48).	Yes, pregnancy was confirmed by ultrasound.	Unclear, method of measurement was not reported.	Yes, all patients had complete outcome data. Patients without pregnancy data were excluded from the study.	Yes, multivariate analysis corrected for most important prognostic factors.

Smrkolj (2010)	Likely, men with obstructive azoospermia with normal spermatogenesis presenting with infertility. Only from a few it is reported that origin of infertility is congenital absence of vas deferens or inflammation.	Unclear, mean duration of follow-up was not reported.	Unclear, it was not specifically reported whether pregnancy concerned all ongoing pregnancies. Presumably this included % miscarriages as well.	Unclear, method of measurement is not explicitly reported. In addition, it was unclear whether tobacco intake referred to male patient or female partner.	Unclear, no data reported.	Yes, multivariate analysis corrected for most important prognostic factors, such as age, smoking, obstructive interval etc.
----------------	--	---	---	---	----------------------------	---

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Abdelmassih (2002)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Altay (2002)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Baker (2013)	Geen origineel artikel: narrative review
Ballesca (2000)	Voldoet niet aan PICO: andere uitkomstmaten dan zwangerschap/geboorte.
Belker (2001)	Geen origineel artikel: narrative review
Bernie (2012)	Geen origineel artikel: narrative review
Bocca (2017)	Voldoet niet aan PICO: vergelijkt mannen met niet-obstructieve en wel obstructieve azoöspermie.
Bolduc (2007)	Voldoet niet aan selectiecriteria: onduidelijk hoe analyses zijn gedaan (uni- of multivariate analyse)
Boorjian (2004)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat) + onduidelijke statistiek.
Borges Junior (2003)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Bromage (2007)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Buffat (2006)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Chavez-Badiola (2008)	Voldoet niet aan selectiecriteria: case report (geen vergelijkend onderzoek).
Chen (2016)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Cosentino (2018)	Voldoet niet aan selectiecriteria: uitkomst is combinatie van zwangerschap of sperma-eigenschappen.
Deck (2000)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Deepinder (2007)	Geen origineel artikel: narrative review
Dinkelman-Smit (2016)	Geen origineel artikel: congresabstract (geen mogelijkheid om risk of bias te beoordelen).
Dohle (2001)	Geen origineel artikel: narrative review
Dohle (2005)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Dohle (2005)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen beschrijvende statistiek)
Dohle (2006)	Geen origineel artikel: narrative review
Dohle (2012)	Geen origineel artikel: richtlijn
Dohle (2012)	Geen origineel artikel: richtlijn
Dozortsev (2006)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Elzanaty (2013)	Voldoet niet aan PICO: patiënten zijn mannen met niet-obstructieve azoöspermie
Fox (1997)	Voldoet niet aan PICO: geen prognostische factoren bekeken (beschrijft chirurgische techniek).
Fuchs (2002)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Ghanem (2005)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse van cohort (alleen univariaat) + geen systematische meta-analyse van 5 studies uitgevoerd.
Goldstein (2006)	Geen origineel artikel: narrative review
Grober (2014)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Heidenreich (2000)	Voldoet niet aan PICO: geen analyse van prognostische factoren
Heidenreich (2000)	Artikel in het Duits (Engelse variant ook bekeken; niet geïncludeerd)

Herrel (2015)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen systematische review gedaan (geen uitgebreide zoekstrategie, geen risk of bias analyse; onduidelijk of data in meta-analyse gecorrigeerd zijn). Wel gebruikt voor cross-referencing.
Horak (2003)	Niet verkrijgbaar in het Engels (Pools artikel)
Hsieh (2007)	Geen origineel artikel: gesimuleerde data.
Inaba (1999)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Kolettis (1997)	Voldoet niet aan PICO: geen prognostische factoren bekeken
Kolettis (2002)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Kolettis (2003)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Kolettis (2003)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen beschrijvende statistiek)
Kolettis (2006)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen beschrijvende statistiek)
Kolettis (2011)	Artikel niet verkrijgbaar
Lee (2008)	Voldoet niet aan PICO: geen prognostische factoren bekeken
Lee (2008)	Geen origineel artikel: narrative review
Lopushnyan (2012)	Geen origineel artikel: narrative review
McLachlan (1998)	Geen origineel artikel: narrative review
Miyaoka (2013)	Geen origineel artikel: narrative review
Movassaghi (2008)	Geen origineel artikel: narrative review
Mroue (2010)	Geen origineel artikel: narrative review
Mui (2014)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Mulhall (1997)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Nagler (2009)	Geen origineel artikel: narrative review
Naz (2017)	Geen origineel artikel: narrative review
Nicopoulos (2004)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen beschrijvende statistiek)
Niederberger (2005)	Geen origineel artikel: editorial comment
Ostrowski (2015)	Voldoet niet aan selectiecriteria: onbekend aantal mensen geanalyseerd waarover geen beschrijvende data wordt gepresenteerd. Onmogelijk om analyses te interpreteren.
Paick (2000)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen beschrijvende statistiek)
Park (2018)	Voldoet niet aan PICO: populatie bevat mannen met zowel obstructieve als niet-obstructieve zoöpermie
Pasqualotto (1999)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Pavlovich (1997)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Portillo Martin (2005)	Niet verkrijgbaar in het Engels (Spaans artikel)
Potts (1999)	Geen origineel artikel: data komt uit bestaande literatuur maar dit is niet systematisch verkregen.
Ramada Benloch (2004)	Niet verkrijgbaar in het Engels (Spaans artikel).
Report on management of obstructive azoospermia. Fertil Steril. (2004)	Geen origineel artikel: rapport
Robb (2009)	Geen origineel artikel: narrative review
Schwarzer (2014)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen beschrijvende statistiek)
Shin (2012)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Silber (1997)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Silber (2004)	Geen origineel artikel: narrative review.
Smit (2010)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)

Smrkolj (2010)	Voldoet niet aan PICO: bevat mannen met obstructieve en niet-obstructieve azoöspermie
Sukcharoen (2000)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Takahara (1998)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen beschrijvende statistiek)
The management of infertility due to obstructive azoospermia. Fertil Steril. (2008)	Geen origineel artikel: rapport.
Trussell (2003)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Tsujimura (2002)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen beschrijvende statistiek)
Vasectomy reversal. Fertil Steril. (2008)	Geen origineel artikel: rapport.
Weiske (2000)	Geen origineel artikel: narrative review

Zoekverantwoording

PubMed 16 februari 2018

Search	Query	Items found
#17	(#16 NOT (#14 OR #13))	242
#16	(#11 AND #8)	450
#15	(#14 NOT #13)	145
#14	(#11 AND #7)	162
#13	(#11 AND #6)	120
#12	(#11 AND (#6 OR #7 OR #8))	507
#11	(#10 NOT ("Animals"(Mesh) NOT "Humans"(Mesh)) AND ("1997"(Date - Entrez) : "3000"(Date - Entrez)))	574
#10	(#3 OR #9)	961
#9	(#2 AND #4 AND #5)	176
#8	((("Epidemiologic Studies"(Mesh) OR "Prognosis"(Mesh) OR cohort(tiab) OR (case(tiab) AND (control(tiab) OR controll*(tiab) OR comparison(tiab) OR referent(tiab))) OR risk(tiab) OR causation(tiab) OR causal(tiab) OR "odds ratio"(tiab) OR etiol*(tiab) OR aetiol*(tiab) OR "natural history"(tiab) OR predict*(tiab) OR prognos*(tiab) OR outcome(tiab) OR course(tiab) OR retrospect*(tiab) OR follow up(tiab) OR followup(tiab) OR predict*(tiab) OR prognos*(tiab)))	6273669
#7	("Randomized Controlled Trial"(Publication Type) OR "Controlled Clinical Trial"(Publication Type) OR random*(tiab) OR placebo(tiab) OR "Drug Therapy"(Subheading) OR trial(tiab) OR groups(tiab))	4379655
#6	(review(tiab) OR "Review"(Publication Type) OR "Meta-Analysis as Topic"(Mesh) OR meta-analysis(tiab) OR "Meta-Analysis "(Publication Type)) NOT ("Letter"(Publication Type) OR "Editorial"(Publication Type) OR "Comment"(Publication Type))	2860046
#5	((("Reproductive Techniques, Assisted"(Mesh) OR ((reproducti*(tiab) OR oocyte*(tiab) OR concepti*(tiab) OR seminat*(tiab) OR inseminat*(tiab) OR sperm injection*(tiab))	85728

	AND (art(tiab) OR artif*(tiab) OR assist*(tiab))) OR ivf*(tiab) OR in vitro fertili*(tiab) OR icsi(tiab) OR imsi(tiab) OR iui(tiab)))	
#4	("Vasectomy"(Mesh) OR vasectom*(tiab) OR vas ligation*(tiab) OR vas occlusi*(tiab) OR intravasal thread*(tiab))	5138
#3	(#1 AND #2)	878
#2	("Pregnancy"(Mesh) OR "Pregnant Women"(Mesh) OR "Pregnancy Rate"(Mesh) OR "Pregnancy Outcome"(Mesh) OR pregnan*(tiab) OR gravidit*(tiab) OR gestation*(tiab))	979722
#1	"Vasovasostomy"(Mesh) OR vasovasostom*(tiab) OR (vasectom*(tiab) AND revers*(tiab)) OR vasostom*(tiab) OR vasoepididymostom*(tiab) OR epididymovasostom*(tiab) OR "vaso epi"(tiab) OR obstructive azoospermia(tiab) Sort by: Title	2652

#14 = + SR's (120)

#15 = + RCT's (145)

#17 = + epidemiologic studies (450)

Embase.com 16 februari 2018

No.	Query	Results
#18	#17 NOT (#14 OR #12)	126
#17	#16 NOT ((animals)/lim NOT (humans)/lim OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) AND (1-1-1997)/sd	180
#16	#7 AND #10	317
#15	#14 NOT #12	48
#14	#13 NOT ((animals)/lim NOT (humans)/lim OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) AND (1-1-1997)/sd	70
#13	#6 AND #10	121
#12	#11 NOT ((animals)/lim NOT (humans)/lim OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) AND (1-1-1997)/sd	145
#11	#5 AND #10	214
#10	#8 OR #9	1227
#9	#2 AND #3 AND #4	266
#8	#1 AND #2	1111
#7	(cohort:ti,ab,kw OR (case:ti,ab,kw AND (control:ti,ab,kw OR controll*:ti,ab,kw OR comparison:ti,ab,kw OR referent:ti,ab,kw)) OR risk:ti,ab,kw OR causation:ti,ab,kw OR causal:ti,ab,kw OR 'odds ratio':ti,ab,kw OR etiol*:ti,ab,kw OR aetiol*:ti,ab,kw OR 'natural history':ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR prognos*:ti,ab,kw OR outcome:ti,ab,kw OR course:ti,ab,kw OR retrospect*:ti,ab,kw OR 'epidemiology'/de OR follow) AND up:ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR prognos*:ti,ab,kw	3493725
#6	'clinical':ti,ab,kw AND 'trial':ti,ab,kw OR 'clinical trial'/exp OR random*:ti,ab,kw	2165640
#5	'meta-analysis':ti,ab,kw OR 'meta analysis'/exp OR 'review'/exp OR review:ti,ab,kw	3273981
#4	'infertility therapy'/exp OR ((reproducti*:ti,ab,kw OR oocyte*:ti,ab,kw OR concepti*:ti,ab,kw OR seminat*:ti,ab,kw OR inseminat*:ti,ab,kw OR 'sperm injection*':ti,ab,kw) AND (art:ti,ab,kw OR artif*:ti,ab,kw OR assist*:ti,ab,kw)) OR ivf*:ti,ab,kw OR 'in vitro fertili*':ti,ab,kw OR icsi:ti,ab,kw OR imsi:ti,ab,kw OR iui:ti,ab,kw	130040

#3	'vasectomy'/exp OR vasectom*:ti,ab,kw OR 'vas ligation*':ti,ab,kw OR 'vas occlusi*':ti,ab,kw OR 'intra-vascular thread*':ti,ab,kw	6173
#2	'pregnancy'/exp OR 'pregnant woman'/exp OR 'pregnancy rate'/exp OR 'pregnancy outcome'/exp OR pregnan*:ti,ab,kw OR gravidit*:ti,ab,kw OR gestation*:ti,ab,kw	999361
#1	'vasovasostomy'/exp OR vasovasostom*:ti,ab,kw OR (vasectom*:ti,ab,kw AND revers*:ti,ab,kw) OR vasostom*:ti,ab,kw OR vasoepididymostom*:ti,ab,kw OR epididymovasostom*:ti,ab,kw OR 'vaso epi':ti,ab,kw OR 'obstructive azoospermia':ti,ab,kw	3613

Wiley/Cochrane Library 19 februari 2018

ID	Search	Hits
#1	(vasovasostom* or (vasectom* and revers*) or vasostom* or vasoepididymostom* or epididymovasostom* or "vaso epi" or "obstructive azoospermia*"):ti,ab,kw	65
#2	(pregnan* or gravidit* or gestation*):ti,ab,kw	42812
#3	#1 and #2	36
#4	("assisted reproductive techniques*" or oocyte* or concepti* or seminat* or inseminat* or sperm injection* or ivf* or in vitro fertili* or icsi or imsi or iui):ti,ab,kw	8486
#5	(vasectom* or "vas ligation*" or "vas occlusi*" or "intrasal thread*"):ti,ab,kw	125
#6	#3 and #4 and #5	7
#7	#3 or #6	36

CDSR: 1; CENTRAL: 28; EED: 7.

Bijlagen bij Module 2 ICSI of refertilisatie

Kennislacunes

Met welke techniek (refertilisatie of PESA/MESA/TESE-ICSI) is de kans op het krijgen van een gezond kind het grootst bij een paar met een kinderwens waarvan de man obstructieve azoöspermie heeft?

Indicatoren

De werkgroep heeft geen indicatoren opgesteld, maar beveelt aan dat centra systematisch resultaten bijhouden van patency rates na vasovasostomie/vaso-epididymostomie en sperm retrieval rates en PESA/MESA/TESE-ICSI bij patienten met obstructieve azoöspermie.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Bespreek de voor- en nadelen van zowel refertilisatie als geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen met het paar waarvan de man obstructieve azoöspermie heeft en een kinderwens. Kies samen met het paar voor een behandelplan. Betrek bij deze keuze belangrijke factoren van beide partners (Zie module 1 "Wat te bespreken bij eerste consult?").	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van de richtlijn	NVU NVOG	

Overweeg een refertilisatie uit te voeren bij mannen met een obstructieve azoöspermie en kinderwens, tenzij er redenen bestaan om te kiezen voor geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen. Voor een beschrijving van deze redenen, zie de Overwegingen van de module 1 "Wat te bespreken bij eerste consult?"	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van de richtlijn	NVU NVOG	
--	---------	------	-------------------------	------------------------------------	-------------------------------	-------------	--

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidencetabellen

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies (cohort studies, case-control studies, case series))¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy - otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question: What is the effectiveness of ICSI-PESA/ICSI-TESE compared to vasectomy reversal in men with obstructive azoospermia with regard to the odds of a live birth, ongoing pregnancy, time to pregnancy and complications associated with treatment?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Smrkolj (2010)	<p><u>Type of study:</u> retrospective cohort study.</p> <p><u>Setting:</u> single centre hospital outpatients.</p> <p><u>Country:</u> Slovenia.</p> <p><u>Source of funding:</u> no financial or commercial conflict of interest reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> men with obstructive azoospermia with normal serum FSH, testicular volume >30ml and spermatozoa present in the testicular biopsy according to the WHO criteria.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> none reported.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 106 Intervention: 72 Control: 34</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u></p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p><u>ICSI-TESE group:</u> Bilateral testicular biopsy (TESE) was performed under general anaesthesia. Two samples of testicular tissue was taken from each testis. One sample was fixed for histopathological examination. The other sample was cryopreserved for ICSI. Testicular histology showed either normal spermatogenesis or mixed lesions with different amounts of lesions, i.e. hypospermatogenesis, maturation arrest and/or Sertoli cell-only syndrome with focal spermatogenesis. The quality was quantified by the Johnsen score.</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p><u>Vaso-epididymostomy:</u> At surgical exploration of seminal ducts, the location of the stenosis was first determined, which was most frequently in the first centimetres of the vas deferens. Secondly, the stenosis was confirmed by searching for spermatozoa with step-by-step incision of the epididymis from the epididymal cauda and corpus to the caput. The biologist evaluated the sperm quality. If anastomosis was indicated, the surgeon performed it simultaneously.</p> <p>It was performed according to the protocol adapted from the original technique by Martin (1902) and improved by Dubin and Amelar (1984). The epididymal tunic was longitudinally incised for 12 mm with a no. 11 blade without</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 3 months post-operative and every 3 months thereafter. Mean duration of follow-up was not reported.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: not reported. Control: N: 1 (2.9%) Reasons (describe): not described.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Incidence of pregnancy:</u> Unknown definition, presumably miscarriages were taken into account. I: 25% C: 38.2% P>0.05</p> <p>% pregnancies/cycle: I: 25% C: 38.2% P>0.05</p> <p>%pregnancies/embryo transfer: I: 27.3% C: N.A.</p> <p><u>Incidence of live birth:</u></p>	<p>Notes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - This study also reports on 404 men with non-obstructive azoospermia, which is not reported here. - Duration of infertility was not reported.

		<p><i>Age ± SD:</i> I: 37.7 ± 7.9 C: 34.5 ± 5.8</p> <p><i>Age of female partner ± SD:</i> I: 32.5 ± 4.7 C: 30.3 ± 5.4</p> <p><i>Sex:</i> I: 100% M C: 100% M</p> <p><i>Congenital absence of vas deferens (%):</i> I: 19.4% C: 0%</p> <p><i>Post-inflammatory lesions in vas deferens (%):</i> I: unknown C: 94.1%</p> <p><i>Post vasectomy obliteration of vas deferens:</i> I: unknown C: 5.6%</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>		<p>magnification and one to three incisions of the epididymal tubules were made. Any fluid that escaped from the tubules was put on a sterile glass slide and observed under the microscope for the presence of motile spermatozoa. The vas deferens was mobilized carefully to preserve vascularization but largely to permit anastomosis without tension. The vas deferens was approached via the epididymis and incised longitudinally to expose the lumen. The patency of the vas deferens lumen was verified using an injection of 1 ml saline in a 21 gauge hypodermic needle. Besides angle sutures, three sutures were placed through each wall of the incised vas and of the epididymal tunic. No suture was placed into the lumen of the epididymal tubule. The edges were sutured using one-layer interrupted 7-0 Vicryl sutures under a microscope with magnification 10x and tension-free anastomosis was performed. Contraleateral hemiscrotum was explored and ductal anastomosis performed if indicated. In all but three, microsurgery was performed by the same surgeon.</p>		<p>Defined as % of pregnancies I: 77.8% C: 84.6% P>0.05</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

Abbreviations: ICSI: intracytoplasmic Sperm injection; OR: odds ratio; SD: standard deviation; VE: vaso-epididymostomy.

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders)**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Research question: What is the effectiveness of ICSI-PESA/ICSI-TESE compared to vasectomy reversal in men with obstructive azoospermia with regard to the odds of a live birth, ongoing pregnancy, time to pregnancy and complications associated with treatment?

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴ (unlikely/likely/unclear)
Smrkolj (2010)	Likely, men with obstructive azoospermia with normal spermatogenesis presenting with infertility. Only from a few it is reported that origin of infertility is congenital absence of vas deferens or inflammation.	Unclear, mean duration of follow-up was not reported.	Unclear, it was not specifically reported whether pregnancy concerned all ongoing pregnancies. Presumably this included % miscarriages as well.	Likely, simple testing was performed to check for differences.

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Abdelmassih (2002)	Voldoet niet aan PICO: alle patiënten ondergingen ICSI.
Baker (2013)	Geen origineel artikel: narrative review.
Blach (2014)	Voldoet niet aan PICO: geen data over patiënten maar data over artsen.
Borges Junior (2003)	Voldoet niet aan PICO: alle patiënten ondergingen ICSI.
Bromage (2007)	Voldoet niet aan PICO: alle patiënten ondergingen PESA/TESE.
Chiles (2015)	Geen origineel artikel: letter to the editor.
Deck (2000)	Met betrekking tot effectiviteitsdata: voldoet niet aan PICO: geen vergelijking van ICSI en refertilisatie met originele data. Met betrekking tot Kosten-effectiviteitsstudie: voldoet niet aan selectiecriteria (oude studie (>10 jaar geleden); USA gezondheidszorg; analyse op basis van combinatie van wel en niet originele data).
Dohle (2001)	Geen origineel artikel: narrative review.
Donovan (1998)	Voldoet niet aan PICO: vergelijkt mannen die gefaalde refertilisatiepoging hadden en opnieuw refertilisatie ondergingen met mannen die ICSI ondergingen voor congenitale absentie vas deferens.
Donovan (1998)	Dubbele.
French (2009)	Geen origineel artikel: narrative review.
Fuchs (2002)	Voldoet niet aan PICO: alle patiënten ondergingen refertilisatie.
Garceau (2002)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking tussen ICSI en refertilisatie met originele data.
Glina (2003)	Voldoet niet aan PICO: alle patiënten ondergingen PESA.
Grey (2012)	Voldoet niet aan PICO: geen data over patiënten maar data over artsen.
Hayden (2015)	Geen origineel artikel: narrative review.
Heidenreich (2000)	Met betrekking tot effectiviteitsdata: overige reden (exclusie wegens inconsistentie in cijfers tussen tekst, tabel en abstract). Met betrekking tot kosten-effectiviteitsdata: voldoet niet aan selectiecriteria (oude studie (>10 jaar geleden); Duitse gezondheidszorg).
Heidenreich (2000)	Dubbele.
Heidenreich (2000)	Artikel niet in het Engels.
Hendry (2001)	Geen origineel artikel: narrative review.
Herrel (2013)	Geen origineel artikel: narrative review.
Herrel (2015)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking tussen ICSI en refertilisatie.
Hsiao (2012)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking tussen ICSI en refertilisatie.
Hsiao (2011)	Voldoet niet aan PICO: alle patiënten ondergingen refertilisatie.
Hsieh (2007)	Geen origineel artikel: congres abstract.

Hsieh (2007)	Met betrekking tot effectiviteitsdata: voldoet niet aan PICO: geen vergelijking van ICSI en refertilisatie met originele data. Met betrekking tot kosten-effectiviteitsdata: voldoet niet aan selectiecriteria (oude studie (>10 jaar geleden); USA gezondheidszorg; analyse op basis van combinatie van wel en niet originele data).
Karpman (2006)	Geen origineel artikel: narrative review.
Kolettis (2002)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking tussen ICSI en refertilisatie.
Kolettis (2003)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking tussen ICSI en refertilisatie.
Kolettis (1997)	Met betrekking tot effectiviteitsdata: voldoet niet aan PICO: geen vergelijking van ICSI en refertilisatie met originele data. Met betrekking tot kosten-effectiviteitsdata: voldoet niet aan selectiecriteria (oude studie (>10 jaar geleden); USA gezondheidszorg; analyse op basis van combinatie van wel en niet originele data).
Lee (2008)	Met betrekking tot effectiviteitsdata: voldoet niet aan PICO: geen vergelijking van ICSI en refertilisatie met originele data. Met betrekking tot kosten-effectiviteitsdata: voldoet niet aan selectiecriteria (oude studie (>10 jaar geleden); USA gezondheidszorg; analyse op basis van combinatie van wel en niet originele data).
Lee (2008)	Geen origineel artikel: narrative review.
Matsuda (2000)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking tussen ICSI en refertilisatie.
McVicar (2005)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking tussen ICSI en refertilisatie.
Meng (2005)	Met betrekking tot effectiviteitsdata: voldoet niet aan PICO: geen vergelijking van ICSI en refertilisatie met originele data. Met betrekking tot kosten-effectiviteitsdata: voldoet niet aan selectiecriteria (oude studie (>10 jaar geleden); USA gezondheidszorg; analyse op basis van combinatie van wel en niet originele data).
Miyaoka (2013)	Geen origineel artikel: narrative review.
Mroue (2010)	Artikel niet in het Engels.
Nagler (1999)	Geen origineel artikel: narrative review.
Nagler (2009)	Geen origineel artikel: narrative review.
Pasqualotto (2004)	Geen origineel artikel: narrative review.
Pavlovich (1997)	Met betrekking tot effectiviteitsdata: voldoet niet aan PICO: geen vergelijking van ICSI en refertilisatie met originele data. Met betrekking tot kosten-effectiviteitsdata: voldoet niet aan selectiecriteria (reden: oude studie (>10 jaar geleden); USA gezondheidszorg; analyse op basis van combinatie van wel en niet originele data).
Peng (2014)	Voldoet niet aan PICO: alle patiënten ondergingen PESA/TESE.
Plas (2006)	Geen origineel artikel: narrative review.
Ramada Benlloch (2004)	Artikel niet in het Engels.
Rapport. New techniques for sperm acquisition in obstructive azoospermia. Fertil Steril. (2004)	Geen origineel artikel: narrative review.
Rapport. The management of infertility due to obstructive azoospermia. Fertil Steril. (2008)	Geen origineel artikel: narrative review.

Robb (2009)	Geen origineel artikel: narrative review.
Schroeder-Printzen (2003)	Geen origineel artikel: narrative review.
Schwarzer (2013)	Geen origineel artikel: narrative review.
Shridharani (2010)	Geen origineel artikel: narrative review.
Spenner (2006)	Artikel niet in het Engels.
Sukcharoen (2000)	Voldoet niet aan PICO: alle patiënten ondergingen ICSI.
Takahara (1998)	Overige reden: kan de kwaliteit van het artikel niet beoordelen (geen methodesectie beschreven).
Tanaka (2006)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking tussen ICSI en refertilisatie.
van der Schoot (2003)	Voldoet niet aan PICO: alle patiënten ondergingen PESA.
Vieira (2015)	Geen origineel artikel: letter to the editor.
Weiske (2000)	Geen origineel artikel: narrative review.
Wosnitzer (2014)	Geen origineel artikel: narrative review.
Wosnitzer (2014)	Geen origineel artikel: narrative review.

Zoekverantwoording

PubMed

Search	Query	Items found
#11	(#4 AND #10) NOT (#9 OR #7)	176
#10	"Epidemiologic Studies"(Mesh) OR "Prognosis"(Mesh) OR cohort(tiab) OR (case(tiab) AND (control(tiab) OR controll*(tiab) OR comparison(tiab) OR referent(tiab))) OR risk(tiab) OR causation(tiab) OR causal(tiab) OR "odds ratio"(tiab) OR etiol*(tiab) OR aetiol*(tiab) OR "natural history"(tiab) OR predict*(tiab) OR prognos*(tiab) OR outcome(tiab) OR course(tiab) OR retrospect*(tiab) OR follow up(tiab) OR followup(tiab) OR prognos*(tiab)	6342777
#9	(#4 AND #8) NOT #7	102
#8	"Randomized Controlled Trial"(Publication Type) OR "Controlled Clinical Trial"(Publication Type) OR random*(tiab) OR placebo(tiab) OR "Drug Therapy"(Subheading) OR trial(tiab) OR groups(tiab)	4419024
#7	#5 AND #6	101
#6	(review(tiab) OR "Review"(Publication Type) OR "Meta-Analysis as Topic"(Mesh) OR meta-analysis(tiab) OR "Meta-Analysis "(Publication Type)) NOT ("Letter"(Publication Type) OR "Editorial"(Publication Type) OR "Comment"(Publication Type))	2887044
#5	#4 NOT ("Animals"(Mesh) NOT "Humans"(Mesh)) AND ("1997"(Date - Entrez) : "3000"(Date - Entrez))	432
#4	#1 AND #2 AND #3	489
#3	"Reproductive Techniques, Assisted"(Mesh) OR ((reproducti*(tiab) OR oocyte*(tiab) OR concepti*(tiab) OR seminat*(tiab) OR inseminat*(tiab) OR sperm injection*(tiab)) AND (art(tiab) OR artif*(tiab) OR assist*(tiab))) OR ivf*(tiab) OR in vitro fertili*(tiab) OR icsi(tiab) OR imsi(tiab) OR iui(tiab)	86403

#2	sperm aspirati*(tiab) OR pesa(tiab) OR tese(tiab) OR refertilisati*(tiab) OR refertilizati*(tiab) OR "Sterilization Reversal"(Mesh) OR (vas(tiab) AND reanastomos*(tiab)) OR sterilization revers*(tiab) OR sterilisation revers*(tiab) OR "Vasovasostomy"(Mesh) OR vasovasostom*(tiab) OR (vasectom*(tiab) AND revers*(tiab)) OR vasostom*(tiab) OR vasoepididymostom*(tiab) OR epididymovasostom*(tiab) OR "vaso epi"(tiab) OR sperm extracti*(tiab)	3505
#1	"Vasectomy"(Mesh) OR vasectom*(tiab) OR vas ligation*(tiab) OR vas occlusi*(tiab) OR intravasal thread*(tiab) OR obstructive azoospermi*(tiab)	6531

Embase.com

No.	Query	Results
#14	#13 NOT (#10 OR #8)	304
#13	#6 AND #12	428
#12	cohort:ti,ab,kw OR (case:ti,ab,kw AND (control:ti,ab,kw OR controll*:ti,ab,kw OR comparison:ti,ab,kw OR referent:ti,ab,kw)) OR risk:ti,ab,kw OR causation:ti,ab,kw OR causal:ti,ab,kw OR 'odds ratio':ti,ab,kw OR etiol*:ti,ab,kw OR aetiol*:ti,ab,kw OR 'natural history':ti,ab,kw OR outcome:ti,ab,kw OR course:ti,ab,kw OR retrospect*:ti,ab,kw OR 'epidemiology'/de OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR prognos*:ti,ab,kw	7232455
#11	#10 NOT #8	49
#10	#6 AND #9	63
#9	'clinical':ti,ab,kw AND 'trial':ti,ab,kw OR 'clinical trial'/exp OR random*:ti,ab,kw	2196330
#8	#6 AND #7	154
#7	'meta-analysis':ti,ab,kw OR 'meta analysis'/exp OR 'review'/exp OR review:ti,ab,kw	3309971
#6	#5 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	667
#5	#4 NOT ((animals)/lim NOT (humans)/lim) AND (1-1-1997)/sd	1048
#4	#1 AND #2 AND #3	1101
#3	'infertility therapy'/exp OR ((reproducti*:ti,ab,kw OR oocyte*:ti,ab,kw OR concepti*:ti,ab,kw OR seminat*:ti,ab,kw OR inseminat*:ti,ab,kw OR 'sperm injection':ti,ab,kw) AND (art:ti,ab,kw OR artif*:ti,ab,kw OR assist*:ti,ab,kw)) OR ivf*:ti,ab,kw OR 'in vitro fertili*':ti,ab,kw OR icsi:ti,ab,kw OR imsi:ti,ab,kw OR iui:ti,ab,kw	131286
#2	'sperm retrieval'/exp OR 'male sterilization reversal'/exp OR 'vasovasostomy'/exp OR ((sperm NEAR/3 aspirati*):ti,ab,kw) OR pesa:ti,ab,kw OR tese:ti,ab,kw OR refertilisati*:ti,ab,kw OR refertilizati*:ti,ab,kw OR ((vas NEAR/3 reanastomos*):ti,ab,kw) OR ((sterilization* NEAR/3 revers*):ti,ab,kw) OR ((sterilisation* NEAR/3 revers*):ti,ab,kw) OR ((sperm NEAR/3 extracti*):ti,ab,kw) OR vasovasostom*:ti,ab,kw OR ((vasectom* NEAR/3 revers*):ti,ab,kw) OR vasostom*:ti,ab,kw OR vasoepididymostom*:ti,ab,kw OR epididymovasostom*:ti,ab,kw OR 'vaso epi':ti,ab,kw	5567
#1	'vasectomy'/exp OR vasectom*:ti,ab,kw OR 'vas ligation*':ti,ab,kw OR 'vas occlusi*':ti,ab,kw OR 'intravasal thread*':ti,ab,kw OR 'obstructive azoospermia':ti,ab,kw	8237

Wiley/Cochrane Library

ID	Search	Hits
----	--------	------

#1	(vasectom* or "vas ligation*" or "vas occlusi*" or "intravasal thread*" or "obstructive azoospermia"):ti,ab,kw	163
#2	((sperm near/3 aspirati*) or pesa or tese or refertilisati* or refertilizati* or (vas near/3 reanastomos*) or (sterilization* near/3 revers*) or (sterilisation* near/3 revers*) or (sperm near/3 extracti*) or vasovasostom* or (vasectom* near/3 revers*) or vasostom* or vasoepididymostom* or epididymovasostom* or "vaso epi"):ti,ab,kw	127
#3	((reproducti* or oocyte* or concepti* or seminat* or inseminat* or "sperm injection*") and (art or artif* or assist*)) or ivf* or "in vitro fertili*" or icsi or imsi or iui):ti,ab,kw	6920
#4	#1 and #2 and #3	18

Bijlagen bij Module 3a Operatietechniek refertilisatie

Kennislacunes

Welke operatietechniek, dat wil zeggen macroscopisch (opereren met blote oog), met loepbril of microscopisch, dient te worden toegepast voor de refertilisatie van een man met obstructieve azoöspermie met betrekking tot de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters, restenose, ernstige oligospermie en azoöspermie?

Welke operatietechniek, dat wil zeggen 3-laags hechtingen, 2-laags hechtingen of met stent, dient te worden toegepast voor de refertilisatie van een man met obstructieve azoöspermie met betrekking tot de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters, restenose, ernstige oligospermie en azoöspermie?

Welke operatietechniek, dat wil zeggen robot-geassisteerde of microscopisch, dient te worden toegepast voor de refertilisatie van een man met obstructieve azoöspermie met betrekking tot de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters, restenose, ernstige oligospermie en azoöspermie?

De werkgroep beschouwt kennislacunes 1 en 2 een gepasseerd station in wetenschappelijk onderzoek. De huidige inzichten en overtuigingen van zowel nationale als internationale experts maken gerandomiseerde studies tussen microchirurgische refertilisatie en “blote oog” of loepbril geassisteerde technieken medisch ethisch niet toelaatbaar. Gezien de huidige hoge kosten en beperkte beschikbaarheid van operatierobots in Nederland acht de werkgroep een non-inferioriteitsstudie naar robotgeassisteerde versus microchirurgische refertilisatie vooralsnog niet klinisch relevant.

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren geformuleerd bij deze module.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Gebruik een operatiemiscroscop bij een refertilisatie bij een man met een obstructieve azoöspermie.	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis en ervaring met het afnemen van de anamnese bij beide partners	Disseminatie richtlijn	NVU NVOG	Nvt
Kies als hechttechniek tenminste een tweelaagse. Gebruik in ieder geval microchirurgie	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis en ervaring met het afnemen van de anamnese	Disseminatie richtlijn	NVU NVOG	Nvt

ch hechtmateria al.				bij beide partners			
---------------------------	--	--	--	-----------------------	--	--	--

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidencetabellen

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies (cohort studies, case-control studies, case series))¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy - otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question: Which surgical technique should be applied for vasectomy reversal in men with obstructive azoospermia? I1: macroscopic (loupe/ naked eye) versus microscopic vasovasostomy.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
1st author, year of publication	Type of study: Setting: Country: Source of funding:	<u>Inclusion criteria:</u> <u>Exclusion criteria:</u> <u>N total at baseline:</u> Intervention: Control: <u>Important prognostic factors</u> ² : <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> <i>I:</i> <i>C:</i> <i>Sex:</i> <i>I: % M</i> <i>C: % M</i> Groups comparable at baseline?	Describe intervention (treatment/procedure/test):	Describe control (treatment/procedure/test):	<u>Length of follow-up:</u> <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe) <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):	

					Reasons (describe)		
Hsieh (2005)	<p><u>Type of study:</u> retrospective observational cohort study.</p> <p><u>Setting:</u> single centre outpatients</p> <p><u>Country:</u> Taiwan</p> <p><u>Source of funding:</u> not reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> patients undergoing one-layer bilateral vasectomy reversal who had previously had primary vasectomy</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> patients who underwent VE for dry testicular end. Patients who were lost to follow-up or who had a vasectomy reversal for reasons other than restoring fertility were excluded from paternity calculations.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 42 Control: 32</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <u>Age ± SD:</u> I: 40.5 ± 6.3 (range 30-58) C: 41.3 ± 6.0 (range 28-64)</p> <p><u>Sex:</u></p>	MOLV by microscope: using an operating microscopic (magnification x 10-16). Technique was reported in a previous publication by Sharlip (1981) as follows: 9-0 nylon sutures placed through all layers of the vas deferens at the twelve, three, six, and nine-o' clock positions. The intervening spaces were then closed with one or two sutures of 9-0 nylon placed through the muscularis only. In most cases only one muscularis suture was needed between the full thickness sutures to eliminate leak of seminal fluid. Consequently, a total of eight sutures effected the anastomosis in most cases.	MOLV by loupe magnification: using 9/0 Nylon, four full-thickness sutures are placed precisely at 90 degrees intervals using a x3 loupe. One or two 9/0 Nylon muscularis sutures are then placed in the gaps between the full-thickness sutures, giving a total of 8–12 sutures.	<p><u>Length of follow-up:</u> not reported.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> not reported.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> not reported.</p>	<p>Descriptive statistics were used to test for differences between I and C.</p> <p><u>Paternity</u> Defined as the presence of motile sperm in the ejaculate at follow-up.</p> <p>I: 91% C: 89% P=0.55</p> <p><u>Pregnancy</u> Not specifically defined on forehead.</p> <p>I: 43% C: 39% P= 0.76</p>	<p>Notes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Both groups were operated by the same surgeon. - It was not reported what decided whether the patient was operated by microscope or loupe assisted VV (possible bias).

		<p>I: 100% M C: 100% M</p> <p>PVOI \pm SD: I: 8.1 \pm 5.0 years (range 0.33-25) C: 9.2 \pm 4.8 years (range 0.33-27)</p> <p>Not reported whether groups were comparable at baseline.</p>					
Jee (2010)	<p><u>Type of study:</u> retrospective observational cohort study.</p> <p><u>Setting:</u> single centre outpatients.</p> <p><u>Country:</u> South-Korea</p> <p><u>Source of funding:</u> not reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> men with obstructive azoospermia after vasectomy who underwent one-layer vasovasostomy.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> none reported.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 25 Control: 25 N=6 were excluded because of lack of follow-up (not reported which group).</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <u>Age \pm SD:</u></p>	<p>One-layer VV by microscope magnification (x16-25): Bilateral scrotal incisions were made with localization of the previous vasectomy site using penetrating towel clamps. The scar tissue was excised and a patent vas was identified both proximally and distally, and the distal vas was spatulated or dilated with fine lacrimal probes. Milky fluid oozing from the proximal vasal lumen was considered to be encouraging evidence of patency, but microscopic analysis was not done routinely. An approximating clamp held the two divided ends together and white background material was placed behind to improve visibility. The vas deferens were viewed by magnification from x16- x25 using a microscope (Universal S3; Carl Zeiss) with foot controls for focusing and zooming and a double-head unit. A</p>	<p>One-layer VV by loupe magnification (x4): Surgical procedures were identical to that of the microscope-group, except for the use of optical loupes (BLS-R; Neitz) and 8-0 nylon suture material.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> not reported.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> N=6, not reported to what group these participants belonged and for what reasons they were lost to follow-up.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported.</p>	<p>Descriptive statistics were used to test for differences between I and C.</p> <p><u>Patency</u> Define as the presence of motile sperm at 6 months post-surgery.</p> <p>I: 96% C: 72% P=0.021</p> <p><u>Pregnancy</u></p>	<p>Notes: - Authors claim they performed a 'retrospective comparative study with randomization'. But method of randomization was based on availability of microscope, which can not be considered 'at random'. (Possible bias) - All patients were operated by the same surgeon. - Semen analysis was performed at first, third and sixth month after surgery.</p>

		<p>I: 39.1 ± 5.3 C: 38.7 ± 4.5</p> <p>Age of female partner ± SD: I: 34.4 ± 4.7 C: 33.6 ± 4.3</p> <p>Sex: I: 100% M C: 100% M</p> <p>PVOI ± SD: I: 7.1 years (range 1-18) C: 6.9 years (range 1-16)</p> <p>Groups were comparable at baseline (data not shown).</p>	<p>9-0 nylon suture material was used to create one-layer anastomosis. All sutures were interrupted, approximating the full layers of vas including the margin of vasal mucosa to minimize an intraluminal exposure of suture material, with five sutures at the front. The vas was turned over and a further three sutures were placed at the back. In some cases, a few peri-vasal approximating sutures were added to reduce an anastomotic tension and to improve circulation. There were no difficulties in obtaining a sufficient length of vas to create a tension-free anastomosis and to retain the testis in the scrotum. The patients remained in bed until the next morning and then were allowed to get up and move about. Ice packs were used only for undue swelling or discomfort.</p>			<p>Not specifically defined on forehand.</p> <p>I: 40% C: 28% P=0.319</p>	<p>- Pregnancy was determined at least 2 years after vasectomy reversal.</p>
--	--	---	--	--	--	---	--

Abbreviations: MOLV: modified one-layer vasovasostomy; PVOI: post-vasectomy obstruction-interval; SD: standard deviation; VE: vaso-epididymostomy; VV: vaso-vasostomy
Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders)
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies (cohort studies, case-control studies, case series))¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy - otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question: Which surgical technique should be applied for vasectomy reversal in men with obstructive azoospermia? I2: robot-assisted versus. microsurgical vasovasostomy.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Kavoussi (2015)	<p><u>Type of study:</u> retrospective cohort study.</p> <p><u>Setting:</u> single centre outpatients.</p> <p><u>Country:</u> USA.</p> <p><u>Source of funding:</u> Not reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> consecutive group of men undergoing VV and VE, as well as men undergoing repeated attempts at reconstruction after failing vasectomy reversal with another surgeon.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> none reported.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 52 Intervention: 25 Control: 27</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age not reported.</i></p> <p><u>Sex:</u> I: 100% M C: 100% M</p>	<p><u>Robot-assisted vasectomy reversal:</u></p> <p>The scrotal incision for all VV was 1 cm in length longitudinally, and bilateral vasectomy defects were isolated and delivered through this single incision. For VE, the testicles were delivered through a median raphe incision. For VV, the abdominal and testicular ends of the vas deferens were sharply divided above and below the vasectomy defect, the fluid from the testicular end was examined under the light microscope, and saline was injected through the abdominal end to demonstrate patency. The microspike vas clamp was utilized to approximate the ends, and the anastomosis was performed with the da Vinci SI robotic system.</p> <p>VVs were performed in the straight, as well as the convoluted vas deferens depending on intraoperative findings.</p> <p>A modified one-layer anastomosis was performed with interrupted 9-0 nylon sutures. VE were performed using the two suture</p>	<p><u>Microsurgical vasectomy reversal:</u></p> <p>The scrotal incision for all VV was 1 cm in length longitudinally, and bilateral vasectomy defects were isolated and delivered through this single incision. For VE the testicles were delivered through a median raphe incision. For VV, the abdominal and testicular ends of the vas deferens were sharply divided above and below the vasectomy defect, the fluid from the testicular end was examined under the light microscope, and saline was injected through the abdominal end to demonstrate patency. The microspike vas clamp was utilized to approximate the ends, and the anastomosis was performed with the operative microscope.</p> <p>VVs were performed in the straight, as well as the convoluted vas deferens depending on intraoperative findings. A modified one-layer anastomosis was performed with interrupted 9-0 nylon sutures. VE were performed using the two suture</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> mean duration not reported, all patients had 6 weeks post-operative semen analysis.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported. Presumably only patients with complete data were selected.</p>	<p>Descriptive statistics were used to test for differences between I and C.</p> <p><u>Patency</u> Defined as the presence of sperm in the semen at 6 weeks post-vasectomy reversal.</p> <p>I: 92% C: 89% P= 0.72</p>	<p>Notes: - There was a non-random allocation to treatment: "each patient was counselled on both surgical techniques and selected the technique of choice for them. This may have also been based on cost for some patients (robot assisted surgery was 315 dollars more expensive)." - Data on pregnancy was still pending due to short duration of follow-up. The data were therefore not reported here as it was incomplete.</p>

		<p><i>PVOI:</i></p> <p><i>I:</i></p> <p><i>0-8 years: 48%</i></p> <p><i>9-15 years: 40%</i></p> <p><i>>15 years: 12%</i></p> <p><i>C:</i></p> <p><i>0-8 years: 33%</i></p> <p><i>9-15 years: 52%</i></p> <p><i>>15 years: 15%</i></p> <p><i>Surgical technique:</i></p> <p><i>I: 23 VV; 2 VE</i></p> <p><i>C: 22 VV; 5 VE</i></p> <p><i>Mean operative time:</i></p> <p><i>I: 150 min. (range unknown)</i></p> <p><i>C: 141 min. (range unknown)</i></p> <p>Unclear whether groups were comparable at baseline.</p>	intussuscepted technique with 10-0 nylon suture	intussuscepted technique with 10-0 nylon suture			
Parektaill (2010)	<p><u>Type of study:</u> retrospective observational cohort study.</p> <p><u>Setting:</u> single centre outpatients.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> men undergoing either robot or microscopic assisted vasectomy reversal.</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p><u>Robot-assisted microsurgical vasovasostomy:</u></p> <p>All cases were operated under general anaesthesia. Short version: a three-layer 10-0 and 9-0 suture anastomosis was</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p><u>Microscopic vasovasostomy:</u></p> <p>All cases were operated under general anaesthesia. Not reported how this was performed.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u></p> <p>mean 3 months (max. 22 months, minimum not reported.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Patency:</u></p> <p>No defined om text. All patients were</p>	<p>Notes:</p> <p>- Selection of approach was based on patient's choice after thorough discussion of options (the cost premium for</p>

	<p><u>Country:</u> USA.</p> <p><u>Source of funding:</u> no competing sources of financial support exist.</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u> none reported.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 27 Intervention: 20 Control: 7</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age ± SD:</i> I: 43 years (range 32-59) C: 34 years (range 30-40)</p> <p><i>Sex:</i> I: 100% M C: 100% M</p> <p><i>PVOI:</i> I: 9 years (range 1-19) C: 7 years (range 3-9)</p> <p><i>Mean operative time:</i> I: 109 min. (range 65-180) C: 128 min. (range 105-150)</p> <p>Groups comparable at</p>	<p>performed with the enhanced type S high-definition DaVinci™ robotic platform (Intuitive Surgical Sunnyvale, CA) with enhanced digital magnification (up to 15-20x).</p> <p>See full text for elaborate, step-by-step description of surgery.</p>		<p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported.</p>	<p>patent 2 months post-operative.</p> <p>I: 100% C: 100% P= not reported.</p> <p>Mean sperm count: I: 54 million sperms C: 11 million sperms P=0.04.</p>	<p>robot-assisted VV was 3100\$ above microscopic VV).</p>
--	---	---	---	--	---	---	--

		baseline? Not reported.					
Parekatill (2012)	Type of study: retrospective observational cohort study. Setting: single centre outpatients. Country: USA. Source of funding: no disclosures.	<u>Inclusion criteria:</u> men with obstructive azoospermia who underwent vasectomy reversal. <u>Exclusion criteria:</u> not reported. <u>N total at baseline:</u> 155 Intervention: 110 Control: 45 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>Median age ± SD:</i> <i>I: 41 years (range unknown)</i> <i>C: 39 years (range unknown)</i> <i>Sex:</i> <i>I: 100% M</i> <i>C: 100% M</i> <i>Operation technique:</i> <i>I: 66 bilateral VV;</i> <i>44 at least on one side VE</i>	Describe intervention (treatment/procedure/test): <u>Robot-assisted vasovasostomy or vaso-epididymostomy:</u> Short version: VV: Two-layer 10-0 and 9-0 nylon anastomosis; VE: 10-0 nylon double armed longitudinal intussusception technique Robot: Da Vinci type Si robotic system with high-definition digital visual magnification (up to 10-15x) Simultaneous tri-visual robotic platform utilizing three different video inputs through the TilePro software. Three views are simultaneously available for the microsurgeon: (1) the da Vinci Si 3D HD camera view, (2) the VITOM optical 16 to 20x camera lens system view (Karl-Storz Inc., Tuttlingen, Germany) and 3) a 40 to 100x optical microscopic view from the intra-op andrology laboratory microscope (Nikon Inc., Tokyo, Japan). See full text for elaborate, step-by-step description of surgery.	Describe control (treatment/procedure/test): <u>Microscopic vasovasostomy or vaso-epididymostomy:</u> VV: Two-layer 10-0 and 9-0 nylon anastomosis; VE: 10-0 nylon double armed longitudinal intussusception technique. Microscope: no details provided.	<u>Length of follow-up:</u> 17 months (range 1-52) <u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported. <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Patency</u> Defined >1 million sperm/ejaculate. I: VV: 96% C: VV: 80% P=0.02 Mean post-operative total motile sperm counts were not significantly higher in I versus. C, but the rate of postoperative sperm count recovery was significantly greater in I. (Exact data not shown). <u>Pregnancy</u> Pregnancy within 1 year post-operative. I: VV: 65% C: VV: 55% P>0.05.	Notes: - Selection of approach was based on patient choice. - outcome data for patients operated by VE were not reported for both groups.

		<p><i>C: 28 bilateral VV; 17 at least one side VE.</i></p> <p><i>PVOI: I: 7 years (range 1-21) C: 6.5 years (range 1-19)</i></p> <p><i>Median operative time: I: 97 min. (range 40-180) C: 120 min. (range 60-180)</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Yes, pre-operative characteristics were similar.</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders)**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Research question: Which surgical technique should be applied for vasectomy reversal in men with obstructive azoospermia? I1: macroscopic (loupe/ naked eye) versus microscopic vasovasostomy

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴ (unlikely/likely/unclear)
Hsieh (2005)	Unlikely, all men were undergoing bilateral vasectomy reversal who had previously had primary vasectomy.	Unclear, duration of follow-up was not reported. However, it was reported that patients without follow-up were excluded.	Unclear, for the outcome pregnancy it was not defined whether it concerned all or only ongoing pregnancies. Patency was clearly defined.	Likely, analysis were uncorrected (simple testing).
Jee (2010)	Unlikely, all men had obstructive azoospermia after vasectomy who underwent one-layer vasovasostomy.	Unclear, duration of follow-up was not reported.	Unclear, for the outcome pregnancy it was not defined whether it concerned all or only ongoing pregnancies. Patency was clearly defined.	Likely, analysis were uncorrected (simple testing).

- 1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
- 2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
- 3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
- 4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis**

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Research question: Which surgical technique should be applied for vasectomy reversal in men with obstructive azoospermia? I2: robot-assisted versus. microsurgical vasovasostomy..

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ²	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴
	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Kavoussi (2015)	Unclear, patient characteristics are missing (mean age).	Likely, follow-up was 6 weeks post-operation.	Unlikely, patency was clearly defined. Method of measurement was through semen analysis.	Likely, analysis were uncorrected.
Parekatill (2010)	Unlikely, all men had obstructive azoospermia due to previous vasectomy and underwent vasectomy reversal.	Likely, mean duration of follow-up was 3 months. It was not reported whether there were patients with incomplete outcome data.	Likely, patency was not defined. All patients were declared patent at 2 months postoperative.	Likely, analysis were uncorrected.
Parekatill (2012)	Unlikely, all men had obstructive azoospermia due to previous vasectomy and underwent vasectomy reversal.	Unlikely, mean duration of follow-up was 17 months. It was not reported whether there were patients with incomplete outcome data.	Likely, it was not defined whether pregnancy within 1 year postoperative referred to ongoing or all pregnancies. Patency was clearly defined.	Likely, analysis were uncorrected.

- 1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
- 2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
- 3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
- 4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Baker (2013)	Geen origineel artikel: narrative review
Belker (2001)	Geen origineel artikel: narrative review
Bernie (2012)	Geen origineel artikel: narrative review
Binsaleh (2014)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Bolduc (2007)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Chan (2005)	Dubbele
Chan (2005)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Chen (2016)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Choo (2009)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Dickey (2015)	Geen origineel artikel: narrative review
Dohle (2006)	Geen origineel artikel: narrative review
Dohle (2005)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Dohle (2005)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Dohle (2001)	Geen origineel artikel: narrative review
Elzanaty (2013)	Geen origineel artikel: narrative review
Elzanaty (2012)	Geen origineel artikel: narrative review
Etafy (2018)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen risk of bias beoordeling gedaan (wel systematische search). Wel gebruikt voor cross-referencing.
Fischer (2000)	Voldoet niet aan PICO: 1 laagshechting wordt vergeleken met 2 laagshechting
Fleming (2004)	Geen origineel artikel: narrative review
Friedrich (2006)	Geen Engels artikel (Duits)
Ganta (2003)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Goldstein (1998)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Goldstein (2006)	Geen origineel artikel: narrative review)
Gopi (2007)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot

Gudeloglu (2014)	Geen origineel artikel: narrative review
Harza (2013)	Geen origineel artikel: narrative review
Hernandez (1999)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkende studie (alle patiënten ondergingen dezelfde techniek)
Herrel (2013)	Geen origineel artikel: narrative review
Herrel (2015)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Ho (2009)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Ho (2005)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Hong (2016)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Hopps (2006)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Hsieh (2005)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Huang (2002)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkende studie (alle patiënten ondergingen dezelfde techniek)
Hussein (2015)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Jeon (2017)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Jokelainen (2001)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Karpman (2006)	Geen origineel artikel: narrative review
Karpman (2006)	Geen origineel artikel: narrative review
Kilciler (2007)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (case report)
Kim (1998)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Kirby (2017)	Geen origineel artikel: narrative review
Kolettis (2002)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkende studie (alle patiënten ondergingen dezelfde techniek)
Kolettis (2008)	Geen origineel artikel: narrative review
Kuang (2004)	Voldoet niet aan PICO: geen menselijke deelnemers
Kumar (2006)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Kumar (2010)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot

Li (2013)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Li (2004)	Artikel niet in het Engels (Chinees)
Lipshultz (2009)	Geen origineel artikel: narrative review
Marmar (2000)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Matsuda (2000)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Matsuda (2000)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Moon (2015)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Nagao (2002)	Artikel niet in het Engels (Japans)
Nagler (1999)	Geen origineel artikel: narrative review
Nagler (2009)	Geen origineel artikel: narrative review
Nyame (2016)	Voldoet niet aan PICO: 1 laagshechting wordt vergeleken met 2 laagshechting
Parekatil (2012)	Dubbele
Parekatil (2011)	Geen origineel artikel: narrative review
Pasqualotto (1999)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkende studie (alle patiënten ondergingen dezelfde techniek)
Patel (2016)	Geen origineel artikel: narrative review
Peng (2014)	Dubbele
Peng (2012)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Peng (2017)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkende studie (alle patiënten ondergingen dezelfde techniek)
Ping (2012)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Popken (2008)	Artikel niet in het Engels (Duits)
Safarinejad (2013)	Voldoet niet aan PICO: 1 laagshechting wordt vergeleken met 2 laagshechting
Santomauro (2012)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Schiff (2005)	Voldoet niet aan PICO: louter mensen die vaso-epididymostomie ondergingen
Schwarzer (2014)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Schwarzer (2012)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Seaman (1998)	Geen origineel artikel: narrative review

Shekarriz (2002)	Geen origineel artikel: narrative review
Silber (2004)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Smrkolj (2010)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Tezer (2006)	Geen origineel artikel: narrative review
van Dongen (2012)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek naar observatietechnieken/hechting/robot
Velasquez (2014)	Geen origineel artikel: narrative review
Wespes (2014)	Geen origineel artikel: narrative review
Zhang (2015)	Artikel niet in het Engels (Chinees artikel)
Zhang (2009)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Zhang (2013)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Zhao (2013)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Zhao (2015)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen dezelfde operatietechniek)
Zugor (2011)	Artikel niet in het Engels (case report van 2 gevallen)

Zoekverantwoording

PubMed 23 april 2018

Search	Query	Items found
#27	((#24 AND #12) NOT (#25 OR #26))	<u>19</u>
#26	((#24 AND #10) NOT #25)	<u>9</u>
#25	(#24 AND #8)	<u>9</u>
#24	(#23 NOT ("Animals"(Mesh) NOT "Humans"(Mesh)) AND ("1997"(Date - Entrez) : "3000"(Date - Entrez)))	<u>45</u>
#23	(#1 AND #22)	<u>180</u>
#22	"Sutures"(Mesh) OR sutur*(tiab) OR "Stents"(Mesh:NoExp) OR stent*(tiab)	<u>173220</u>
#21	((#18 AND #12) NOT (#19 OR #20))	<u>1</u>
#20	((#18 AND #10) NOT #19)	<u>5</u>
#19	(#18 AND #8)	<u>24</u>
#18	(#17 NOT ("Animals"(Mesh) NOT "Humans"(Mesh)) AND ("1997"(Date - Entrez) : "3000"(Date - Entrez)))	<u>36</u>
#17	(#1 AND #16)	<u>40</u>
#16	(#14 OR (#15 AND #4))	<u>42464</u>

#15	((Computer-Assisted(tiab) OR Computer-Aided(tiab) OR Image-Guided(tiab) OR robotic*(tiab) OR robot-assisted(tiab)))	74927
#14	"Surgery, Computer-Assisted"(Mesh)	17921
#13	((#7 AND #12) NOT (#11 OR #9))	123
#12	((("Epidemiologic Studies"(Mesh) OR "Prognosis"(Mesh) OR cohort(tiab) OR (case(tiab) AND (control(tiab) OR controll*(tiab) OR comparison(tiab) OR referent(tiab))) OR risk(tiab) OR causation(tiab) OR causal(tiab) OR "odds ratio"(tiab) OR etiol*(tiab) OR aetiol*(tiab) OR "natural history"(tiab) OR predict*(tiab) OR prognos*(tiab) OR outcome(tiab) OR course(tiab) OR retrospect*(tiab) OR follow up(tiab) OR followup(tiab) OR predict*(tiab) OR prognos*(tiab)))	6351263
#11	((#7 AND #10) NOT #9)	57
#10	((("Randomized Controlled Trial"(Publication Type) OR "Controlled Clinical Trial"(Publication Type) OR random*(tiab) OR placebo(tiab) OR "Drug Therapy"(Subheading) OR trial(tiab) OR groups(tiab)))	4423964
#9	(#7 AND #8)	116
#8	(((((review(tiab) OR "Review"(Publication Type) OR "Meta-Analysis as Topic"(Mesh) OR meta-analysis(tiab) OR "Meta-Analysis "(Publication Type)) NOT ("Letter"(Publication Type) OR "Editorial"(Publication Type) OR "Comment"(Publication Type))))))	2890415
#7	(#6 NOT ("Animals"(Mesh) NOT "Humans"(Mesh)) AND ("1997"(Date - Entrez) : "3000"(Date - Entrez)))	365
#6	(#1 AND #5)	729
#5	(#2 OR (#3 AND #4))	164389
#4	((("surgery" (Subheading) OR "Surgical Procedures, Operative"(Mesh) OR "Surgeons"(Mesh) OR surger*(tiab) OR surgical*(tiab) OR surgeon*(tiab) OR operation*(tiab) OR operative*(tiab) OR OR incisi*(tiab) OR excisi*(tiab) OR restorati*(tiab)))	4381740
#3	((("Microscopy"(Mesh) OR microscop*(tiab) OR loup*(tiab) OR glasses(tiab) OR magnifying glass* (tiab) OR macroscop*(tiab) OR by eye(tiab)))	957952
#2	((("Microsurgery"(Mesh) OR microsurg*(tiab)))	42524
#1	("Vasovasostomy"(Mesh) OR vasovasostom*(tiab) OR (vasectom*(tiab) AND revers*(tiab)) OR vasostom*(tiab) OR vasoepididymostom*(tiab) OR "vaso epi"(tiab) OR obstructive azoospermi*(tiab))	2729

Embase.com 24 april 2018

No.	Query	Results
#36	#35 NOT (#33 OR #32)	24
#35	#31 AND (cohort:ti,ab,kw OR (case:ti,ab,kw AND (control:ti,ab,kw OR controll*:ti,ab,kw OR comparison:ti,ab,kw OR referent:ti,ab,kw)) OR risk:ti,ab,kw OR causation:ti,ab,kw OR causal:ti,ab,kw OR 'odds ratio':ti,ab,kw OR etiol*:ti,ab,kw OR aetiol*:ti,ab,kw OR 'natural history':ti,ab,kw OR outcome:ti,ab,kw OR course:ti,ab,kw OR retrospect*:ti,ab,kw OR 'epidemiology'/de OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR prognos*:ti,ab,kw)	31
#34	#33 NOT #32	2

#33	#31 AND ('clinical':ti,ab,kw AND 'trial':ti,ab,kw OR 'clinical trial'/exp OR random*:ti,ab,kw)	3
#32	#31 AND ('meta-analysis':ti,ab,kw OR 'meta analysis'/exp OR 'review'/exp OR review:ti,ab,kw)	12
#31	#30 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	52
#30	#29 NOT ((animals)/lim NOT (humans)/lim) AND (1-1-1997)/sd	114
#29	#1 AND #28	219
#28	'suture'/exp OR 'stent'/exp OR sutur*:ti,ab,kw OR stent*:ti,ab,kw	286587
#27	#26 NOT (#24 OR #23)	4
#26	#22 AND (cohort:ti,ab,kw OR (case:ti,ab,kw AND (control:ti,ab,kw OR controll*:ti,ab,kw OR comparison:ti,ab,kw OR referent:ti,ab,kw)) OR risk:ti,ab,kw OR causation:ti,ab,kw OR causal:ti,ab,kw OR 'odds ratio':ti,ab,kw OR etiol*:ti,ab,kw OR aetiol*:ti,ab,kw OR 'natural history':ti,ab,kw OR outcome:ti,ab,kw OR course:ti,ab,kw OR retrospect*:ti,ab,kw OR 'epidemiology'/de OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR prognos*:ti,ab,kw)	6
#25	#24 NOT #23	3
#24	#22 AND ('clinical':ti,ab,kw AND 'trial':ti,ab,kw OR 'clinical trial'/exp OR random*:ti,ab,kw)	3
#23	#22 AND ('meta-analysis':ti,ab,kw OR 'meta analysis'/exp OR 'review'/exp OR review:ti,ab,kw)	19
#22	#21 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	32
#21	#20 NOT ((animals)/lim NOT (humans)/lim) AND (1-1-1997)/sd	74
#20	#1 AND #19	78
#19	#16 OR #18	58895
#18	#4 AND #17	54502
#17	'computer assisted':ti,ab,kw OR 'computer aided':ti,ab,kw OR 'image guided':ti,ab,kw OR robotic*:ti,ab,kw OR 'robot assisted':ti,ab,kw	108164
#16	'computer assisted surgery'/exp OR 'computer assisted surgery system'/exp	10516
#15	#14 NOT (#11 OR #10)	147
#14	#9 AND #13	224
#13	cohort:ti,ab,kw OR (case:ti,ab,kw AND (control:ti,ab,kw OR controll*:ti,ab,kw OR comparison:ti,ab,kw OR referent:ti,ab,kw)) OR risk:ti,ab,kw OR causation:ti,ab,kw OR causal:ti,ab,kw OR 'odds ratio':ti,ab,kw OR etiol*:ti,ab,kw OR aetiol*:ti,ab,kw OR 'natural history':ti,ab,kw OR outcome:ti,ab,kw OR course:ti,ab,kw OR retrospect*:ti,ab,kw OR 'epidemiology'/de OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR prognos*:ti,ab,kw	7248393
#12	#11 NOT #10	22
#11	#9 AND ('clinical':ti,ab,kw AND 'trial':ti,ab,kw OR 'clinical trial'/exp OR random*:ti,ab,kw)	34
#10	#9 AND ('meta-analysis':ti,ab,kw OR 'meta analysis'/exp OR 'review'/exp OR review:ti,ab,kw)	125
#9	#8 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	398
#8	#7 NOT ((animals)/lim NOT (humans)/lim) AND (1-1-1997)/sd	616
#7	#1 AND #6	962
#6	#2 OR #5	207374
#5	#3 AND #4	166836

#4	'surgery'/exp OR 'surgeon'/exp OR surger*:ti,ab,kw OR surgical*:ti,ab,kw OR surgeon*:ti,ab,kw OR operation*:ti,ab,kw OR operative*:ti,ab,kw OR incisi*:ti,ab,kw OR excisi*:ti,ab,kw OR restorati*:ti,ab,kw	5474065
#3	'microscopy'/exp OR 'surgical loupe'/exp OR 'microscope'/exp OR microscop*:ti,ab,kw OR loup*:ti,ab,kw OR glasses:ti,ab,kw OR 'magnifying glass*':ti,ab,kw OR macroscop*:ti,ab,kw OR 'by eye':ti,ab,kw	1109664
#2	'microsurgery'/exp OR 'surgical microscope'/exp OR microsurg*:ti,ab,kw	46386
#1	'vasovasostomy'/exp OR vasovasostom*:ti,ab,kw OR ((vasectom* NEAR/3 revers*):ti,ab,kw) OR vasostom*:ti,ab,kw OR vasoepididymostom*:ti,ab,kw OR epididymovasostom*:ti,ab,kw OR 'vaso epi':ti,ab,kw OR 'obstructive azoospermia':ti,ab,kw	3467

Wiley/Cochrane Library 24 april 2018

ID	Search	Hits
#1	(vasovasostom* or (vasectom* near/3 revers*) or vasostom* or vasoepididymostom* or epididymovasostom* or "vaso epi" or "obstructive azoospermia"):ti,ab,kw	61
#2	(microsurg*):ti,ab,kw	993
#3	(microscop* or loup* or glasses or "magnifying glass*" or macroscop* or "by eye"):ti,ab,kw	8048
#4	(surger* or surgical* or surgeon* or operation* or operative* or incisi* or excisi* or restorati*):ti,ab,kw	168895
#5	#3 and #4	2425
#6	#5 or #2	3306
#7	#6 and #1 Publication Year from 1997	16
#8	("computer assisted" or "computer aided" or "image guided" or robotic* or "robot assisted"):ti,ab,kw	18460
#9	#8 and #4	5195
#10	#1 and #9 Publication Year from 1997	2
#11	(satur* or stent*):ti,ab,kw	16445
#12	#1 and #11 Publication Year from 1997	4

I1: CDSR: 1; CENTRAL: 11; EED: 4.

I2: CENTRAL: 2.

I3: CENTRAL: 3; EED: 1.

Bijlagen bij Module 3b Operatietechniek: vasovasostomie versus vaso-epididymostomie

Kennislacunes

Wanneer is een vaso-epididymostomie geïndiceerd?

Wat is de toegevoegde waarde van het onderzoeken van vloeistof uit het vas deferens gedurende de refertilisatie op de uitkomst?

Wat is de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiters en levende geboorte bij vasovasostomie of vaso-epididymostomie op basis van intra-operatief semenonderzoek vergeleken met vasovasostomie zonder intra-operatief semenonderzoek bij mannen met obstructieve azoöspermie?

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Voer, in de optimale setting, een intraoperatief onderzoek uit van vocht uit het proximale vas deferens, op aanwezigheid van (motiele) zaadcellen. Met als doel te bepalen welke techniek, vaso-vasostomie danwel vaso-epididymostomie, bij de patiënt geïndiceerd is.	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis en ervaring met het afnemen van de anamnese bij beide partners	Disseminatie richtlijn	NVU NVOG	Nvt
Voer alleen een vasovasostomie uit, als er intra-operatief dun vloeibaar vocht uit het proximale deel van het vas deferens stroomt en/of dat (motiele) zaadcellen bevat. Ga in dat geval over tot vaso-epididymostomie, en neem kennis van	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis en ervaring met het afnemen van de anamnese bij beide partners	Disseminatie richtlijn	NVU NVOG	Nvt

<p>Module 4 "Peroperatief invriezen van zaadcellen".</p> <p>Indien dit niet mogelijk is, verwijs het paar door naar een centrum waar zowel een refertilisatie middels vaso-epididymostomie als geassisteerde voortplanting door middel van PESA/MESA/TESE gecombineerd met ICSI kan worden uitgevoerd.</p>							
<p>Gebruik de duur van het obstructie interval niet als absolute grens voor het uitvoeren van een vaso-epididymostomie of het uitvoeren van PESA/MESA/TESE gecombineerd met ICSI</p>	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis en ervaring met het afnemen van de anamnese bij beide partners	Disseminatie richtlijn	NVU NVOG	Nvt

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisiting, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidencetabellen

Er werden geen studies gevonden die de zoekvraag beantwoordden.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Berardinucci (1998)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle mannen ondergingen intraoperatieve semen analyse)
Bernie (2012)	Geen origineel artikel: narrative review
Chawla (2004)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking tussen vaso-vaso en/of vaso-epi op basis van intraoperatieve semenonderzoek versus vaso-vaso zonder intraoperatief semenonderzoek.
Fenig (2012)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen intraoperatieve semen analyse)
Fuchs (2016)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle mannen ondergingen vaso-epi)

Grober (2014)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen intraoperatieve semen analyse)
Hinz (2009)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten werden geopereerd op basis van Silber score)
Ho (2009)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen vaso-epi)
Kolettis (2006)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten hadden intraoperatieve waarneming van sperma)
Kolettis (2003)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen intraoperatieve semen analyse)
Kolettis (2008)	Geen origineel artikel: narrative review
Kumar (2010)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen vaso-epi)
Marmar (2000)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen vaso-epi)
Mui (2014)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten kregen vaso-vaso of vaso-epi op basis van Silber score)
Nagler (2009)	Geen origineel artikel: narrative review
Ostrowski (2017)	Voldoet niet aan PICO: data gaat over chirurgen niet over patiënten.
Parekattil (2012)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek tussen intraoperatieve beoordeling + beslissing ten gevolge van. geen intraoperatieve beoordeling
Parekattil (2005)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen intraoperatieve semen analyse)
Patel (2016)	Geen origineel artikel: narrative review
Peng (2011)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen vaso-epi)
Schiff (2005)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten onderginge vaso-epi)
Sigman (2004)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen intraoperatieve semen analyse)
Smith (2014)	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkend onderzoek (alle patiënten ondergingen intraoperatieve semen analyse)

Zoekverantwoording

PubMed 8 mei 2018

Search	Query	Items found
#9	((#3 AND #8) NOT (#7 OR #5))	43
#8	("Epidemiologic Studies"(Mesh) OR "Prognosis"(Mesh) OR cohort(tiab) OR case(tiab) AND (control(tiab) OR controll*(tiab) OR comparison(tiab) OR referent(tiab))) OR risk(tiab) OR causation(tiab) OR causal(tiab) OR "odds ratio"(tiab) OR etiol*(tiab) OR aetiol*(tiab) OR "natural history"(tiab) OR predict*(tiab) OR prognos*(tiab) OR outcome(tiab) OR course(tiab) OR retrospect*(tiab) OR follow up(tiab) OR followup(tiab) OR prognos*(tiab))	6367664
#7	((#3 AND #6) NOT #5)	14
#6	("Randomized Controlled Trial"(Publication Type) OR "Controlled Clinical Trial"(Publication Type) OR random*(tiab) OR placebo(tiab) OR "Drug Therapy"(Subheading) OR trial(tiab) OR groups(tiab))	4433873
#5	(#3 AND #4)	33
#4	((review(tiab) OR "Review"(Publication Type) OR "Meta-Analysis as Topic"(Mesh) OR meta-analysis(tiab) OR "Meta-Analysis "(Publication Type)) NOT ("Letter"(Publication Type) OR "Editorial"(Publication Type) OR "Comment"(Publication Type))))	2896836
#3	(#1 NOT ("Animals"(Mesh) NOT "Humans"(Mesh)) AND ("1998"(Date - Entrez) : "3000"(Date - Entrez)))	100

#1	((("Vasovasostomy"(Mesh) OR vasovasostom*(tiab) OR vasostom*(tiab)) AND (vasoepididymostom*(tiab) OR epididymovasostom*(tiab) OR "vaso epi"(tiab)))	163
----	---	-----

Embase.com 8 mei 2018

No.	Query	Results
#13	#12 NOT (#9 OR #7)	50
#12	#5 AND #11	79
#11	cohort:ti,ab,kw OR (case:ti,ab,kw AND (control:ti,ab,kw OR controll*:ti,ab,kw OR comparison:ti,ab,kw OR referent:ti,ab,kw)) OR risk:ti,ab,kw OR causation:ti,ab,kw OR causal:ti,ab,kw OR 'odds ratio':ti,ab,kw OR etiol*:ti,ab,kw OR aetiol*:ti,ab,kw OR 'natural history':ti,ab,kw OR outcome:ti,ab,kw OR course:ti,ab,kw OR retrospect*:ti,ab,kw OR 'epidemiology'/de OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR prognos*:ti,ab,kw	7272221
#10	#9 NOT #7	3
#9	#5 AND #8	4
#8	'clinical study':ti,ab,kw AND 'trial':ti,ab,kw OR 'clinical trial'/exp OR random*:ti,ab,kw	2117681
#7	#5 AND #6	46
#6	'meta-analysis':ti,ab,kw OR 'meta analysis'/exp OR 'review'/exp OR review:ti,ab,kw	3322375
#5	#4 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	126
#4	#3 NOT ((animals)/lim NOT (humans)/lim) AND (1-1-1997)/sd	184
#3	#1 AND #2	235
#2	vasoepididymostom*:ti,ab,kw OR epididymovasostom*:ti,ab,kw OR 'vaso epi':ti,ab,kw	384
#1	'vasovasostomy'/exp OR vasovasostom*:ti,ab,kw OR ((vasectom* NEAR/3 revers*):ti,ab,kw) OR vasostom*:ti,ab,kw	1328

Wiley/Cochrane Library 8 mei 2018

ID	Search	Hits
#1	(vasovasostom* or (vasectom* near/3 revers*) or vasostom*):ti,ab,kw	24
#2	(vasoepididymostom* or epididymovasostom* or "vaso epi"):ti,ab,kw	6
#3	#1 and #2 Publication Year from 1997	1

CENTRAL: 1.

Bijlagen bij Module 4 Peroperatief invriezen van zaadcellen

Kennislacunes

Wat is de kans restenose, na refertilisatie bij een man met obstructieve azoöspermie?

Welke factoren zijn gerelateerd aan de kans op doorgankelijkheid van de zaadleiders, bij de man met obstructieve azoöspermie?

Is de kans op een gezonde zwangerschap en een gezond kind hoger en kosteneffectiviteit beter wanneer intraoperatieve MESA/TESE simultaan aan refertilisatie wordt aangeboden?

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven en tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijk en voor acties ³	Overige opmerkingen
Biedt niet routinematig intraoperatieve MESA/TESE aan, bij mannen met obstructieve azoöspermie die refertilisatie ondergaan.	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van de richtlijn	NVU NVOG	
Bespreek met patient en partner de optie van intraoperatieve chirurgische zaadwinning door middel van MESA/TESE, in het kader van refertilisatie, postoperatieve azoöspermie risico en risico op restenose.	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van de richtlijn	NVU NVOG	
Biedt intraoperatieve MESA/TESE aan bij re-refertilisatie, vaso-epididymostomie en wanneer peroperatief blijkt of het vermoeden ontstaat dat succesvolle reconstructie niet haalbaar is.	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van de richtlijn	NVU NVOG	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisiteatie,

publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidencetabellen

Evidence table for prognostic studies

Research question: What are prognostic factors for patency, restenosis, secondary azoospermia in men with obstructive azoospermia after refertilisation?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Davis, 2017	<p><u>Type of study:</u> retrospective observational cohort study.</p> <p><u>Setting:</u> hospital outpatients, single centre.</p> <p><u>Country:</u> Ireland</p> <p><u>Source of funding:</u> not reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> sample of consecutive men undergoing vasectomy reversal.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> none reported.</p> <p><u>N=</u> 106</p> <p><u>Mean age ± SD:</u> Age at vasectomy: 33 ± 6 (24-52) Age at reversal: 42 ± 7 (range 30-57)</p> <p><u>Sex:</u> 100%M</p> <p><u>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):</u> Mean PVOI ± SD: 8 years (SD unknown) (3 months – 22 years).</p> <p>Bilateral VV: N=103 Unilateral VV: N=3.</p> <p>Age of female partner: 34 ± 4 (27-45)</p>	<p><u>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</u> Prognostic factors were male age at reversal, male smoking status, PVOI.</p> <p>Postoperative semen analysis was offered to all patients 3 months after surgery to determine patency. Other methods of measurement not reported.</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> not reported.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> N (%): 27 (25.0%).</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> N=27 did not attend semen follow-up analysis. Reasons not reported.</p>	<p><u>Incidence of patency:</u> 75.0%</p> <p><u>Patency</u> Defined as the presence of sperm with tails.</p> <p>Results from multivariate logistic regression analysis. The outcome refers to the odds for a live birth compared to no live birth.</p> <p><u>Significant associations:</u> PVOI: OR: 0.991 (95%CI unknown) (β=-0.009); P=0.028.</p> <p><u>Non-significant associations:</u> Male age at time of reversal: OR 1.003 (95%CI unknown) (β= 0.003); P=0.946. Male smoking: OR 0.997 (95%CI unknown) (β= -0.003); P=0.995.</p>	<p><u>Vasectomy reversal:</u> VV was performed by a single urologist. Under general anaesthesia via a midline 2-3 cm incision, the vasectomy site was bypassed, by end to end anastomoses, completing a modified 1-layer technique using 7-0 moncryl sutures over a 2-0 nylon suture stent in all procedures. Visual aid was by surgical loupes, not operating microscope. Post-operative care included scrotal support dressing, analgesia and suggested rest. Stent sutures were removed at day 5.</p> <p><u>NB:</u> - The following factors were presumably dropped for multivariate analysis due to non-significant associations in univariate analysis: male age at vasectomy indication for reversal, indication for cancelled reversal, concomitant TESE. - A proportion of couples with risk factors for failed vasectomy reversal (prolonged PVOI and/or increased female age) were offered intraoperative sperm retrieval by TESE with cryopreservation</p>

						<p>concomitant with reversal procedure. In the event of failed reversal such couples could proceed directly to ICSI. TESE technique: transverse 5mm incision through the tunica albuginea whereby testicular parenchyma was extruded to deliver a 5x5 mm fragment.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Demographic data on male smoking status not reported. - Odds ratios were calculated by hand. - Of the 116 men scheduled for vasectomy reversal, there were 10 cancellations due to cost (N=3), change of partner (N=3) and change of mind (N=4).
Gerrard (2007)	<p><u>Type of study:</u> retrospective observational cohort study.</p> <p><u>Setting:</u> hospital outpatients, single centre.</p> <p><u>Country:</u> USA.</p> <p><u>Source of funding:</u> not reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> all men who underwent microsurgical vasectomy reversals.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> patients with less than 6-12 months follow-up were excluded from the patency rate analysis, unless they had sperm in semen.</p> <p><u>N=</u> 294</p> <p><u>Mean age ± SD:</u> Age at reversal: 39.7 ± 6.6.</p>	<p><u>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</u> Prognostic factors were male age, PVOI, surgical technique (VV versus. VE), sperm observed intraoperatively, and follow-up time (when available, studied in separate analysis).</p> <p>A semen analysis was obtained between 4 weeks – 3 months post-surgery, and generally every 3 months until pregnancy was established or the patient discontinued follow-up.</p> <p>Follow-up data were obtained from review of the medical records, phone contact, and letters from patients.</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> All participants included in patency rate analysis (N=266) had a minimum of 6 months follow-up. Exact duration of follow-up was known for N=207: mean duration of follow-up was 28.0 months ± 26.3.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u></p>	<p><u>Incidence of patency:</u> 88.7% (N=266)</p> <p><u>Patency</u> Patency was defined as the presence of motile sperm in at least on post-operative semen analysis.</p> <p>Results from multivariate logistic regression analysis. The outcome refers to the odds for patency compared to no patency.</p> <p><u>Significant associations (N=266):</u> PVOI: OR unknown (95%CI unknown); P=0.019</p>	<p><u>Vasectomy reversal:</u> was performed by one of three urologic surgeons under general anaesthesia with either a modified one-layer technique or a formal two-layer technique.</p> <p><u>NB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - There were no effect sizes reported, only P-values. - The following factors were also studied as prognostics factors but are not (bio)logically associated with the outcome: female partner age, female factors (not specified), and repeat procedures (not specified, presumably repeat fertilisation attempts). All were not

		<p><u>Sex</u>: 100%M</p> <p><u>Other important characteristics (confounders and effect modifiers)</u>: Mean PVOI \pm SD: 9.4 years \pm 5.3. Age of female partner: 31.3 \pm 4.6 Couples with female factors: 6.5%. Couples with repeat procedures: 9.9%. Sperm observed intra-operatively: 89.9%.</p>		<p>- N (%): 28 (9.5%) with no patency data, regardless of duration of follow-up.</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Did not have a semen analysis, reasons not reported.</p>	<p>Presence of sperm or sperm parts intraoperatively: OR unknown (95%CI unknown); P= 0.001</p> <p><i>Significant associations (for participants with >6 months follow-up N=207):</i> PVOI: OR unknown (95%CI unknown); P=0.044.</p> <p><i>Non-significant associations (N=266):</i> Male age, and surgical technique (ORs unknown (95%CIs unknown); P-values unknown).</p> <p><i>Non-significant associations (for participants with >6 months follow-up N=207):</i> Presence of sperm or sperm parts intraoperatively; male age, and surgical technique (ORs unknown (95%CIs unknown); P-values unknown).</p>	<p>significantly associated with the outcome (data not shown).</p> <p>- Incidence of patency for N=207 with follow-up >6 months was not reported.</p>
Magheli (2010)	<p><u>Type of study</u>: retrospective observational cohort study.</p> <p><u>Setting</u>: hospital outpatients, single centre.</p>	<p><u>Inclusion criteria</u>: all men undergoing vasectomy reversal for obstructive azoospermia.</p> <p><u>Exclusion criteria</u>: patients whose partners achieved pregnancy by ART.</p>	<p><u>Describe prognostic factor(s) and method of measurement</u>: Prognostic factors were age, granuloma (uni/bilateral versus. no granuloma), obstructive interval (5-10, 11-15, >15 years).</p> <p>Post-operative evaluation included serial semen analyses</p>	<p><u>Endpoint of follow-up</u>: not reported, duration of follow-up not reported.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> N (%): 83 (24.9%)</p>	<p><u>Incidence of patency</u>: 97.2% When stratified for PVOI: <5 years: 98.6% 5-10 years: 97.6% 11-15 years: 95.3% >15 years: 97.1%</p> <p>When stratified for sperm granuloma: No granuloma: 97.0%</p>	<p><u>Vasectomy reversal</u>: performed under general anaesthesia. In most cases, a multilayer technique was used to achieve VV anastomosis. Microscopic examination of the seminal fluid was performed intraoperatively, placing a drop of fluid on a slide and diluting with normal saline.</p>

	<p><u>Country:</u> Germany</p> <p><u>Source of funding:</u> not reported.</p>	<p><u>N=334</u></p> <p><u>Mean age ± SD:</u> Data shown stratified for obstructive interval Age at reversal: <5 years: 39.1 ± 6.9 5-10 years: 40.5 ± 5.6 10-15 years: 42.8 ± 5.8 >15 years: 43.9 ± 8.4</p> <p><u>Sex:</u> 100%M</p> <p><u>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):</u> PVOI: <5 years: 29.3% 5-10 years: 33.5% 10-15 years: 23.4% >15 years: 13.8%</p> <p>Age of female partner: <5 years: 31.6 ± 5.5 5-10 years: 31.3 ± 4.9 10-15 years: 32.0 ± 4.7 >15 years: 32.0 ± 5.2</p> <p>Sperm granuloma: None: 76.3% Unilateral: 15.9% Bilateral: 7.8%</p> <p>Mean % of motile sperm: <5 years: 57 ± 21 5-10 years: 50 ± 21</p>	<p>every 3 months until pregnancy was achieved. Patency was defined as the presence of any sperm in the ejaculate. Samples with no sperm were not further processed via centrifugation.</p> <p>It was not specified what data were extracted by phone interview.</p>	<p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> No semen analysis available. Unknown why.</p>	<p>Unilateral granuloma: 97.2% Bilateral granuloma: 100%</p> <p>When stratified for operation technique: VV/VV: 96.6% VV/-: 91.7% VV/VE: 100% VE/VE: 100% VE/-: 100%</p> <p><u>Patency:</u> Patency was defined as the presence of any sperm in the ejaculate.</p> <p>Results from multivariable cox regression analysis refer to the hazard ratio to for patency compared to no patency during follow-up.</p> <p><i>Significant associations:</i> There were no significant associations.</p> <p><i>Non-significant associations:</i> Age of the men: HR 0.92 (95%CI 0.81—1.04); P=0.162. Granuloma unilateral versus. no granuloma: HR 1.55 (95%CI 0.17-14.48); P=0.928.</p>	<p><u>NB:</u> - age of the female partner, Age of the female partner: HR 0.95 (95%CI 0.80-1.12); P=0.524.</p> <p>- sperm motility and sperm count were not studied as prognostic factors - exact method of analysis not reported (presumably cox regression as HR were reported). - N (%): 729/1063= 68.6% were excluded from study population. Patients without follow-up fertility data were excluded from the study, reasons not reported.</p>
--	---	---	--	--	--	---

		<p>10-15 years: 39 ± 26 >15 years: 42 ± 22</p> <p>Sperm count (Mio/mL): <5 years: 30 ± 31 5-10 years: 35 ± 25 10-15 years: 26 ± 24 >15 years: 28 ± 23</p>			<p>Granuloma bilateral versus. no granuloma: not applicable. PVOI: 5-10 versus. < 5 years: HR 0.63 (95%CI 0.05-7.23); P overall=0.890. 11-15 versus. <5 years: HR 0.42 (95%CI 0.04-4.32); P overall=0.890 >15 versus. <5 years: HR 0.72 (95%CI 0.04-12.78); P overall=0.890.</p>	
Smrkolj (2010)	<p><u>Type of study:</u> retrospective cohort study.</p> <p><u>Setting:</u> single centre hospital outpatients.</p> <p><u>Country:</u> Slovenia.</p> <p><u>Source of funding:</u> no financial or commercial conflict of interest reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> men with obstructive azoospermia with normal serum FSH, testicular volume >30ml and spermatozoa present in the testicular biopsy according to the WHO criteria. All men either underwent VE (N=72) or ICSI-TESE (N=34).</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> none reported.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 106 ICSI-TESE: 72 VE: 34</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age ± SD:</i> <i>ICSI: 37.7 ± 7.9</i></p>	<p><u>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</u> Prognostic factors were male age, female age, duration of infertility, tobacco intake, testicular histology, inflammation markers in the ejaculate before anastomosis (reduced semen volume and leukocytospermia) and sperm count and motility during epididymal exploration on ductal system patency.</p> <p>Methods of measurement were not reported.</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> not reported. Follow-up occurred at 3 months post-operative and every 3 months thereafter. Mean duration of follow-up was not reported.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported.</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Not reported.</p>	<p><u>Incidence of patency:</u> ICSI-TESE: N.A. VE: 63.3%</p> <p><u>Patency:</u> Not defined in text.</p> <p>Results from multivariate logistic regression analysis. The outcome refers to the odds for patency compared to no patency only for men who underwent VE (N=34).</p> <p><u>Significant factors:</u> Male age (<38 versus. ≥38 years): Beta: 2.629; OR 13.861 (95%CI 1.359-141.350); P=0.026. Testicular histology (normal spermatogenesis versus. mixed lesions): beta: 2.390; OR 10.923 (95%CI 1.090-109.430); P=0.042.</p>	<p><u>Notes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - This study also reports on 404 men with non-obstructive azoospermia, which is not reported here. - Duration of infertility was not shown

		<p>VE: 34.5 ± 5.8</p> <p>Age of female partner ± SD: ICSI: 32.5 ± 4.7 VE: 30.3 ± 5.4</p> <p>Sex: ICSI: 100% M VE: 100% M</p> <p>Congenital absence of vas deferens (%): ICSI: 19.4% VE: 0%</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>			<p><i>Non-significant factors:</i> Duration of infertility, tobacco intake, inflammation markers in the ejaculate before anastomosis (reduced semen volume and leukocytospermia) and sperm count and motility were not significantly associated. Data not shown.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

Abbreviations: ART= assisted reproductive technique; PVOI = post vasectomy obstructive interval; VE= vaso-epididymostomy; VV= vasovasostomy.

Table of quality assessment - prognostic studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Research question: What are prognostic factors for patency, restenosis, secondary azoospermia in men with obstructive azoospermia after refertilisation?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)
Davis, 2017	Yes, all men had obstructive azoospermia and were scheduled for vasovasostomy.	Unclear, duration of follow-up was not reported.	Yes, patency was defined as the presence of sperm with tails. Method of measurement was post-operative semen analysis.	Unclear, patient characteristics were presumably extracted from medical records, but this was not explicitly reported.	No, 25% did not have outcome data as they did not attend semen follow-up analysis. Reasons not reported.	Unclear, some reported patient characteristics were not included in multivariate analysis. Presumably, these factors were not significantly associated with the outcome and therefore left out, but

						this is not reported by the authors.
Gerrard, 2012	Yes, all men had obstructive azoospermia and were scheduled for vasovasostomy.	Yes, mean duration was 28.0 months \pm 26.3.	Yes, patency was defined as the presence of motile sperm in at least on post-operative semen analysis. Method of measurement: semen analysis.	Unclear, prognostic factor 'female factors' and 'repeat procedures' were not clearly defined. Data were extracted by '(...) review of the medical records, phone contact, and letters from patients.'	No, 9.5% did not have patency data. Reasons not reported.	Unclear, multivariate analysis were not shown in Tables, only in text without effect sizes. In addition, not all factors from Table 1 that were presumably included in multivariate analysis were mentioned as non-significant factors.
Magheli, 2010	Yes, all men had obstructive azoospermia and were scheduled for vasovasostomy and/or vasoepididymostomy	Unclear, duration of follow-up was not reported.	Yes, patency was defined as the presence of any sperm in the ejaculate. Method of measurement: semen analysis.	Unclear, method of measurement is not explicitly reported. Presumably data were extracted from patients files and during phone interviews. Definitions were clear.	No, 24.9% did not have semen analysis data. Reasons not reported.	No, sperm motility and sperm count were not studied as prognostic factors.
Smrkolj (2010)	Likely, men with obstructive azoospermia with normal spermatogenesis presenting with infertility. Only from a few it is reported that origin of infertility is congenital absence of vas deferens or inflammation.	Unclear, mean duration of follow-up was not reported.	Unclear, it was not specifically reported whether pregnancy concerned all ongoing pregnancies. Presumably this included % miscarriages as well.	Unclear, method of measurement is not explicitly reported. In addition, it was unclear whether tobacco intake referred to male patient or female partner.	Unclear, no data reported.	Yes, multivariate analysis corrected for most important prognostic factors, such as age, smoking, obstructive interval etc.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Anger (2003)	Geen origineel artikel: narrative review
Belker (1997)	Voldoet niet aan PICO: geen van onze uitkomsten bestudeerd + voldoet niet aan selectiecriteria: alleen beschrijvende statistiek.
Boyle (2006)	Voldoet niet aan PICO: geen prognostische factoren bestudeerd.
Bromage (2007)	Voldoet niet aan PICO: geen van onze uitkomsten bekeken.
Crain (2004)	Geen origineel artikel: data gaat over enquête onder behandelaars, geen patiëntdata
Darewicz (2001)	Dubbel: zelfde artikel als Schrepferman 2001 (reeds geïncludeerd)
Dohle (2006)	Geen origineel artikel: narrative review
Dohle (2005)	Dubbel artikel: zelfde als Dohle 2005 (reeds geïncludeerd)
Dohle (2001)	Geen origineel artikel: narrative review
Glazier (1999)	Voldoet niet aan PICO: geen van onze uitkomsten bekeken.
Griffiths (2004)	Voldoet niet aan PICO: geen van onze uitkomsten bekeken.
Hibi (2003)	Voldoet niet aan selectie criteria: alleen beschrijvend (N=5)
Hibi (2000)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Jarow (1997)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Jarrow (1997)	Geen origineel artikel: narrative review
Kolettis (2005)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Lipshultz (2009)	Geen origineel artikel: narrative review
Miyaoka (2013)	Geen origineel artikel: narrative review
Pasqualotto (1999)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Ping (2010)	Voldoet niet aan PICO: NOA en OA patiënten tezamen.
Robb (2009)	Geen origineel artikel: narrative review
Schoor (2002)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Schrepferman (2001)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen univariaat)
Sheynkin (1998)	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen multivariate analyse (alleen beschrijvend)
Tezer (2006)	Geen origineel artikel: narrative review
Vasectomy reversal Fertil Steril. (2004)	Geen origineel artikel: rapport

Zoekverantwoording

PubMed 18 mei 2018

Search	Query	Items found
#24	(#23 NOT (#21 OR #20))	77

<u>#23</u>	(#19 AND ("Epidemiologic Studies"(Mesh) OR "Prognosis"(Mesh) OR cohort(tiab) OR case(tiab) AND (control(tiab) OR controll*(tiab) OR comparison(tiab) OR referent(tiab))) OR risk(tiab) OR causation(tiab) OR causal(tiab) OR "odds ratio"(tiab) OR etiol*(tiab) OR aetiol*(tiab) OR "natural history"(tiab) OR predict*(tiab) OR prognos*(tiab) OR outcome(tiab) OR course(tiab) OR retrospect*(tiab) OR follow up(tiab) OR followup(tiab) OR predict*(tiab) OR prognos*(tiab)))	<u>137</u>
<u>#22</u>	(#21 NOT #20)	<u>38</u>
<u>#21</u>	(#19 AND ("Randomized Controlled Trial"(Publication Type) OR "Controlled Clinical Trial"(Publication Type) OR random*(tiab) OR placebo(tiab) OR "Drug Therapy"(Subheading) OR trial(tiab) OR groups(tiab)))	<u>41</u>
<u>#20</u>	(#19 AND ((review(tiab) OR "Review"(Publication Type) OR "Meta-Analysis as Topic"(Mesh) OR meta-analysis(tiab) OR "Meta-Analysis "(Publication Type)) NOT ("Letter"(Publication Type) OR "Editorial"(Publication Type) OR "Comment"(Publication Type))))	<u>46</u>
<u>#19</u>	(#17 NOT ("Animals"(Mesh) NOT "Humans"(Mesh)) AND ("1997"(Date - Entrez) : "3000"(Date - Entrez)))	<u>201</u>
<u>#17</u>	(#9 AND #10)	<u>224</u>
<u>#18</u>	(#17 AND #13)	<u>2</u>
<u>#13</u>	(15882733(uid) OR 2715309(uid) OR 16580381(uid))	<u>3</u>
<u>#10</u>	("Cryopreservation"(Mesh) OR "Semen Preservation"(Mesh) OR cryopreservati*(tiab) OR cryofixati*(tiab) OR cryonic*(tiab) OR freeze(tiab) OR freezing(tiab) OR frozen(tiab))	<u>144085</u>
<u>#9</u>	("Vasovasostomy"(Mesh) OR vasovasostom*(tiab) OR (vasectom*(tiab) AND revers*(tiab)) OR vasostom*(tiab) OR vasoepididymostom*(tiab) OR "vaso epi"(tiab) OR epididymovasostom*(tiab) OR obstructive azoospermi*(tiab))	<u>2774</u>

#20 SR's

#22 RCT's

#24 epidem studies

Embbase.com 18 mei 2018

No.	Query	Results
#10	#9 NOT (#7 OR #6)	36
#9	#5 AND ((cohort:ti,ab,kw OR (case:ti,ab,kw AND (control:ti,ab,kw OR controll*:ti,ab,kw OR comparison:ti,ab,kw OR referent:ti,ab,kw)) OR risk:ti,ab,kw OR causation:ti,ab,kw OR causal:ti,ab,kw OR 'odds ratio':ti,ab,kw OR etiol*:ti,ab,kw OR aetiol*:ti,ab,kw OR 'natural history':ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR prognos*:ti,ab,kw OR outcome:ti,ab,kw OR course:ti,ab,kw OR retrospect*:ti,ab,kw OR 'epidemiology'/de OR follow) AND up:ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR prognos*:ti,ab,kw)	56
#8	#7 NOT #6	14
#7	#5 AND ('clinical':ti,ab,kw AND 'trial':ti,ab,kw OR 'clinical trial'/exp OR random*:ti,ab,kw)	17
#6	#5 AND ('meta-analysis':ti,ab,kw OR 'meta analysis'/exp OR 'review'/exp OR review:ti,ab,kw)	55
#5	#4 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	225
#4	#3 NOT ((animals)/lim NOT (humans)/lim) AND (1-1-1997)/sd	325

#3	#1 AND #2	344
#2	'sperm preservation'/exp OR (('cryopreservation'/exp OR cryopreservati*:ti,ab,kw OR cryofixati*:ti,ab,kw OR cryonic*:ti,ab,kw OR freeze:ti,ab,kw OR freezing:ti,ab,kw OR frozen:ti,ab,kw) AND ('sperm'/exp OR sperm*:ti,ab,kw OR semen:ti,ab,kw))	13672
#1	'vasovasostomy'/exp OR vasovasostom*:ti,ab,kw OR (vasectom*:ti,ab,kw AND revers*:ti,ab,kw) OR vasostom*:ti,ab,kw OR vasoepididymostom*:ti,ab,kw OR epididymovasostom*:ti,ab,kw OR 'vaso epi':ti,ab,kw OR 'obstructive azoospermia':ti,ab,kw	3694

Wiley/Cochrane Library 18 mei 2018

ID	Search	Hits
#1	(vasovasostom* or (vasectom* and revers*) or vasostom* or vasoepididymostom* or epididymovasostom* or "vaso epi" or "obstructive azoospermia"):ti,ab,kw	66
#2	((cryopreservati* or cryofixati* or cryonic* or freeze or freezing or frozen) and (sperm* or semen)):ti,ab,kw	401
#3	#1 and #2 Publication Year from 1997	4

CENTRAL – 4

Update van de search met aanvullende termen voor patency op 14 september 2018

PubMed 14 september 2018

Search	Query	Items found
#13	#12 NOT (#10 OR #9)	74
#12	#8 AND ("Epidemiologic Studies"(Mesh) OR "Prognosis"(Mesh) OR cohort(tiab) OR (case(tiab) AND (control(tiab) OR controll*(tiab) OR comparison(tiab) OR referent(tiab))) OR risk(tiab) OR causation(tiab) OR causal(tiab) OR "odds ratio"(tiab) OR etiol*(tiab) OR aetiol*(tiab) OR "natural history"(tiab) OR predict*(tiab) OR prognos*(tiab) OR outcome(tiab) OR course(tiab) OR retrospect*(tiab) OR follow up(tiab) OR followup(tiab) OR predict*(tiab) OR prognos*(tiab))	126
#11	#10 NOT #9	31
#10	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"(Publication Type) OR "Controlled Clinical Trial"(Publication Type) OR random*(tiab) OR placebo(tiab) OR "Drug Therapy"(Subheading) OR trial(tiab) OR groups(tiab))	35
#9	#8 AND ((review(tiab) OR "Review"(Publication Type) OR "Meta-Analysis as Topic"(Mesh) OR meta-analysis(tiab) OR "Meta-Analysis "(Publication Type)) NOT ("Letter"(Publication Type) OR "Editorial"(Publication Type) OR "Comment"(Publication Type)))	30
#8	#7 NOT ("Animals"(Mesh) NOT "Humans"(Mesh)) AND ("1997"(Date - Entrez) : "3000"(Date - Entrez))	144
#7	#4 NOT #6	308
#6	#2 AND #5	227

#5	"Cryopreservation"(Mesh) OR "Semen Preservation"(Mesh) OR cryopreservati*(tiab) OR cryofixati*(tiab) OR cryonic*(tiab) OR freeze(tiab) OR freezing(tiab) OR frozen(tiab)	146281
#4	#2 AND #3	321
#3	patency(tiab) OR patent(tiab) OR nonpaten*(tiab) OR stenos*(tiab) OR restenos*(tiab)	227787
#2	"Vasovasostomy"(Mesh) OR vasovasostom*(tiab) OR (vasectom*(tiab) AND revers*(tiab)) OR vasostom*(tiab) OR vasoepididymostom*(tiab) OR "vaso epi"(tiab) OR epididymovasostom*(tiab) OR obstructive azoospermi*(tiab)	2817

#9 = SR (30)

#11 = RCT (31)

#13 = Epidemiologische studies (74)

Embase.com 14 september 2018

No.	Query	Results
#13	#12 NOT (#10 OR #9)	57
#12	#8 AND ((cohort:ti,ab,kw OR (case:ti,ab,kw AND (control:ti,ab,kw OR controll*:ti,ab,kw OR comparison:ti,ab,kw OR referent:ti,ab,kw)) OR risk:ti,ab,kw OR causation:ti,ab,kw OR causal:ti,ab,kw OR 'odds ratio':ti,ab,kw OR etiol*:ti,ab,kw OR aetiol*:ti,ab,kw OR 'natural history':ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR prognos*:ti,ab,kw OR outcome:ti,ab,kw OR course:ti,ab,kw OR retrospect*:ti,ab,kw OR 'epidemiology'/de OR follow) AND up:ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR prognos*:ti,ab,kw)	77
#11	#10 NOT #9	11
#10	#8 AND ('clinical':ti,ab,kw AND 'trial':ti,ab,kw OR 'clinical trial'/exp OR random*:ti,ab,kw)	13
#9	#8 AND ('meta-analysis':ti,ab,kw OR 'meta analysis'/exp OR 'review'/exp OR review:ti,ab,kw)	32
#8	#7 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	152
#7	#6 NOT ((animals)/lim NOT (humans)/lim) AND (1-1-1997)/sd	243
#6	#3 NOT #5	383
#5	#1 AND #4	351
#4	'sperm preservation'/exp OR (('cryopreservation'/exp OR cryopreservati*:ti,ab,kw OR cryofixati*:ti,ab,kw OR cryonic*:ti,ab,kw OR freeze:ti,ab,kw OR freezing:ti,ab,kw OR frozen:ti,ab,kw) AND ('sperm'/exp OR sperm*:ti,ab,kw OR semen:ti,ab,kw))	14080
#3	#1 AND #2	401
#2	patency:ti,ab,kw OR patent:ti,ab,kw OR nonpaten*:ti,ab,kw OR stenos*:ti,ab,kw OR restenos*:ti,ab,kw	323650
#1	'vasovasostomy'/exp OR vasovasostom*:ti,ab,kw OR (vasectom*:ti,ab,kw AND revers*:ti,ab,kw) OR vasostom*:ti,ab,kw OR vasoepididymostom*:ti,ab,kw OR epididymovasostom*:ti,ab,kw OR 'vaso epi':ti,ab,kw OR 'obstructive azoospermia':ti,ab,kw	3771

Wiley/Cochrane Library 14 september 2018

ID	Search	Hits
#1	(vasovasostom* or (vasectom* and revers*) or vasostom* or vasoepididymostom* or epididymovasostom* or "vaso epi" or "obstructive azoospermia"):ti,ab,kw	63
#2	(patency OR patent OR nonpaten* OR stenos* OR restenos*):ti,ab,kw	16399
#3	#1 AND #2	7
#4	((cryopreservati* or cryofixati* or cryonic* or freeze or freezing or frozen) and (sperm* or semen)):ti,ab,kw	446

#5	#1 AND #4	5
#6	#3 NOT #5	7

CENTRAL: 7.

Bijlagen bij Module 5 Follow-up na refertilisatie

Kennislacunes

Wat is de optimale follow up van patiënten met obstructieve azoospermie die een refertilisatie ondergingen en hun partners?

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
<p>Voer 3 maanden na de refertilisatie semenanalyse volgens de WHO manual uit:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bespreek de medisch technische uitkomst van de behandeling. Bespreek de interpretatie van de uitslag van semenanalyse in het kader van de te verwachten tijd tot natuurlijke zwangerschap. <p>Herhaal de semenanalyse na 6 weken in geval van postoperatieve azoospermie.</p>	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van de richtlijn	NVU NVOG	
<p>Bespreek bij persistente postoperatieve azoospermie de mogelijkheid van re-vasovasostomie/ vaso-epididymostomie/ chirurgisch verkrijgen van zaadcellen door middel van PESA/MESA/TESE, waarna ICSI verwijzing voor MESA/TESE-ICSI indien intraopeatief zaadcellen</p>	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van de richtlijn	NVU NVOG	

gecryopreserveerd zijn.							
Herhaal in semenanalyse 6 maanden postoperatief, indien in de eerste postoperatieve semenanalyse sprake is van: <ul style="list-style-type: none"> • cryptozoospermie (zaadcel concentratie < 1 x 10⁶ /ml); • extreme oligospermie (zaadcel concentratie < 5 x 10⁶ /ml) en/of • ernstige asthenospermie (progressieve motiliteit < 20%) en/of • een VCM 0 tot 3. 	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van de richtlijn	NVU NVOG	
Besprek met het paar dat de kans op natuurlijke zwangerschap sterk verlaagd maar niet nihil is.	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van de richtlijn	NVU NVOG	
Besprek de mogelijkheid van cryopreservatie met patiënt en partner, en bied het eventueel aan indien in de eerste postoperatieve semenanalyse sprake is van: <ul style="list-style-type: none"> • cryptozoospermie (zaadcel concentratie < 1 x 10⁶ /ml); • extreme oligospermie (zaadcel concentratie < 5 x 10⁶ /ml) en/of • ernstige asthenospermie (progressieve motiliteit < 20%) en/of • een VCM 0 tot 3. Patiënt en partner zelf met verzoek om cryopreservatie komen.	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van de richtlijn	NVU NVOG	

Overweeg spontane conceptie af te wachten, gedurende 6 tot 18 maanden als in de eerste postoperatieve semenanalyse sprake is van: <ul style="list-style-type: none"> normospermie (volume > 1.5ml, zaadcel concentratie > 15 x 10⁶ /ml, progressieve motiliteit > 32 %) en/of een VCM > 10; een VCM 3 tot 10. 	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van de richtlijn	NVU NVOG	
Herhaal semenanalyse 6, 12 en 18 maanden postoperatief bij uitblijven van natuurlijke zwangerschap. Overweeg verwijzing naar de gynaecoloog voor geassisteerde voortplanting met zaadcellen uit het ejaculaat wanneer natuurlijke zwangerschap uitblijft. Na 6 maanden onbeschermd coitus bij een VCM 3 tot 10. Na 12 maanden onbeschermd coitus bij normospermie en/of een VCM > 10. Neem kennis van de tijd tot natuurlijke conceptie na refertilisatie tot 18 maanden postoperatief.	< 1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn	Gebrek aan kennis van de richtlijn	Disseminatie van de richtlijn	NVU NVOG	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak

onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidencetabellen

Niet van toepassing. Er is geen literatuursearch verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de werkgroep van mening is dat deze uitgangsvraag zich niet goed laat vangen door een literatuursearch.

Exclusietabel

Niet van toepassing. Er is geen literatuursearch verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de werkgroep van mening is dat deze uitgangsvraag zich niet goed laat vangen door een literatuursearch.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing. Er is geen literatuursearch verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de werkgroep van mening is dat deze uitgangsvraag zich niet goed laat vangen door een literatuursearch.

Bijlage Enquête NVU

Q1. Uw gegevens

Answer Choices	Responses	
Naam	100,00%	50
Ziekenhuis waar u werkt	100,00%	50
	Answered	50
	Skipped	0

Q2. Voert u vasovasostomieën (VVS) en/of vaso-epididymostomieën (VES) uit in uw kliniek?

Answer Choices	Responses	
Ja (ga verder naar vraag 3)	46,00%	23
Nee (ga naar het einde van de pagina en verstuur de vragenlijst)	54,00%	27
	Answered	50
	Skipped	0

Q3. Hoe lang (hoeveel jaar) voert u vasovasostomieën (VVS) en/of vaso-epididymostomieën (VES) uit?

Answered	24
Skipped	26

Q4. Hoe vaak voert u deze ingreep gemiddeld uit per jaar?

Answered	24
Skipped	26

Q5. Hanteert u een grens van het obstructie interval tussen vasectomie en hersteloperatie waarboven u geen refertilisatie meer aanbiedt?

Answer Choices	Responses	
Geen	54,55%	12
5 jaar	0,00%	0
10 jaar	13,64%	3
15 jaar	4,55%	1
Anders, namelijk	27,27%	6
	Answered	22
	Skipped	28

Q6. Houdt u een leeftijdsgrens van de vrouwelijke partner aan waarboven u geen refertilisatie meer aanbiedt?

Answer Choices	Responses	
Geen	39,13%	9
38 jaar	17,39%	4
40 jaar	13,04%	3
42 jaar	0,00%	0
Anders, namelijk	30,43%	7
	Answered	23

Skipped 27

Q7. Met welke techniek voert u de hersteloperatie uit?

Answer Choices	Responses	
Met een loepbril	39,13%	9
Met een operatie microscoop	43,48%	10
Met het blote oog	4,35%	1
Anders, namelijk	13,04%	3
	Answered	23
	Skipped	27

Q8. Hieronder staan een aantal voorgenomen knelpunten uit, die als onderwerp kunnen dienen voor de richtlijn Obstructieve Azoöspermie. Hier zal een top 5 uit gekozen worden, die daadwerkelijk wordt uitgewerkt. Zou u een top 3 kunnen aangeven: welke knelpunten vindt u het belangrijkste?(U hoeft maar drie bolletjes aan te klikken, de overige bolletjes kunt u leeg laten)

	1	2	3	Total
A. Met welke techniek is de kans op een kind het grootst: refertilisatie of ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen?	54,55% 6	27,27% 3	18,18% 2	11
B. Wat is de prognostische waarde van leeftijd van de vrouw bij refertilisatie versus ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen?	14,29% 1	42,86% 3	42,86% 3	7
C. Zijn er eigenschappen van de vrouw die doorslaggevend zijn voor het kiezen voor refertilisatie versus ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen? Wat zijn factoren bij de vrouw die een goede kans geven op spontane conceptie na succesvolle operatie?	14,29% 1	57,14% 4	28,57% 2	7
D. Hoe belangrijk is het obstructie interval in de beslissing chirurgische refertilisatie versus ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen?	53,33% 8	26,67% 4	20,00% 3	15
E. Hoe snel na een sterilisatie is de kans op epididymale disfunctie dermate groot dat rekening gehouden moet worden met vaso-epididymostomie (VES) ipv vaso-vasostomie (VVS)?	42,86% 3	57,14% 4	0,00% 0	7
F. Wanneer is intra-operatief cryopreserveren van epididymale of testiculaire zaadcellen tijdens chirurgische reconstructie geïndiceerd?	16,67% 1	66,67% 4	16,67% 1	6

G. Wat is kosteneffectiever: refertilisatie of ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen?	20,00%	2	40,00%	4	40,00%	4	10
H. Is er een absoluut tijdsinterval tussen vasectomie en hersteloperatie waarna je geen refertilisatie meer moet doen? Vanaf welke leeftijd van de man mag je op basis van ethische gronden weloverwogen een hersteloperatie weigeren?	25,00%	3	33,33%	4	41,67%	5	12
I. ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen wordt nu wel vergoed door de zorgverzekering maar hersteloperatie van vasectomie niet. In hoeverre mogen de financiën meewegen bij het maken van een keuze tussen ICSI en een hersteloperatie?	20,00%	1	40,00%	2	40,00%	2	5
J. Heeft de wens van het paar voor 1 kind invloed op de keuze voor een hersteloperatie of geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaad?	20,00%	1	80,00%	4	0,00%	0	5
K. Is er een verschil in risico op aangeboren afwijkingen na een hersteloperatie of ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen?	25,00%	1	75,00%	3	0,00%	0	4
L. Hoe vaak blijkt na succesvolle refertilisatie de zaadkwaliteit alsnog achteruit te gaan door restenose?	36,36%	4	36,36%	4	27,27%	3	11
M. Welke randvoorwaarden zijn er om spontane zwangerschap af te wachten? Hoe lang moeten mensen proberen spontaan zwanger te worden?	14,29%	1	42,86%	3	42,86%	3	7
N. Welke randvoorwaarden zijn er om spontane zwangerschap na een succesvolle refertilisatie af te wachten?	14,29%	1	57,14%	4	28,57%	2	7
O. Hoe dient de voorlichting aan patiënten eruit te zien?	60,00%	3	20,00%	1	20,00%	1	5
P. Welke ervaring/opleiding is nodig om vaso-vasostomieen (VVS) te kunnen verrichten?	42,86%	3	42,86%	3	14,29%	1	7
						Answered	23
						Skipped	27

Q9. Zijn er nog andere vragen/knelpunten waar u in de praktijk tegenaan loopt bij het voorlichten en behandelen van patiënten met obstructieve azoöspermie? Zo ja, geef hieronder aan wat deze zijn.

Answered	7
Skipped	43

Bijlage Schriftelijke knelpuntanalyse

Knelpunten richtlijn Obstructieve Azoöspermie

Zoals opgesteld na de eerste werkgroepvergadering:

- Met welke techniek is de kans op een kind het grootst: refertilisatie of ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen?
- Wat is de prognostische waarde van leeftijd van de vrouw bij refertilisatie versus ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen?
- Zijn er eigenschappen van de vrouw die doorslaggevend zijn voor het kiezen voor refertilisatie versus ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen? Wat zijn factoren bij de vrouw die een goede kans geven op spontane conceptie na succesvolle hersteloperatie?
- Hoe belangrijk is het obstructie interval in de beslissing chirurgische refertilisatie versus ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen?
- Hoe snel na een sterilisatie is de kans op epididymale disfunctie dermate groot dat rekening gehouden moet worden met vaso-epididymostomie (VES) ipv vaso-vasostomie (VVS)?
- Wanneer is intra-operatief cryopreserveren van epididymale of testiculaire zaadcellen tijdens chirurgische reconstructie geïndiceerd?
- Wat is kosteneffectiever: refertilisatie of ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen?
- Is er een absoluut tijdsinterval tussen vasectomie en hersteloperatie waarna je geen refertilisatie meer moet doen? Vanaf welke leeftijd van de man mag je op basis van ethische gronden weloverwogen een hersteloperatie weigeren (vrouw blijft hoogstwaarschijnlijk alleen met kind achter)?
- ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen wordt nu wel vergoed door de zorgverzekering maar hersteloperatie van vasectomie niet. In hoeverre mogen de financiën meewegen bij het maken van een keuze tussen ICSI en een hersteloperatie?
- Heeft de wens van het paar voor 1 kind invloed op de keuze voor een hersteloperatie of geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaad?
- Is er een verschil in risico op aangeboren afwijkingen na een hersteloperatie of ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen?
- Hoe vaak blijkt na succesvolle refertilisatie de zaadkwaliteit alsnog achteruit te gaan door restenose?
- Welke randvoorwaarden zijn er om natuurlijke zwangerschap af te wachten? Hoe lang moeten mensen proberen spontaan zwanger te worden?
- Welke randvoorwaarden zijn er om natuurlijke zwangerschap na een succesvolle refertilisatie af te wachten?
- Hoe dient de voorlichting aan patiënten eruit te zien?
- Welke ervaring/opleiding is nodig om vaso-vasostomie (VVS) te kunnen verrichten?

Commentaar V&VN

(Hetty Ockhuijsen)

De volgende knelpunten zijn geprioriteerd door de V&VN:

- Met welke techniek is de kans op een kind het grootst: refertilisatie of ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen?
- Zijn er eigenschappen van de vrouw die doorslaggevend zijn voor het kiezen voor refertilisatie versus ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen? Wat zijn factoren bij de vrouw die een goede kans geven op spontane conceptie na succesvolle hersteloperatie?

Opmerking V&VN: Ik neem aan dat leeftijd dan ook wordt meegenomen? Moet je ook niet kijken naar beïnvloedende factoren bij de man zoals bijvoorbeeld leefstijl?

- Wanneer is intra-operatief cryopreserveren van epididymale of testiculaire zaadcellen tijdens chirurgische reconstructie geïndiceerd?
- Wat is kosteneffectiever: refertilisatie of ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen?
- Is er een absoluut tijdsinterval tussen vasectomie en hersteloperatie waarna je geen refertilisatie meer moet doen? Vanaf welke leeftijd van de man mag je op basis van ethische gronden weloverwogen een hersteloperatie weigeren (vrouw blijft hoogstwaarschijnlijk alleen met kind achter)?

Commentaar Freya

(Joyce Hoffman)

Als bestuur hebben wij ons over deze knelpunten gebogen en zijn tot een aantal conclusies gekomen:

De punten A, D, G, K en N zijn voor ons vooral van groot belang als wij kijken naar patiëntenperspectief en het kostenaspect.

Ten aanzien van D en daarmee samenhangend I : Wij zijn van mening dat een keuze tussen ICSI en een hersteloperatie geen financiële maar een medische keuze moet zijn. Er moet geen sprake zijn van het eerst kiezen voor drie keer ICSI omdat dat wordt vergoed om vervolgens alsnog aan een hersteloperatie te beginnen.

Wat betreft F en in dat verlengde L en N: Het doel van een hersteloperatie is het krijgen van een kind. Als er op het moment van operatie zaadcellen te oogsten zijn, dient dat wat ons betreft (met toestemming van patiënt uiteraard) altijd te gebeuren omdat dat gebeurt in het kader van het genoemde doel, namelijk een kind. Hiermee zijn de vragen van L en N minder aan de orde want staat “vers” zaad ter beschikking.

Punt O vinden wij geen onderdeel van een richtlijn maar een vanzelfsprekend gevolg van deze richtlijn.

Wat buiten dit kader valt maar wat ons betreft wel zeer wezenlijk is, is het stadium vóór de refertilisatie namelijk het moment van sterilisatie! Op dat moment dient de patiënt duidelijk gemaakt te worden wat de gevolgen zijn van zijn keuze en dient er “verwachtingsmanagement” plaats te vinden, namelijk dat de op dat moment gemaakte keuze voor sterilisatie in principe voor het leven is en dat refertilisatie een lastig proces is zonder garantie op resultaat. Onze indruk is dat sterilisatie (te) vaak een technische kwestie is waarbij de nodige voorlichting met daarbij het uit de weg ruimen van mythes te weinig plaatsvindt.

Uiteraard zijn wij graag bereid om ook in een later stadium mee te denken aan deze richtlijn en wensen jullie succes bij de bijeenkomst vanavond.