

De kliniek van de mannelijke (in)fertiliteit

dr W. de Ronde, endocrinoloog VU Medisch Centrum
Amsterdam



Rol endocrinoloog beperkt

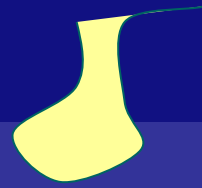
- De oorzaak van mannelijke sub / infertiliteit is vaak onbekend
- Slechts een klein deel van de oorzaken is behandelbaar
- De interventie vindt doorgaans plaats bij de vrouw (ook al is de man de oorzaak)



Waar zoeken wij naar

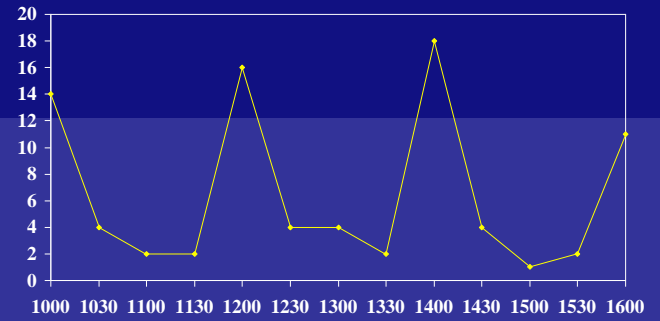
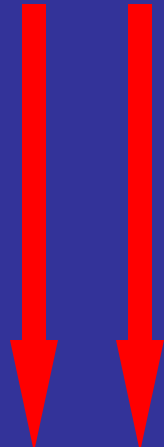
- **Behandelbare oorzaken van infertiliteit**
- **Aandoeningen die om een andere reden behandeling behoeven**





LH

FSH

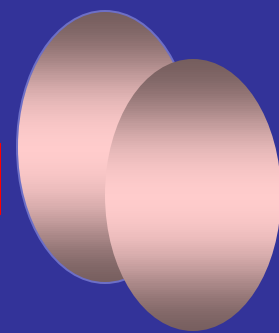


GnRH pulse generator

testosteron



Leydigeel



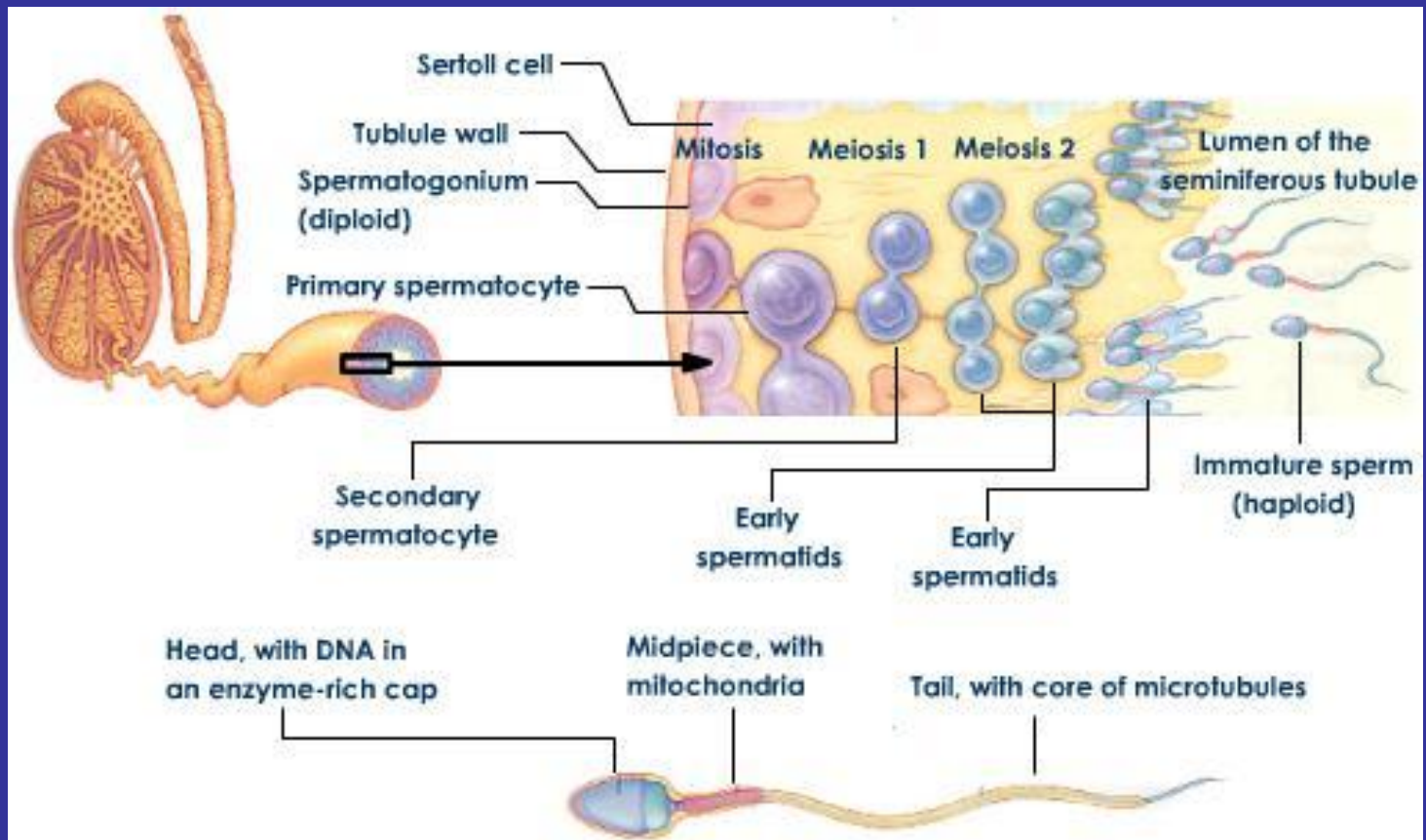
zaadballen

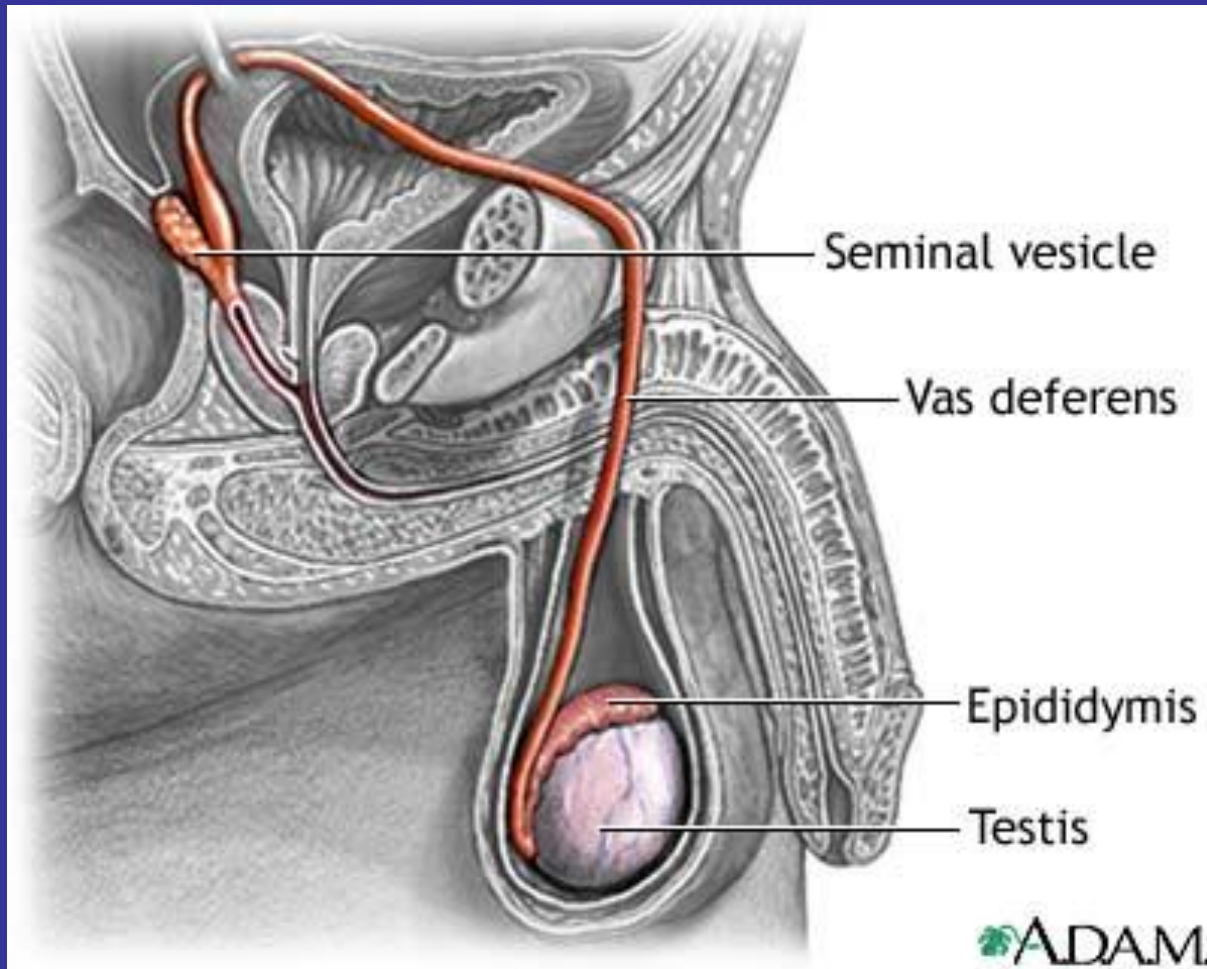


Sertoliceel

Inhibine B







Wat zijn therapeutisch opties?

- Wegnemen seksuologische / systemische factoren
- Toedienen GnRH
- Toedienen LH / FSH
- Opheffen obstructieve oorzaken (uroloog)
- IVF / ICSI (+PESA of TESE) (uroloog /gynaecoloog)



Wat zijn therapeutisch opties?

- Wegnemen seksuologische / systemische factoren
- Toedienen GnRH
- Toedienen LH / FSH
- Opheffen obstructieve oorzaken (uroloog)
- IVF / ICSI (+PESA of TESE) (uroloog /gynaecoloog)



Screening op behandelbare oorzaken

- Oriënterende anamnese / lichamelijk onderzoek
- Hormonaal onderzoek
- semenanalyse



Screening op behandelbare oorzaken

- **Anamnese**
 - Operaties / bestraling / chemotherapie / trauma
 - Reuk
 - Cryptorchisme
 - Puberteitsontwikkeling
 - Lichaamsbeharing / scheerfrequentie
 - Gynaecomastie
 - Libido
 - Erectieproblemen
 - Alcoholgebruik / geneesmiddelen



Screening op behandelbare oorzaken

- **Lichamelijk onderzoek**
 - Lengte / gewicht
 - Lichaamsbouw / vetverdeling
 - Lichaamsbehandling
 - Gynaecomastie
 - Genitale ontwikkeling
 - Testiculair volume



Screening op behandelbare oorzaken

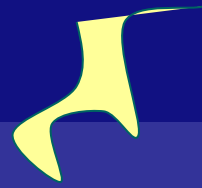
- **hormonaal onderzoek**
 - Testosteron
 - LH
 - FSH
 - Prolactine
 - SHBG
 - Inhibine B



De heer E. geb 1982

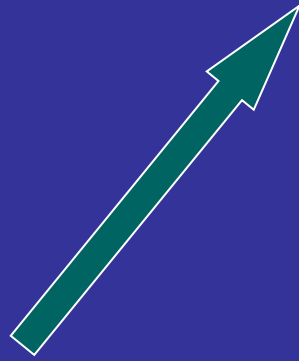
- **VG: acromegalie** waarvoor chirurgie en radiotherapie waarna panhypopituitarisme
- **Volledige substitutie** (waaronder Sustanon)
- **Geen klachten.**
- **Acromegale habitus, testes bz 7 cc**
- **LH / FSH onderdrukt, T 37 nmol/l**
- **azoospermie**



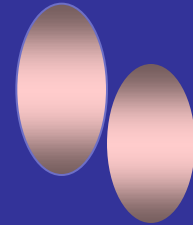


LH

FSH



testosteron



zaadballen



Wat te doen?

- Stop Sustanon
- Start LH (hCG) 2 x per week 1500 IE sc (en FSH)



Na 3 maanden

- **Stop Sustanon**
- **Start LH (hCG) 2 x per week 1500 IE sc (en FSH)**

- **Testosteron 8 nmol/l**
- **Patiënt klaagt over vermoeidheid, gebrek aan libido, komt nauwelijks tot een zaadlozing**



- **Continuieren hCG**
- **Toevoegen FSH**
- **herstart Sustanon**



gepubliceerde resultaten

- hCG therapie gedurende 3-6 maanden
- 70% bereikt spermatogenese >1.5 milj/ml)
- Responstijd varieert tussen 3 en 18 maanden
- 27% kans op zwangerschap



gepubliceerde resultaten

- **Indicatoren voor respons**
 - Verworven hypogonadotroop hypogonadisme na puberteit
 - Eerdere succesvolle behandeling
 - Groter testiculair volume
 - Lagere BMI
 - Snelle respons op hCG monotherapie
 - Normaal ingedaalde testes



Na 6 maanden

Semenanalyse

aantal 2 milj / ml

beweeglijkheid 34%

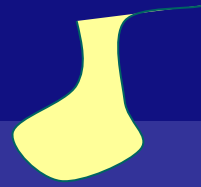
Na 12 maanden zwanger!



De heer A. geb 1975

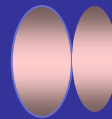
- VG: blanco
- Geen klachten. Scheren 1 x per week
- Weinig lichaamsbehandling, testesvolume bz 4 cc
- LH 12, FSH 21, T 7
- azoospermie





LH

FSH



zaadballen



Klinefelter syndroom

- Prevalentie 1 : 700
- Hypergonadotroop hypogonadisme
- Azoospermie
- Zeer kleine testes
- XXY karyotype
- Variabel fenotype



Wat te doen?

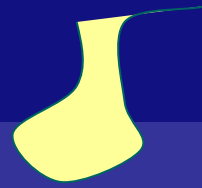
- **Bespreken testosterontherapie**
- **Bespreken KID / adoptie**
- **Uitleg ICSI-TESE**



De heer V. geb 1968

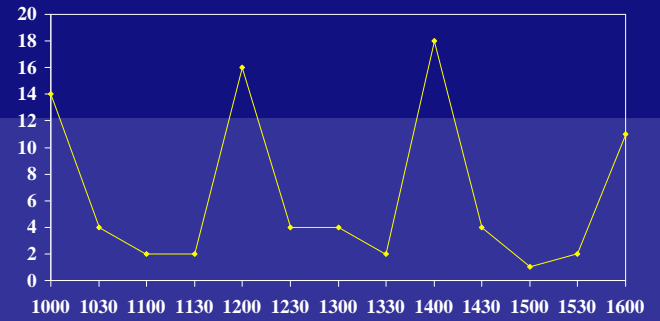
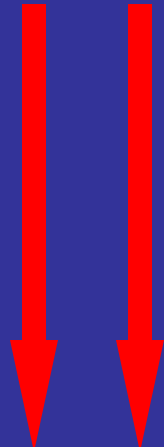
- **VG: bekend met Kallmann syndroom**
- **Wordt vanaf 17 jaar behandeld met Sustanon**
- **Geen klachten, goed geviriliseerd**
- **Testiculair volume 4 cc bz**
- **LH <1, FSH <1, T 36**
- **azoospermie**





LH

FSH

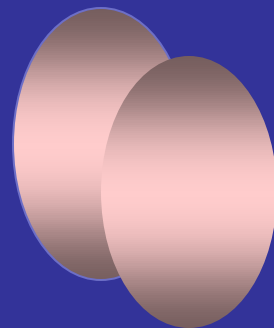


GnRH pulse generator

testosteron



Leydigeel



zaadballen



Sertoliceel

Inhibine B



Wat te doen?

- **Stop Sustanon**
- **Start GnRH therapie of hCG 2 x per week
1500 EH**



Wat te doen?

- Stop Sustanon
- Start GnRH therapie of hCG 2 x per week 1500 EH
- Na 3 maanden: T 7 nmol/l
- hCG 2 x per week 1500 IU, toevoegen FSH 75 IE 2 x per week



Wat te doen?

- Stop Sustanon
- Start GnRH therapie of hCG 2 x per week
1500 EH
- Na 6 maanden: T 8 nmol/l
- azoospermie



Wat te doen?

- **Stop Sustanon**
- **Start GnRH therapie of hCG 2 x per week
1500 EH**

- **Na 9 maanden: T 8 nmol/l**
- **Azoospermie**
- **Advies ophogen FSH 2 x per week 150 IE**



Wat te doen?

- **Stop Sustanon**
- **Start GnRH therapie of hCG 2 x per week
1500 EH**

- **Na 12 maanden: T 9 nmol/l**
- **Azoospermie**



Wat te doen?

- **Stop Sustanon**
- **Start GnRH therapie of hCG 2 x per week
1500 EH**

- **Na 18 maanden: T 9 nmol/l**
- **Azoospermie, geen kandidaat voor ICSI**



gepubliceerde resultaten

- **Kallmann patiënten bereiken zelden normalisatie testiculaire volume**
- **Spermatogenese gemiddeld slechter, ook na langdurige therapie**
- **20% houdt azoospermie**
- **Geen bewijs voor GnRH boven hCG/FSH**



Advies

- **Koppels met vruchtbaarheidsproblematiek worden primair gezien op de fertiliteitspoli**
- **Behandelbare oorzaken vaak al onderkend door goede anamnese en lichamelijk onderzoek**
- **Rol van de internist-endocrinoloog beperkt**
- **Met name hypogonadotroop hypogonadisme**
- **Behandeling van hypogonadisme**





- **(patho) fysiologie**
- **Diagnostiek**
- **Differentiaal diagnose**
- **Behandeling**



- **(patho) fysiologie**
- **Diagnostiek**
- **Differentiaal diagnose**
- **Behandeling**

**Welke aandoeningen kan ik behandelen?
(of hebben consequenties)**



Indicatie voor diagnostiek

- De situatie waarbij een koppel geen spontane zwangerschap kan bereiken ondanks pogingen daartoe gedurende 12 maanden



benadering

- Wacht 1 jaar



benadering

- **Wacht 1 jaar**
- **Is het een probleem van de man, de vrouw of van beiden?**



benadering

- **Wacht 1 jaar**
- **Is het een probleem van de man, de vrouw of van beiden?**
- **Zijn er systemische oorzaken?**



Systemische oorzaken

- Chemo / radiotherapie
- Andere medicatie (oa AAS)
- Koortsende ziekten
- Alcoholmisbruik
- Trauma / infectie



benadering

- **Wacht 1 jaar**
- **Is het een probleem van de man, de vrouw of van beiden?**
- **Zijn er systemische oorzaken?**
- **verricht een sexuele anamnese**



Sexuele anamnese

- Frequentie
- Erectieproblemen
- Retrograde ejaculatie



benadering

- **Wacht 1 jaar**
- **Is het een probleem van de man, de vrouw of van beiden?**
- **Zijn er systemische oorzaken?**
- **verricht een sexuele anamnese**
- **Verricht lichamelijk onderzoek**



Lichamelijk onderzoek

- **Tekenen van hypogonadisme**
 - Stem
 - Habitus
 - Beharing
 - gynaecomastie
- **Testiculair volume**



benadering

- **Wacht 1 jaar**
- **Is het een probleem van de man, de vrouw of van beiden?**
- **Zijn er systemische oorzaken?**
- **verricht een sexuele anamnese**
- **Verricht lichamelijk onderzoek**
- **Doe bloed-en semenanalyse**



Lab

- LH, FSH, testosteron (SHBG, estradiol, inhibine)
- semenanalyse



De heer S. geb 1967

- VG: blanco
- Afkomstig uit voormalig Joegoslavië, nu 3 jaar woonachtig in Nederland
- 7 jaar getrouwd, echtgenote woonachtig in Oostenrijk
- Geen klachten.
- Geen afwijkingen bij lichamelijk onderzoek
- Normaal LH / FSH / T
- oligoasthenospermie



De heer S. geb 1967

- Lab

- LH (IU/l) 3.2 (1-8)
- FSH (IU/l) 4.5 (1-10)
- T (nmol/l) 28 (>8)



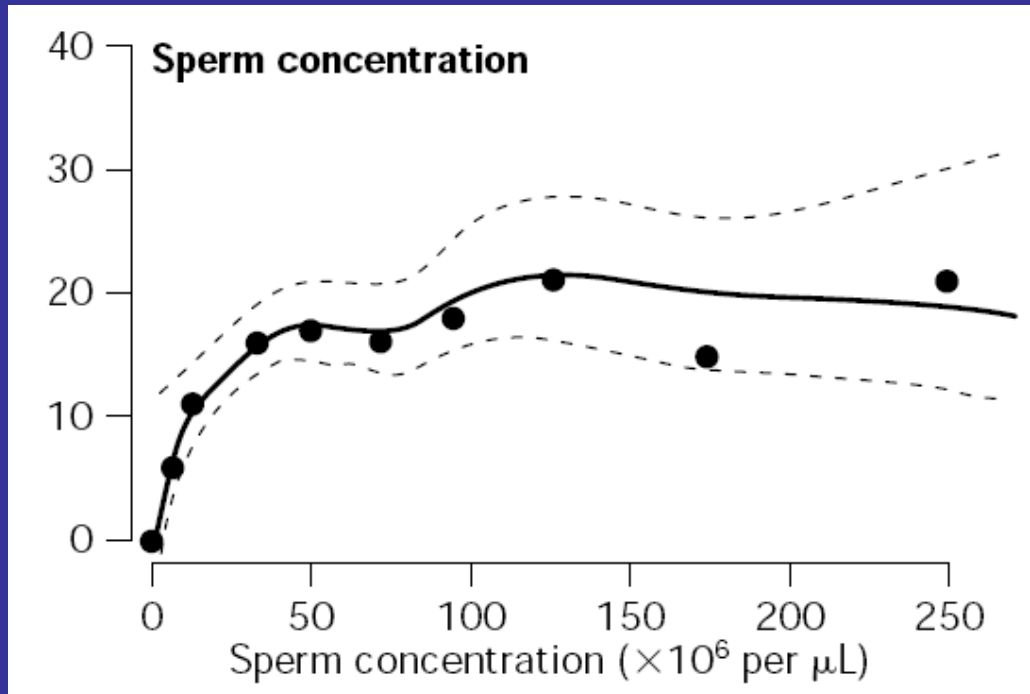
De heer S. geb 1967

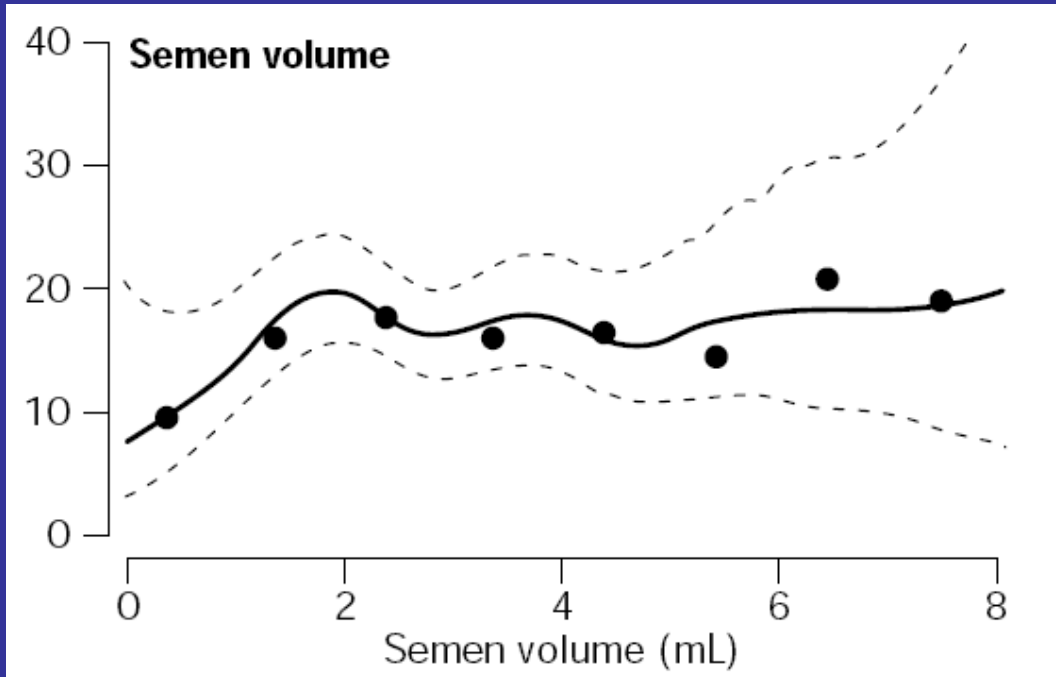
- Semenanalyse
- Volume 5.8 ml
- Tot sperm 6 milj / ml
- beweeglijk 37%

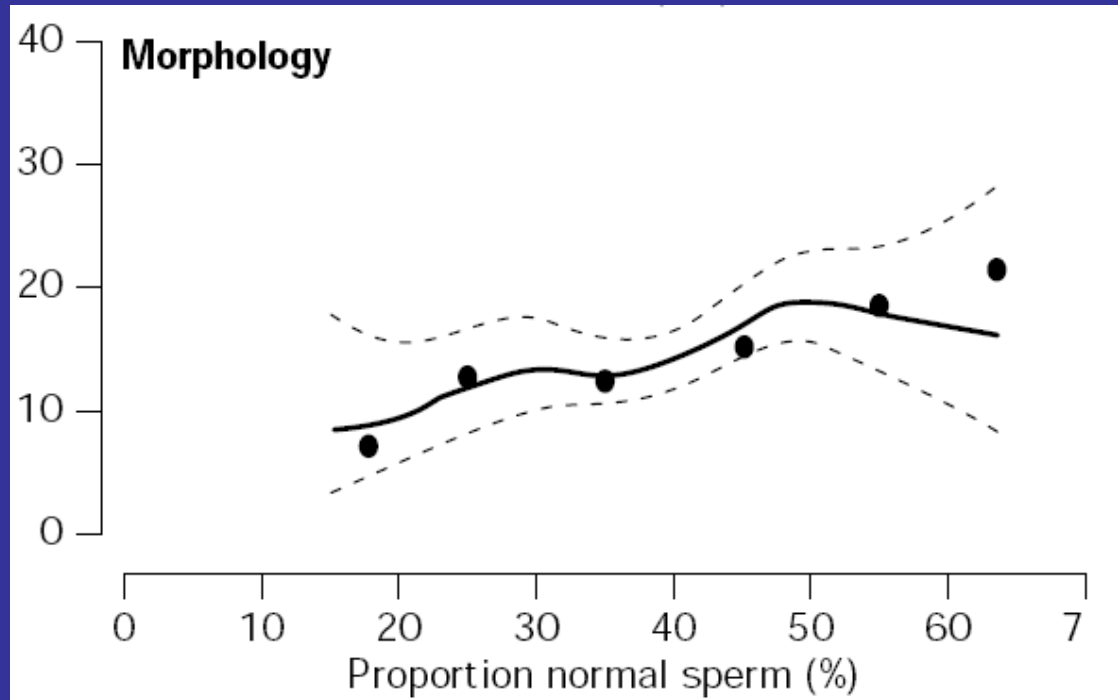


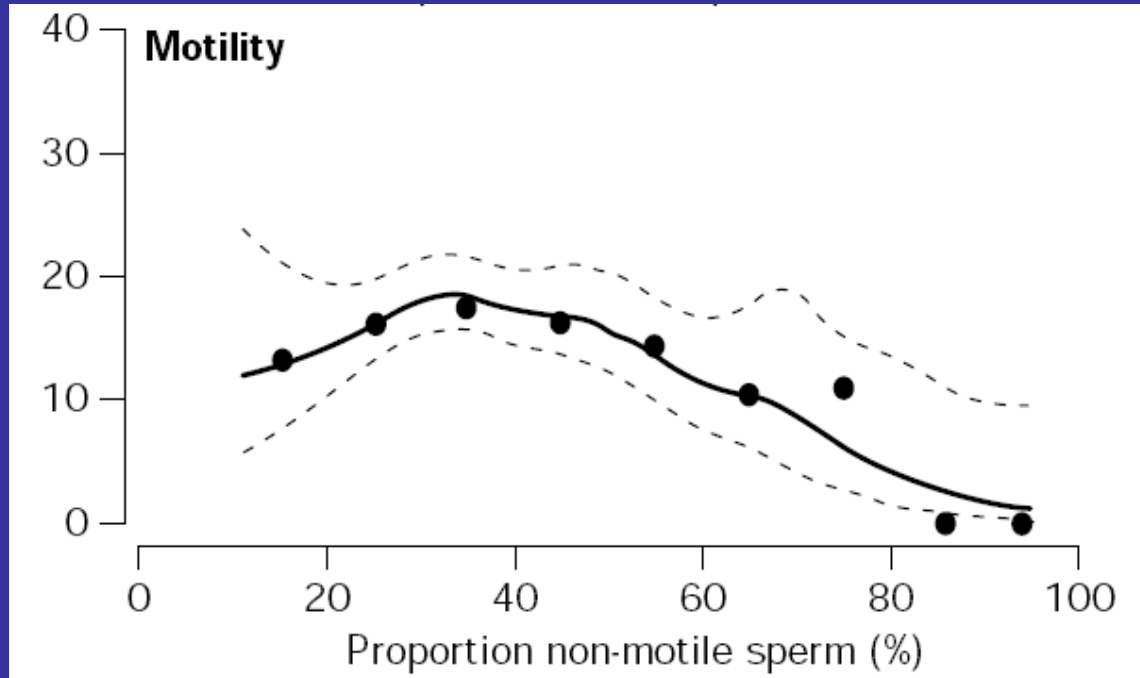
- **Oligo = te weinig**
- **Asthenno = zwak (geen)**
- **Terato = monsterlijk**











Wat zijn therapeutisch opties?

- ~~Wegnemen systemische factoren~~
- ~~Toedienen GnRH~~
- ~~Toedienen LH / FSH~~
- Opheffen obstructieve oorzaken (uroloog)
- IVF / ICSI (+PESA of TESE) (uroloog /gynaecoloog)



benadering

- **Wacht 1 jaar**
- **Is het een probleem van de man, de vrouw of van beiden?**
- **Zijn er systemische oorzaken?**
- **verricht een sexuele anamnese**
- **Verricht lichamelijk onderzoek**
- **Doe bloed-en semenanalyse**
- **Formuleer diagnose en beleid**



De heer S. geb 1967

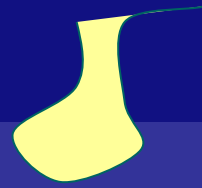
- Komt in verband met kinderwens
- oligoasthenospermie



De heer P geb 1977

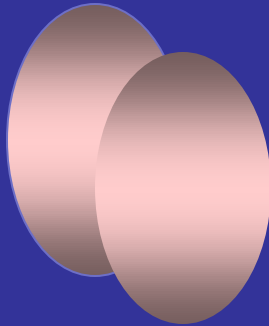
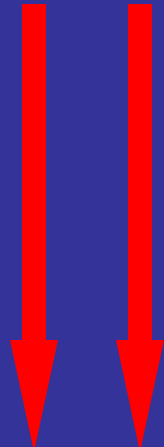
- **Behandeling in verband met acromegalie**
 - Chirurgische debulking macroadenoom hypofyse
 - Radiotherapie
 - panhypopituitarisme
- **Huidige medicatie**
 - Groeihormoon
 - Thyrax
 - Hydrocortison
 - testosteron





LH

FSH



testosteron



Leydigeel



Sertoliceel

Inhibine B

zaadballen



Differentiaal diagnose

- **Hypofysair /hypothalaam**

- Hyperprolactinemie
- Hypofysetumor
- Kallmann / idiopathisch hypogonadotroop hypogonadisme
- Haemocromatose
- Schedelbestraling
- Schedeltrauma
- Medicatie (AAS, testosteron, oestradiol)

- **Gonadaal**

- Klinefelter syndroom
- Chemotherapie / bestraling
- Cryptorchisme
- Orchitis
- Alcoholisme

- **Overige**



De heer S. geb 1967

- Komt in verband met kinderwens
- VG: blanco
- Afkomstig uit voormalig Joegoslavië, nu 3 jaar woonachtig in Nederland
- 7 jaar getrouwd, echtgenote woonachtig in Oostenrijk
- De partner is in Oostenrijk onderzocht en er zou met haar niets aan de hand zijn.



De heer S. geb 1967

- Komt in verband met kinderwens
- VG: blanco
- Geen medicatie
- Alcohol max 2 glazen per dag



De heer S. geb 1967

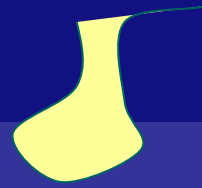
- **Komt in verband met kinderwens**
- **Coïtusfrequentie 1-2 x per week (met intervallen gezien reisafstand)**
- **Geen tekenen seksuele dysfunctie**



De heer S. geb 1967

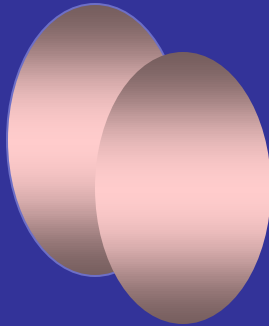
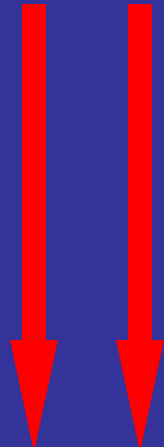
- Komt in verband met kinderwens
- Normaal mannelijke habitus en beharingspatroon
- Geen gynaecomastie
- Testisvolume 16 ml bz





LH

FSH



testosteron



Leydigeel



Sertoliceel

Inhibine B

zaadballen



Vruchtbaarheid en KS

Vrijwel zonder uitzondering azoospermie

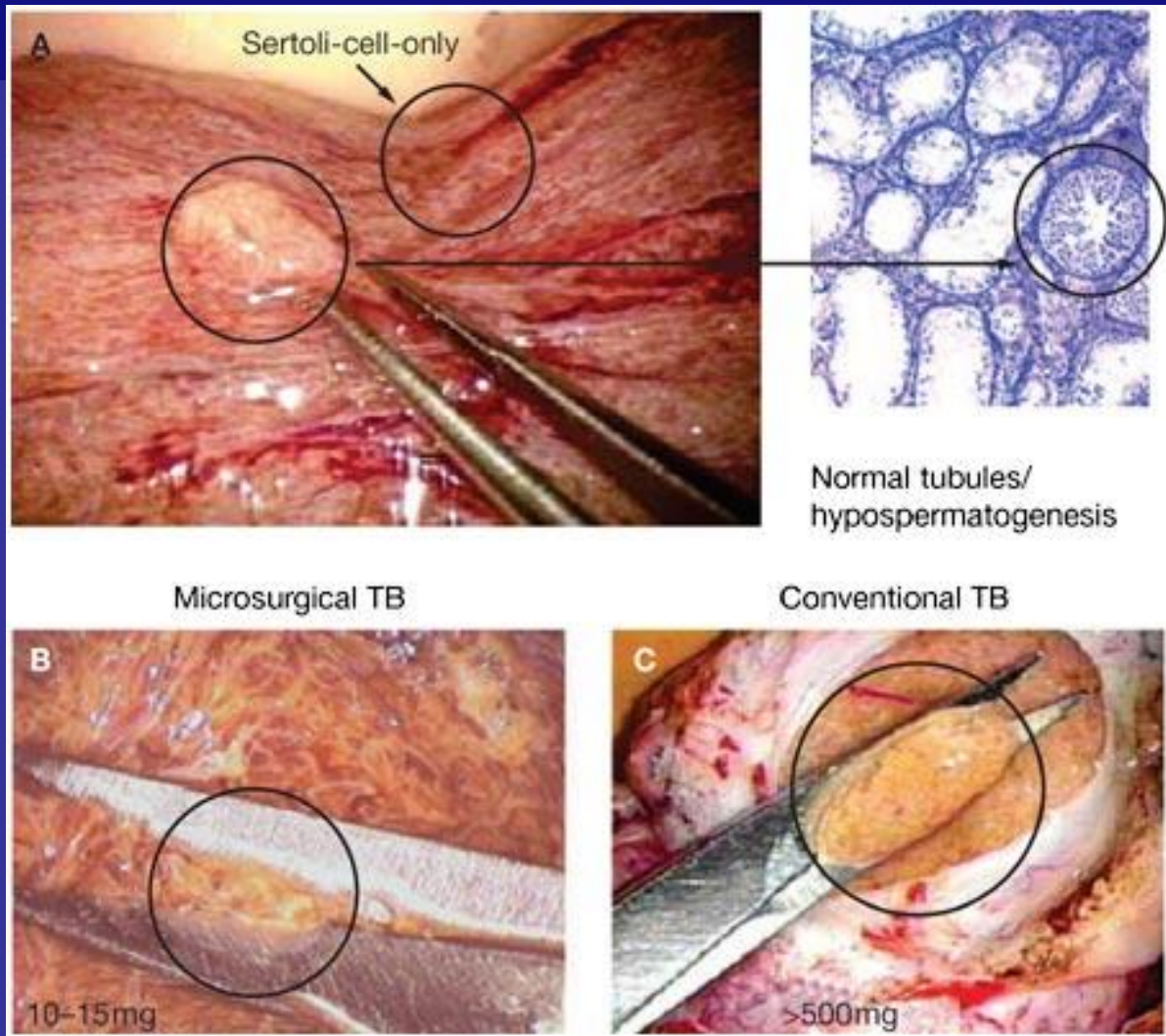
Mogelijkheden voor nageslacht

Adoptie

KID

TESE-ICSI (niet in NL)





Goldstein M and Tanrikut C (2006) Microsurgical management of male infertility
Nat Clin Pract Urol **3**: 381–391 doi:10.1038/ncpuro524



Resultaten TESE-ICSI

42 patienten met KS

54 microdissecties

39/54 succesvol (29/42 patienten)

18 Zwangerschappen

21 kinderen



Patient V

24 jaar

Verwezen ivm gynaecomastie

1993 torsio testis



Patient V

Anamnese

- Gynaecomastie sinds 1 jaar
- Geen galactorroe
- Normale puberteit
- Geen baardgroei
- Geen stemverzwaring
- Normale erecties en ejaculaties
- Normale reuk
- Lijkt nog steeds te groeien



Patient V

Niet ziek, 1.91 m, 98 kg

Opvallend hoge stem

Geen baardgroei

Geen borstbehaarung

Testes bz 4 ml

Spaarzaam schaam-en okselbehaarung



Patient V

Lab

LH	1.5 IU/l
FSH	1.2 IU/l
Prol	0.09 U/l (<30)
T	1.7 nmol/l (49 ng/dl)
E2	30 pmol/l (8.2 pg/ml)



Patient V

MRI hypofyse

gb

X-hand

skeletleeftijd 17.5 jaar



Patient V

Wat is uw diagnose?

Wenst u aanvullend onderzoek?

Welke behandeling stelt u voor?



Patient V

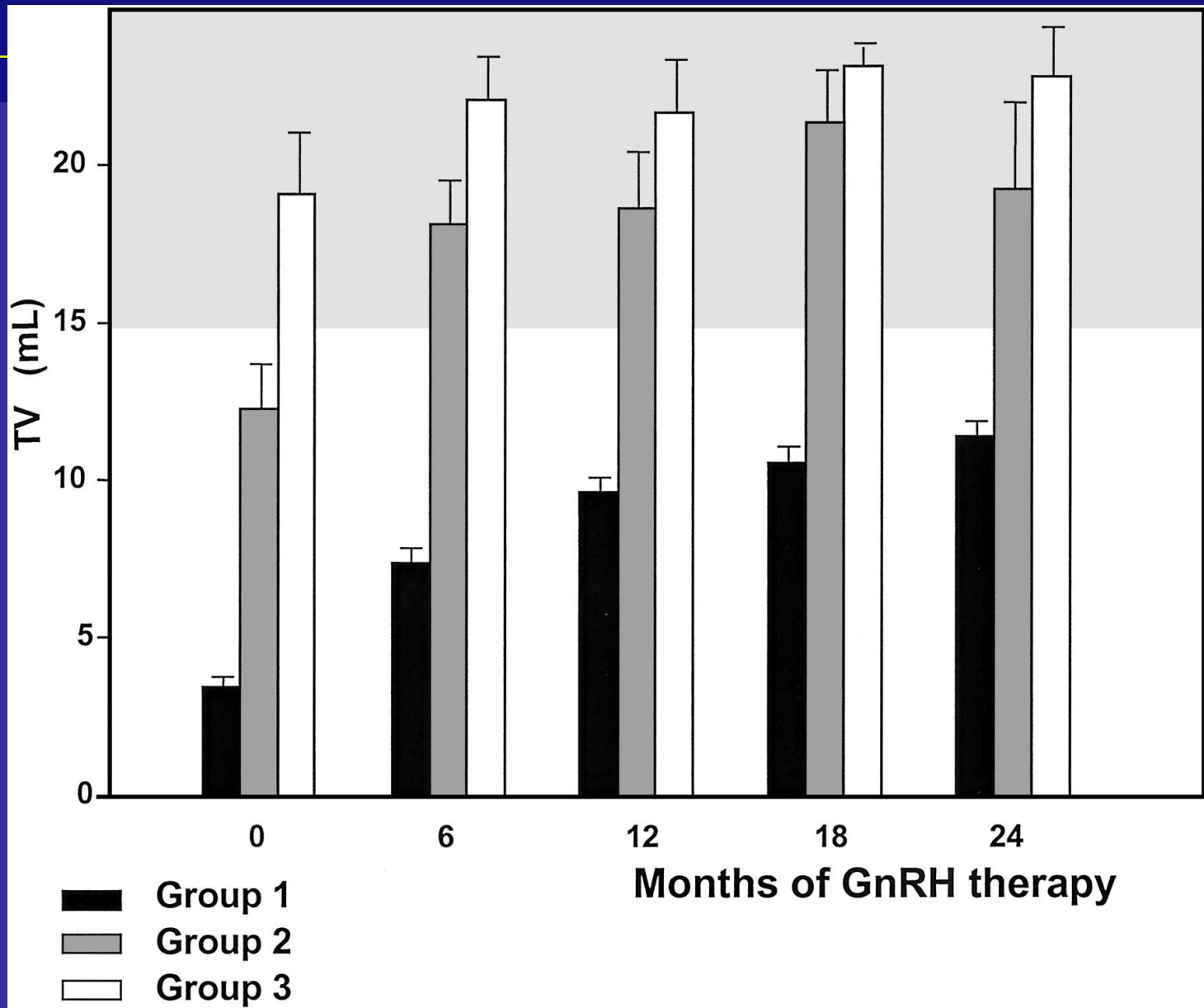
**De patient vraagt u: kan ik wel kinderen
verwekken?**

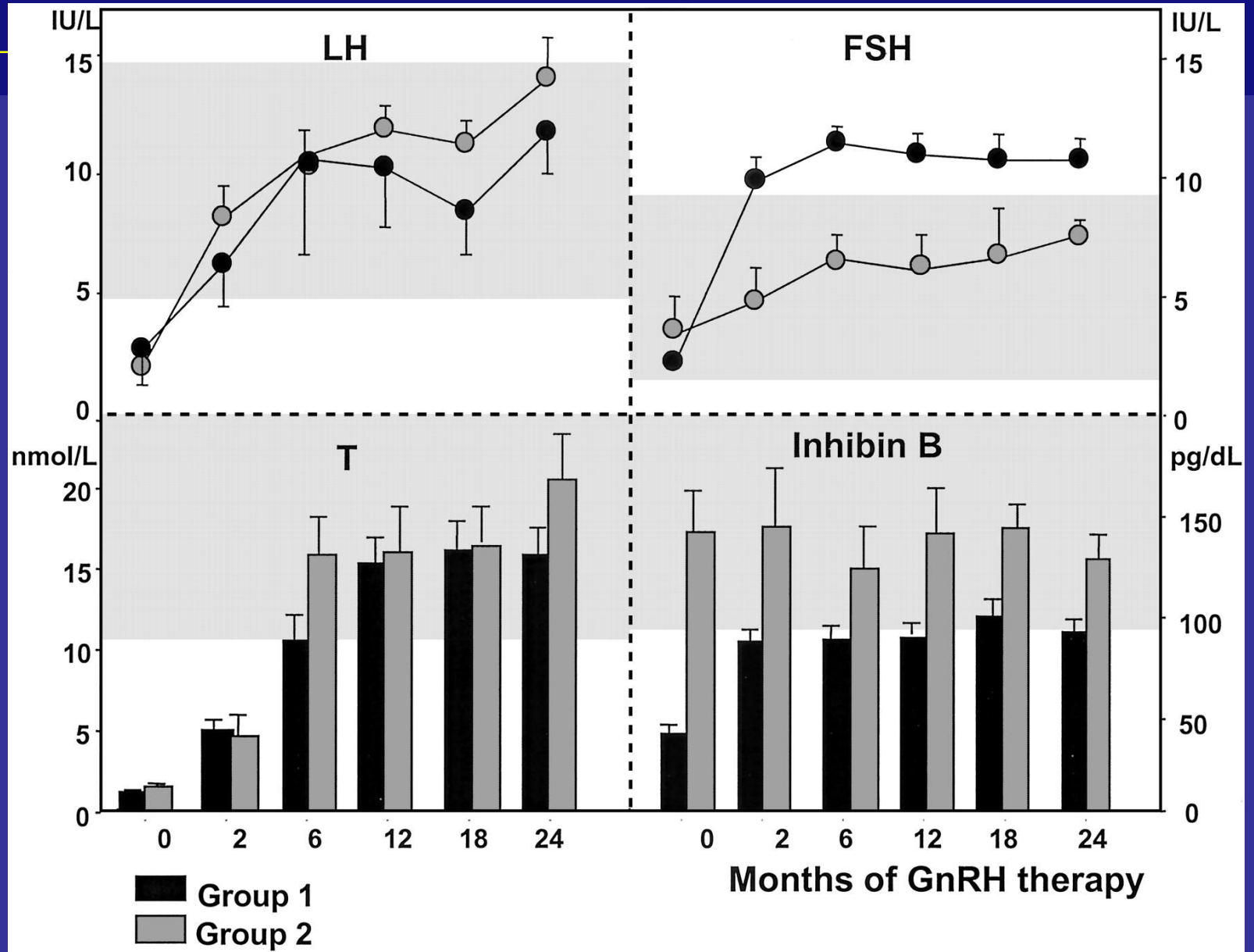
Wat is daarop uw antwoord?

Hoe groot schat u die kans in?

Hangt dit nog samen met de therapiekeuze?







**De kans op spermatogenese is praktisch 100%
in groepen 2 en 3.**

**De kans op spermatogenese is veel lager in
groep 1, het duurt langer en de kwaliteit is
veel minder.**

**Belangrijkste prognostische factoren zijn:
spontane puberteit en cryptorchisme**



Pregnyl/Humegon

Pregnyl 2-3 x per week 1500 IE

Humegon 2-3 x per week 75 IE



Patient V

Patient heeft geen zin in spuiten of smeren en besluit tot een orale behandeling met testosteronundecanoaat (Andriol) 2 dd 2 tabletten van 40 mg.

U ziet hem na drie maanden behandeling terug.



Patient V

Hij geeft aan nog weinig van de behandeling te merken; het libido en de ochtenderecties zijn toegenomen maar er is nog niets veranderd aan de stem of lichaamsbehaarung.

U doet opnieuw bloedonderzoek:

LH 1.5 IU/L

Testosteron 3.2 nmol/ (92 ng/dl)

SHBG 10 nmol/l (0.25 µg/dl)

Patiënt geeft aan dat hij zijn pillen zelden vergeet in te nemen.

Wat doet U?



De heer S. geb 1967

- **VG: blanco**
- **Afkomstig uit voormalig Joegoslavië, nu 3 jaar woonachtig in Nederland**
- **7 jaar getrouwd, echtgenote woonachtig in Oostenrijk**
- **Geen klachten.**
- **Geen afwijkingen bij lichamelijk onderzoek**
- **Normaal LH / FSH/ T**
- **oligoasthenospermie**

