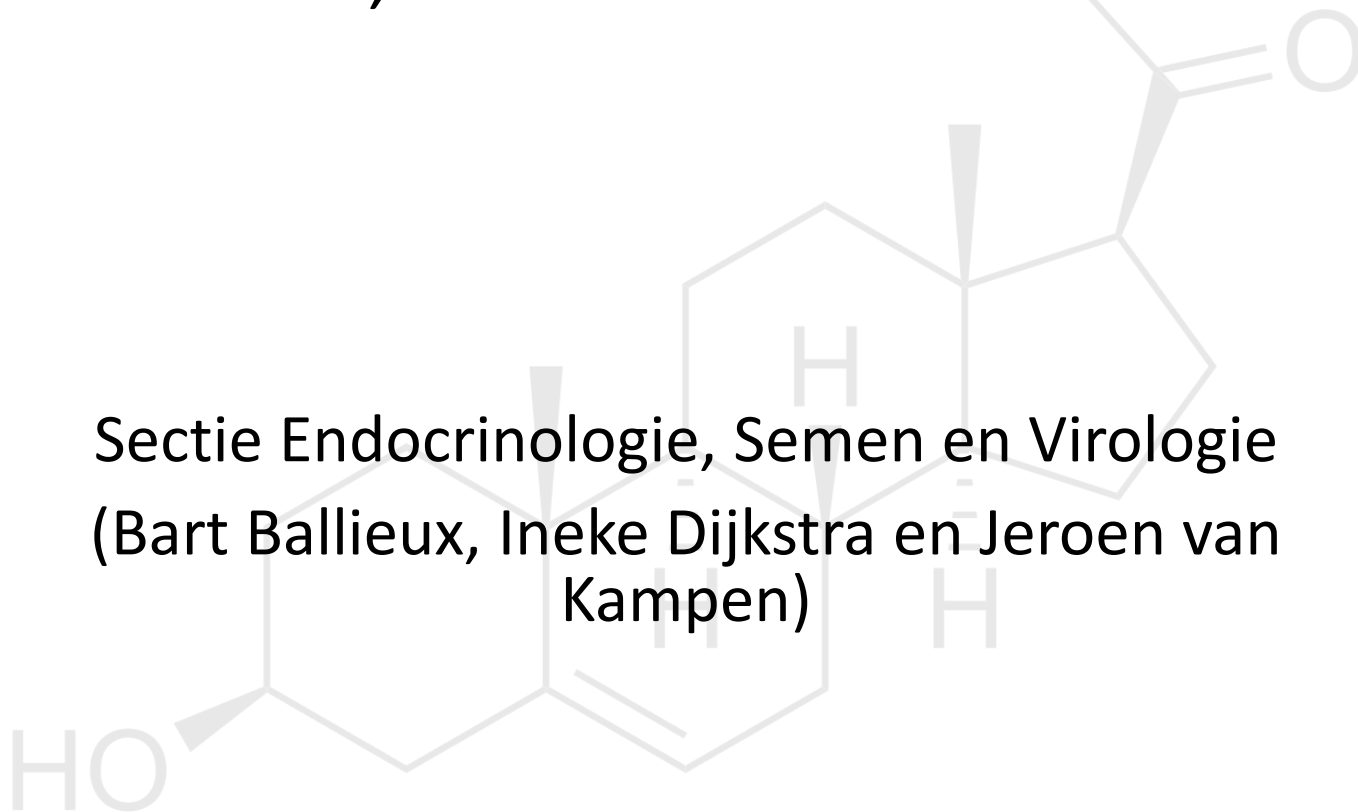


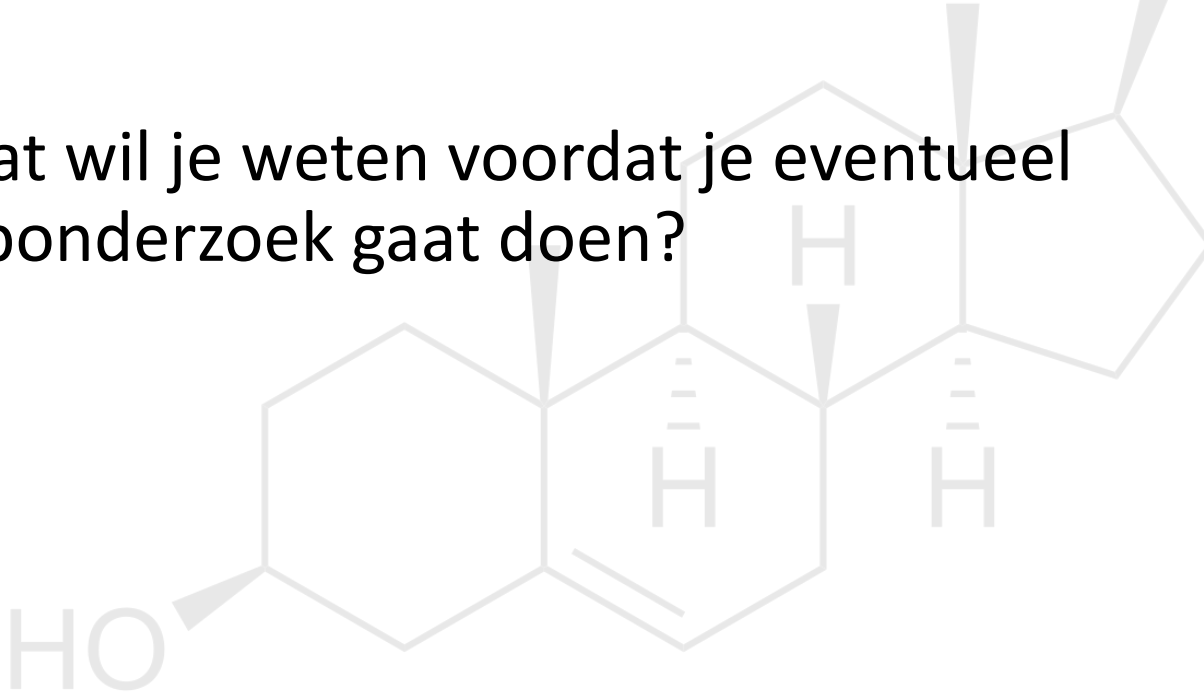
Fertiliteit, voor en na het testen

Sectie Endocrinologie, Semen en Virologie
(Bart Ballieux, Ineke Dijkstra en Jeroen van
Kampen)



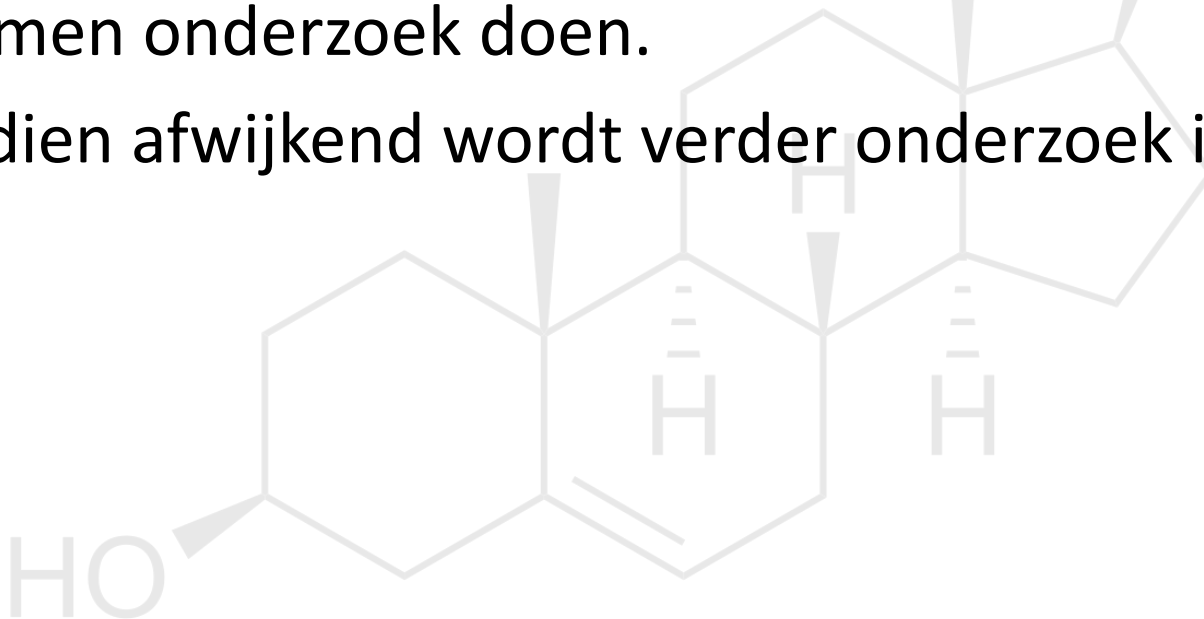
Casus

- Stel (Man 27 jaar, vrouw 30 jaar) is al meer dan een jaar bezig om een kind te verwekken zonder succes
- Wat wil je weten voordat je eventueel labonderzoek gaat doen?



NHG standaard

- De huisarts informeert alleen naar de cyclus en mogelijke onderbuik pathologie bij de vrouw en bij de man naar erectiestoornissen en laat daarna semen onderzoek doen.
- Indien afwijkend wordt verder onderzoek ingezet.



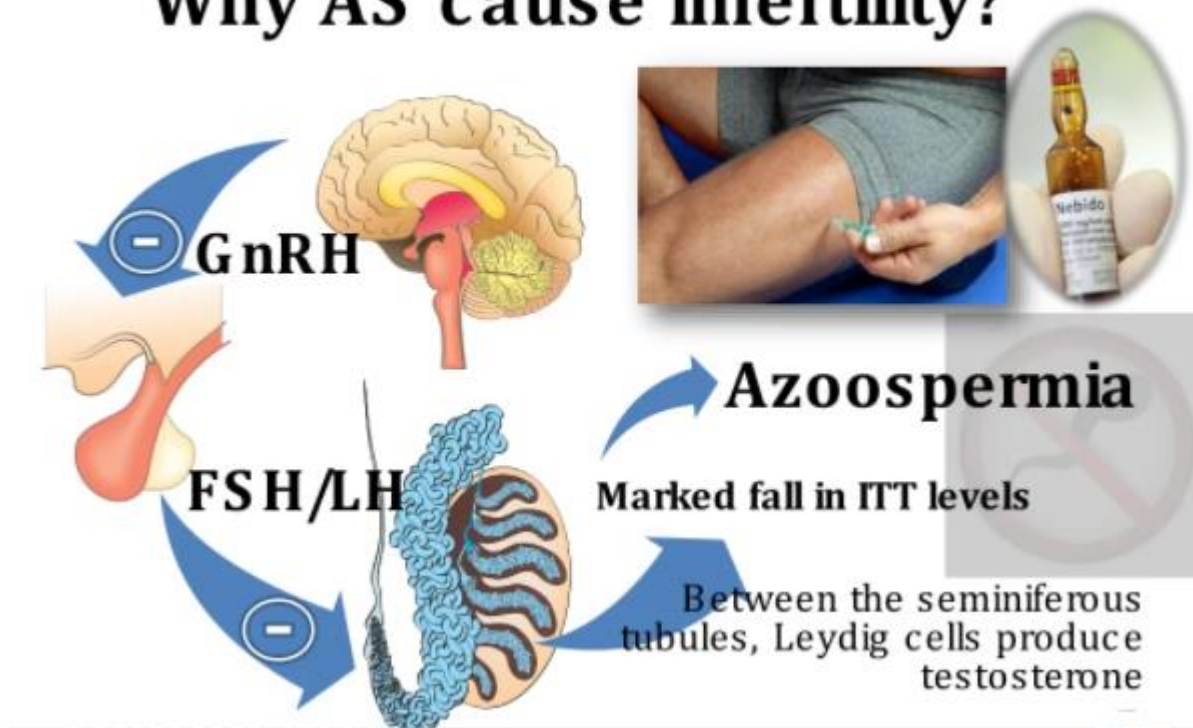
Anamnese

- Algemene gezondheid (BMI, levensstijl, beroep)
- Vrouw:
 - Cyclus?
 - Ziekten, behandeling?
- Man:
 - Libido, erectiestoornissen, puberteit, testesgrootte?
 - Ziekten, behandeling?
- Meer informatie
 - Medicijnen, alcohol, drugs?

Geneesmiddelen, alcohol, drugs

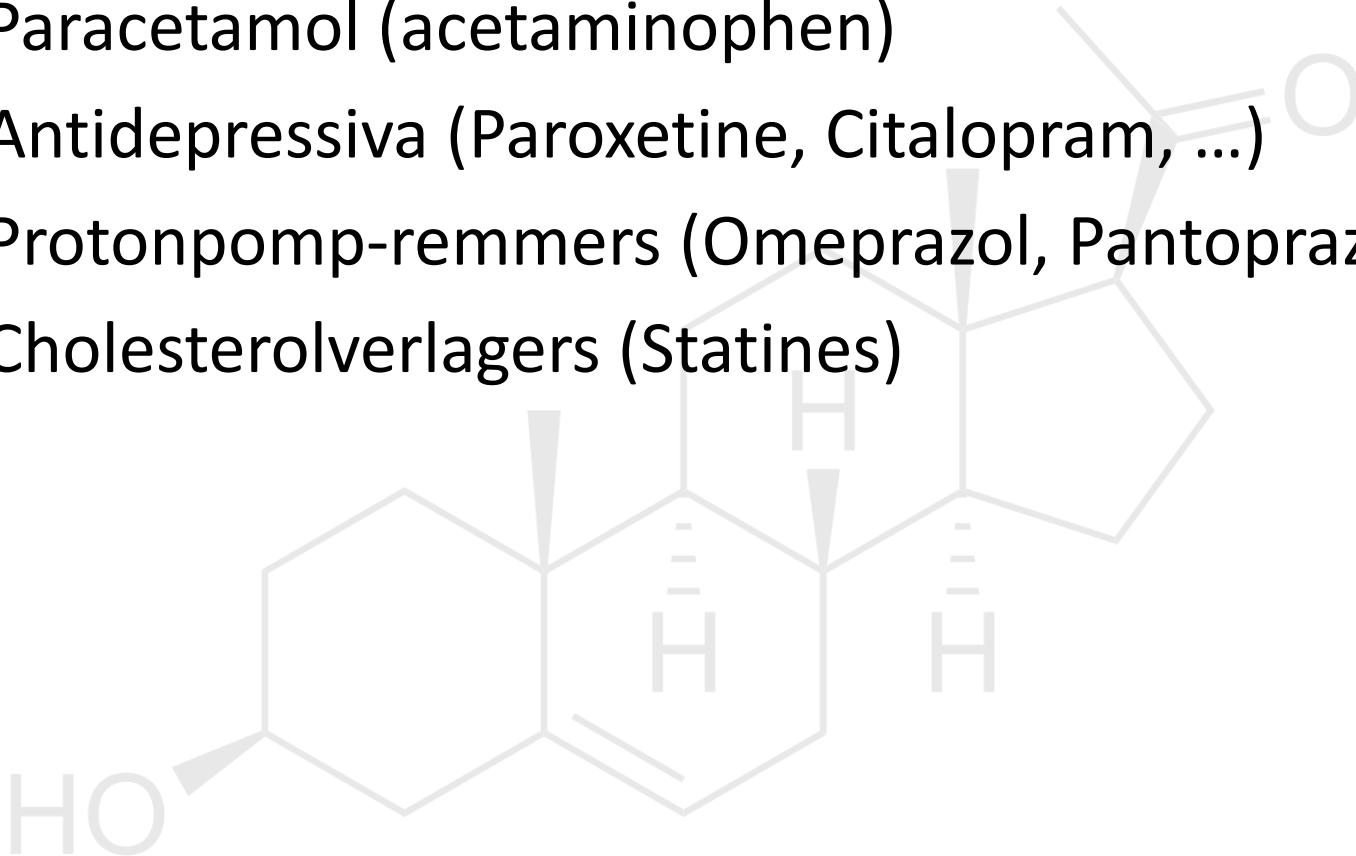
- anabole steroiden

Why AS cause infertility?



Welke medicijnen hebben invloed op de fertiliteit?

- a) Paracetamol (acetaminophen)
- b) Antidepressiva (Paroxetine, Citalopram, ...)
- c) Protonpomp-remmers (Omeprazol, Pantoprazol)
- d) Cholesterolverlagers (Statines)



Medicijnen

- Antipsychotica verhogen prolactine (man en vrouw)
- Antidepressiva (m.n. SSRI's paroxetine, fluoxetine)
→ semen kwaliteit
- Bloeddruk verlagers (ACE remmers, beta-blockers)
→ semen kwaliteit. Mogelijk is onderliggende metabool syndroom/atherosclerose de oorzaak.

Fertiliteit en drugs

Marihuana en fertiliteit:

- Marijuana use can decrease sperm count
- Marijuana use may delay or inhibit ovulation
- For couples with subfertility or infertility, marijuana could be a contributing factor
- Reliance on self-reported marijuana use introduces inaccuracy in studies

Ilnitsky S, Van Uum S. Marijuana and fertility. CMAJ. 2019;191(23):E638. PMID: 31182459
Mumford SL et al. Human Reproduction. 2021; 36 (5): 1405–1415.

Vrouwelijke cyclus en Cannabis

- “For each monthly cycle, women who had used cannabis while trying to conceive were 41% less likely to conceive than non-users.”
- “Cannabis use was ... associated with higher LH concentrations and LH:FSH ratio, suggesting mechanisms central to menstrual and ovulatory function”
- Cannabis use was recorded using urine testing and self-reported use.

Mumford SL et al. Human Reproduction. 2021; 36 (5): 1405–1415.

Terug naar casus

- Vrouw:

- Gezondheid? → Geen bijzonderheden
- Cyclus? → Regelmatig, 28 dagen
- Ziekten, behandeling? → geen relevante voor-
geschiedenis

- Man:

- Gezondheid? → BMI = 27, weinig actieve leefstijl
- Libido, erectiestoornissen, puberteit, testesgrootte?
→ Geen bijzonderheden, normale puberteit.
- Ziekten, behandeling? → Geen bof of orchitis. 4 weken
geleden COVID19 doorgemaakt.

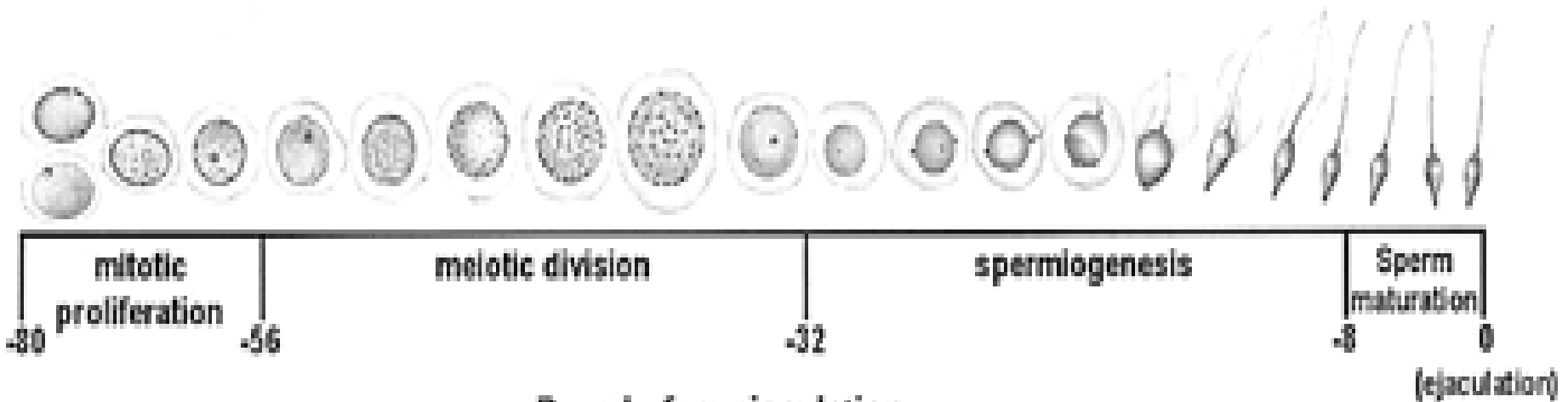
Wat willen we nog extra weten?

Wat willen we in de anamnese nog extra weten, voor het inzetten van diagnostiek?

- a) Covid 19 vaccinatie (beiden)
- b) Koorts bij COVID 19 (man)
- c) Wisselende seksuele contacten (beiden)
- d) Werkstress (beiden)

HO

The phases of spermatogenesis and their roughly estimated time-intervals



Sperm quality in relation to timing after COVID-19 infection.

Characteristic	Time lapse since COVID infection				P value
	Short 0–31 days	Intermediate 32–62 days	Long 63 (+) days	Total 0–181 days	
No. of participants	35	51	32 ^a	118 ^a	
Sperm concentration <15 million/mL	13 (37.1%)	15 (29.4%)	2 (6.3%)	30 (25.4%)	.003
Total no. of sperm/ejaculate ^b	82.8 ± 109.0	98.4 ± 113.6	131.4 ± 9.1	101.6 ± 8.0	
Progressive motility <32% ^c	21 (60%)	16/43 (37.2%)	8/29 (27.6%)	45/107 (42.1%)	.02
Total motile count <40% ^c	18 (51.4%)	11/43 (25.6%)	6/29 (2.7%)	35/107 (32.7%)	.01
Morphology ideal shape <4%	27 (77.1%)	38 (74.5%)	25 (78.1%)	90 (76.3%)	
MAR IgG >10%	1/33 (3.0%) ^d	3/50 (6.0%)	0/31 (.0%)	4/114 (3.5%)	
MAR IgA >10%	3/30 (1.0%) ^d	5/45 (11.1%)	7/31 (22.6%)	15/106 (14.2%)	
HDS >15%	2 (5.7%)	6 (11.8%)	0	8 (6.8%)	
DFI >25%	10 (28.6%)	6 (11%)	5 (15.6%)	(17.8%)	.049
SARS-CoV-2 RNA in semen	0 (.0%)	0 (.0%)	0 (.0%)	0 (.0%)	

Note: DFI = DNA fragmentation index; HDS = high DNA stainability; MAR = mixed erythrocyte-spermatozoa antiglobulin reaction.

Virale infecties & infertiliteit

Welke virusinfecties kunnen sub/infertiliteit veroorzaken bij mannen?

- a) RSV
- b) Enterovirus
- c) Bofvirus
- d) Adenovirus
- e) Hepatitis B virus



U krijgt een aanvraag binnen

Gegevens: 35 jarige man.

Vraagstelling: infectie met bof?

Ingestuurde materialen

a) Speeksel

b) Urine

c) Stolbloed

d) Natrium-heparine bloed

e) EDTA bloed

f) Semen

- **Welke materialen zijn geschikt voor bof diagnostiek?**

- **En voor welke technieken?**

Diagnostiek naar bof - uitslagen

PCR bofvirus:

- Speeksel = negatief
- Urine = negatief

Bof serologie (in serum):

- IgG = positief
- IgM = negatief

Wat is uw interpretatie?

U belt de uitslagen door....

Aanvrager:

- Bij patient is onlangs infertiliteit vastgesteld
- Patient heeft gestudeerd aan TU Delft (2008 – 2013)
 - Bofinfectie gehad?

Wat wilt u nog meer weten?

Wat is uw interpretatie over de bofuitslagen?

Mumps

Lancet 2008; 371: 932-44

Anders Hviid, Steven Rubin, Kathrin Mühlemann

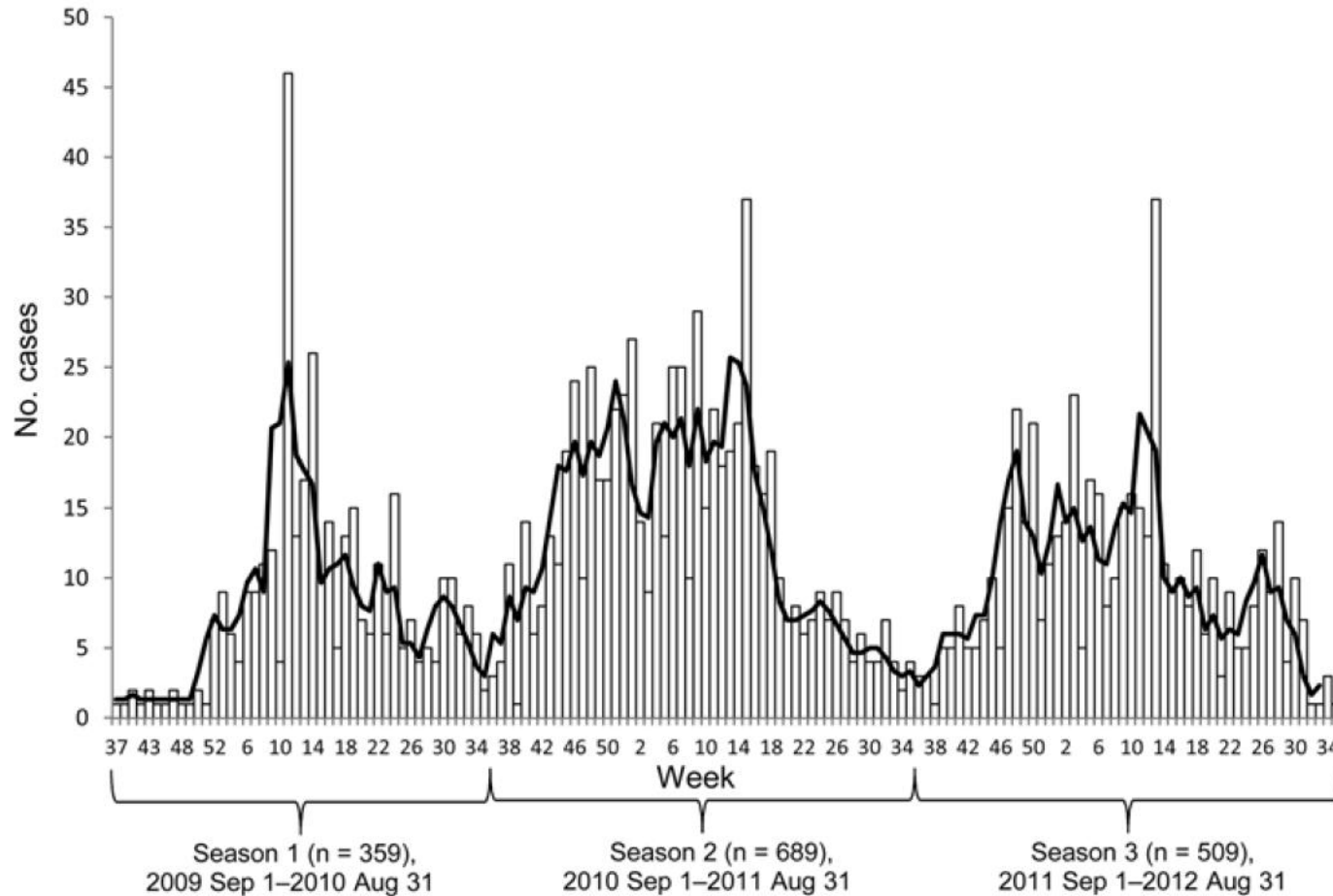
	Cases (%)
Clinical symptoms	60-70% of infections
Parotitis	95% of patients with clinical symptoms
Epididymo-orchitis	15-30% of adult men with infection
Bilateral orchitis	15-30% of epididymo-orchitis cases
Oophoritis	5% of adult women with infection
Meningitis	1-10% of infections
Encephalitis	0.1% of infections
Death	1.5% of encephalitis cases
Permanent unilateral deafness	0.005% of infections
Spontaneous abortion	27% of first-trimester pregnancies after mumps infection
Pancreatitis	4% of infections

Table: Clinical presentations of mumps infection

Epidemic of Mumps among Vaccinated Persons, the Netherlands, 2009–2012

Jussi Sane, Sigrid Gouma, Marion Koopmans, Hester de Melker, Corien Swaan, Rob van Binnendijk, and Susan Hahné

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 20, No. 4, April 2014



Epidemic of Mumps among Vaccinated Persons, the Netherlands, 2009–2012

Jussi Sane, Sigrid Gouma, Marion Koopmans, Hester de Melker, Corien Swaan, Rob van Binnendijk, and Susan Hahné

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 20, No. 4, April 2014

Table 1. Association between rates of mumps complications and hospitalization and MMR status, the Netherlands, September 1, 2009–August 31, 2012*

Complication	No. MMR doses received by case-patient	No. (%) case-patients with complications	Crude OR (95% CI)	p value	aOR† (95%CI)	p value	aVE† (95% CI)
Orchitis§	0	36 (15.5)	Ref		Ref	Ref	Ref
	1	10 (6.6)	0.46 (0.22–0.97)	0.04	0.46 (0.22–0.98)	0.04	54 (2–78)
	2	46 (4.7)	0.26 (0.16–0.41)	<0.01	0.26 (0.15–0.43)	<0.01	74 (57–85)
Deafness	0	2 (0.9)	Ref				
	1	0	NA	NA	–	–	–
	2	1 (0.1)	0.12 (0.01–1.3)	0.1	–	–	–
Meningitis	0	2 (0.8)	Ref				
	1	1 (0.6)	0.76 (0.07–8.5)	0.8	–	–	–
	2	2 (0.2)	0.24 (0.03–1.7)	0.2	–	–	–
All complications	0	44 (19.0)	Ref		Ref	Ref	Ref
	1	10 (6.6)	0.30 (0.15–0.62)	<0.01	0.29 (0.14–0.62)	<0.01	71 (38–86)
	2	55 (5.7)	0.26 (0.17–0.39)	<0.01	0.24 (0.14–0.39)	<0.01	76 (61–86)
Hospitalization	0	11 (4.8)	Ref		Ref	Ref	Ref
	1	3 (2.0)	0.41 (0.11–1.5)	0.18	0.43 (0.11–1.6)	0.2	57 (–60 to 89)
	2	10 (1.1)	0.22 (0.09–0.52)	<0.01	0.18 (0.07–0.47)	<0.01	82 (53–93)

*Only case-patients with known complications and vaccination status were included in the analyses. OR, odds ratio; VE, vaccine effectiveness; Ref, referent; NA, not applicable; –, not analyzed (insufficient sample size).

†Adjusted for age (age groups <18 y, 18–25 y, >25 y) and sex, except orchitis, which was adjusted only for age.

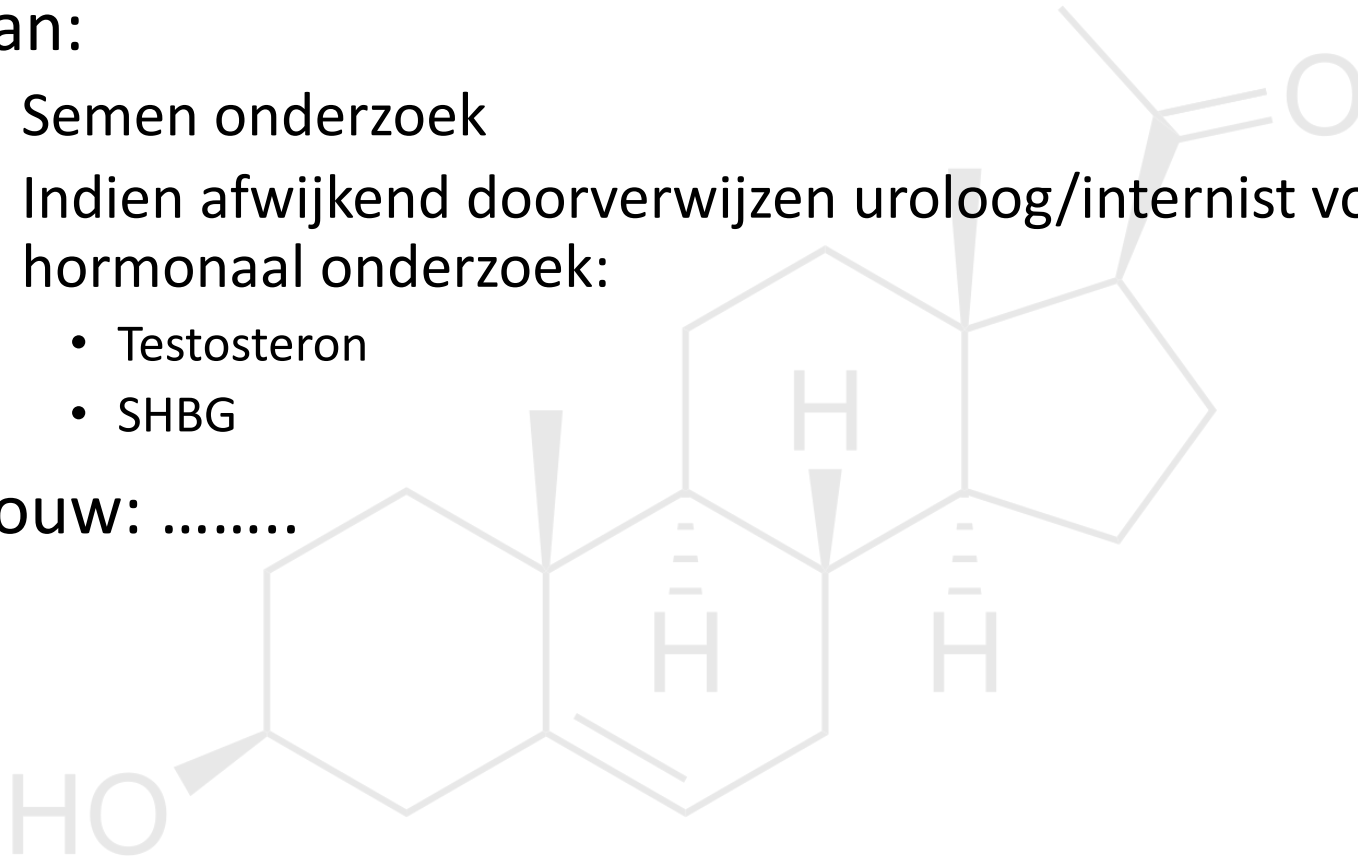
§Includes only male case-patients >12 y of age.

Casus: Waar zit het probleem?

- Vrouw
 - Een normale cyclus sluit problemen in de hormonale regulatie van de cyclus vrijwel uit. → eventueel in 2e helft van de cyclus progesterone meten
- Man
 - Hormonale problematiek onwaarschijnlijk. Hypogonadisme is echter niet volledig uitgesloten.
 - Hoge koorts in afgelopen weken heeft wel invloed op semen kwaliteit
- Diagnostiek?

Diagnostiek

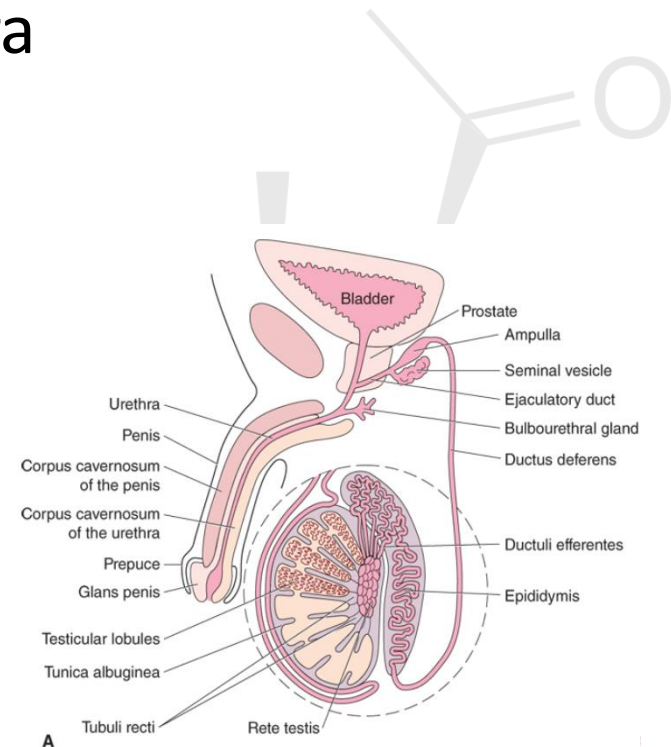
- Man:
 - Semen onderzoek
 - Indien afwijkend doorverwijzen uroloog/internist voor hormonaal onderzoek:
 - Testosteron
 - SHBG
- Vrouw:



Semenanalyse

Sectie Semen, Ineke Dijkstra

St Antonius ZH Nieuwegein, Utrecht, Woerden



Man 27 jr

Semen analyse

parameter	resultaat
volume (ml)	0,1
aspect	helder
viscositeit	zeer visceus
pH	>8,0
concentratie (10 ⁶ /ml)	ntb (1)
aantal/ejaculaat	ntb (1)
motiliteit A (%) motiliteit B (%) motiliteit C (%) motiliteit D (%)	ntb (1)
VCM (10 ⁶)	ntb (1)
normale morfologie (%)	ntb (1)

De huisarts:

A: kan hiermee verder

B: heeft extra informatie en advies nodig

(1) In gehele preparaat geen spermatozoa gezien.

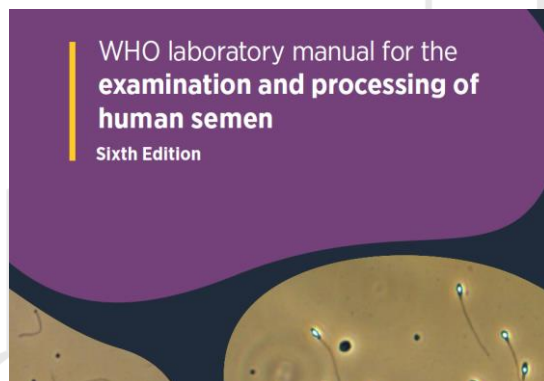


KWALITEIT VAN SEMENANALYSES

- Pre-analyse
- Aanvraag/indicatie
- Instructie
- Verkrijgen
- Transport
- Ontvangst

- Analyse

- Post-analyse
- Conclusie/Advies



laboratoriumgeneeskunde

juli 2020 jaargang 3 | Nummer 3 | pp. 1-13 | ISSN print: 2589-4153 | ISSN online:2589-6296

Jacoline Brinkman, Snjezana Kos, Leonie van den Hoven, Netty van Vrouwerff, Eus Arts, Albert Wolthuis, Alex Wetzels, Cornelis Beijer | Wetenschap

Semenanalyse

Advies van de Werkgroep Semen NVKC/KLEM

laboratoriumgeneeskunde

juli 2020 jaargang 3 | Nummer 3 | pp. 14-18 | ISSN print: 2589-4153 | ISSN online:2589-6296

Jacoline Brinkman, Snjezana Kos, Leonie van den Hoven, Netty van Vrouwerff, Eus Arts, Albert Wolthuis, Alex Wetzels, Cornelis Beijer | Wetenschap

Controle na vasectomie

Advies van de Werkgroep Semen NVKC/KLEM

laboratoriumgeneeskunde

juli 2020 jaargang 3 | Nummer 3 | pp. 19-26 | ISSN print: 2589-4153 | ISSN online:2589-6296

Jacoline Brinkman, Snjezana Kos, Leonie van den Hoven, Netty van Vrouwerff, Eus Arts, Albert Wolthuis, Alex Wetzels, Cornelis Beijer | Wetenschap

Semenbewerking in het kader van IUI

Advies van de Werkgroep Semen NVKC/KLEM

HO

TOEPASSING VAN SEMENANALYSES



NHG-STANDAARD M25 Gepubliceerd: april 2010

Subfertiliteit

Prognostisch model

Kansberekening spontane zwangerschap

Bereken de kans op een succesvolle spontane zwangerschap in het volgende jaar (resultierend in een levend geboren kind).

Deze berekening kan uitsluitend worden toegepast indien er aanvullend onderzoek is gedaan (Chlamydia-antistof test (CAT) en spermaonderzoek).



Landelijke netwerkrichtlijn

SUBFERTILITEIT



Obstructieve azoöspermie

Herziene richtlijn vasectomie
2019: Leidraad



Oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO)

MANNELIJKE SUBFERTILITEIT

Versie 1.0

HO

PRE-ANALYSE BIJ SEMEN ONDERZOEK

1^{ste} deel later nog opgevangen!

- Indicatie/vraagstelling
- Onthoudingsperiode
- Complete verzameling?
- Contaminatie risico
- Tijdstip van productie
- Transport omstandigheden
- Blootstelling aan toxische stoffen
- Koortsende ziekte in voorgaande 3 maanden

Sogkens Lucht het geweest niet zo goedt

Vocht mogelijk van doucheruimte.

kat sloeg gevulde en afgesloten behuizing met zaad
v/d tafel

POST-ANALYSE

laboratoriumgeneeskunde

juli 2020 jaargang 3 | Nummer 3 | pp. 1-13 | ISSN print: 2589-4153 | ISSN online: 2589-6296

Jacoline Brinkman, Snjezana Kos, Leonie van den Hoven, Netty van Vrouwerff, Eus Arts, Albert Wolthuis, Alex Wetzels, Cornelis Beijer | Wetenschap

Semenanalyse

Advies van de Werkgroep Semen NVKC/KLEM

- *Interpretatie o.b.v. VCM*
- Advies m.b.t. herhalen onderzoek met aangepaste onthoudingsperiode
- Advies m.b.t. herhalen onderzoek bij incomplete verzameling
- Advies m.b.t. herhalen (en binnen welke termijn) i.v.m. koorts episode
- Advies m.b.t. (urine onderzoek en) opvangen in wasmedium (o.b.v. volume en azoöspermie, hoge pH, agglutinatie)
- Advies onderzoek naar obstructie/anatomische afwijking (afwezigheid zaadleiters /zaadblazen) (o.b.v. volume, lage pH, azoöspermie)
- Advies m.b.t. microbiologisch onderzoek (bij rondcellen/bacteriën en pijnklachten)
- Advies m.b.t. raadplegen patholoog bij grote aantallen rondcellen

HO

RONDZENDING SEMENANALYSE

- **Concentratie** zaadcellen
- 2 monsters geconserveerd semen
- **Motiliteit** van zaadcellen in klassen
- 2 filmpjes

• **Morfologie**

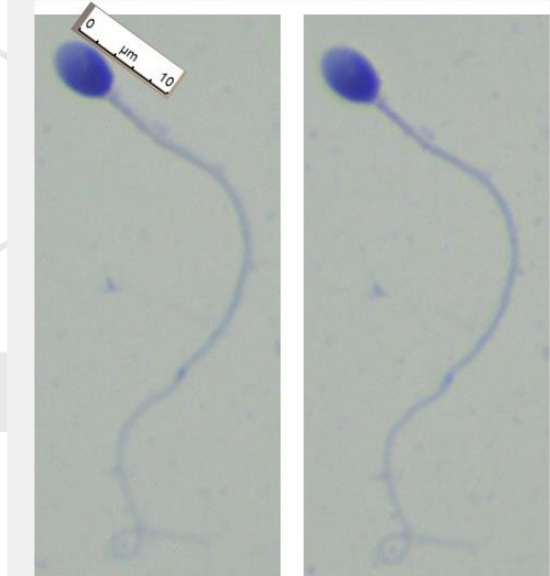
- 2 gefixeerde ongekleurde uitstrijkjes voor kleuring en beoordeling % normale morfologie
- 3 foto's voor beoordeling op (strikt) normale criteria
- **En "Monster F"**



Materiaal : Foto

Vraag: Beoordeel de foto op onderstaande criteria.

Opmerkingen: Indien u een foto niet kunt beoordelen graag "NTB" kiezen.



RONDZENDING SEMENANALYSE

- **“Monster F”**
- Voorheen: interpretatie volgens richtlijn subfertiliteit (NVOG) en WHO(5^e ed.) a.d.h.v. casus

Materiaal : Semen.

Patiëntgegevens: Volume: 2,6 ml
Concentratie: $0,63 \times 10^6$
Morfologie: 7% normaal
Progressief motiel: 47%
Niet-progressief motiel: 13%
Immotiel: 40%

Vraag: Vraag 1: Wat is de conclusie op basis van WHO 2010?

Vraag 2: Wat is de conclusie op basis van de NVOG richtlijn subfertiliteit?

Opmerkingen: -Hierbij het verzoek om VCM uit te rekenen en te rapporten. Indien er geen invoer veld VCM is kunt u deze actief maken op het instellingen scherm.

-Keuze "OS" bij conclusie op basis van NVOG is afkorting voor "op basis van semenanalyse resultaten onverklaarbare subfertiliteit."

Resultaten

VCM 10^6


Conclusie

Conclusie op basis WHO 2010

Conclusie op basis van NVOG

RONDZENDING SEMENANALYSE

- “**Monster F**”
- Nieuw in 2022: Casusbeschrijving + multiple choice vraag



Monster:

Vraag :

Verdiepingsvraag 2

Een patiënt komt semen inleveren voor een semenanalyse. Bij navraag blijkt dat het monster niet compleet is opgevangen. Wat doet u:

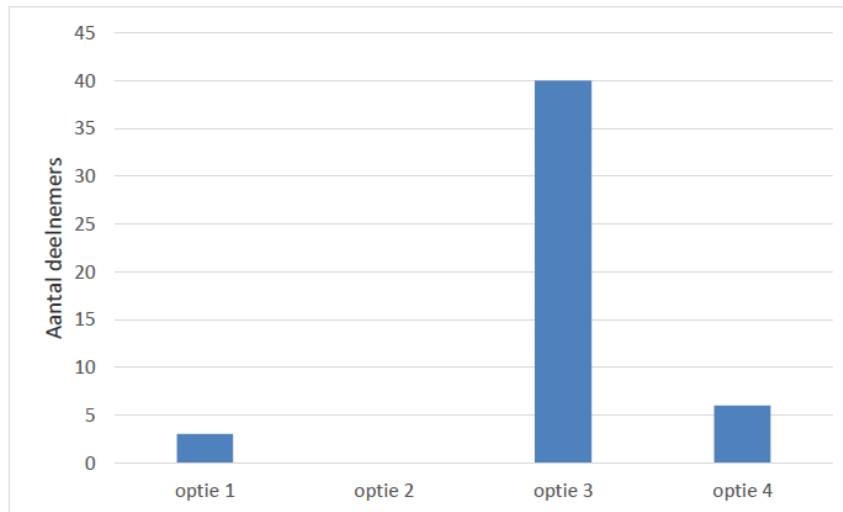
- Ik doe geen analyse en vraag aan de man om binnen afzienbare tijd een nieuw monster in te leveren
- Ik besteed er geen aandacht aan en analyseer/rapporteer als gebruikelijk
- Ik analyseer het monster, maar maak in de rapportage een notitie voor de aanvrager dat de uitkomst mogelijk beïnvloed is vanwege een incompleet monster.
- Ik handel anders, namelijk:



RONDZENDING SEMENANALYSE

- Vakinhoudelijke bespreking en terugkoppeling aan deelnemers

Uitkomsten:



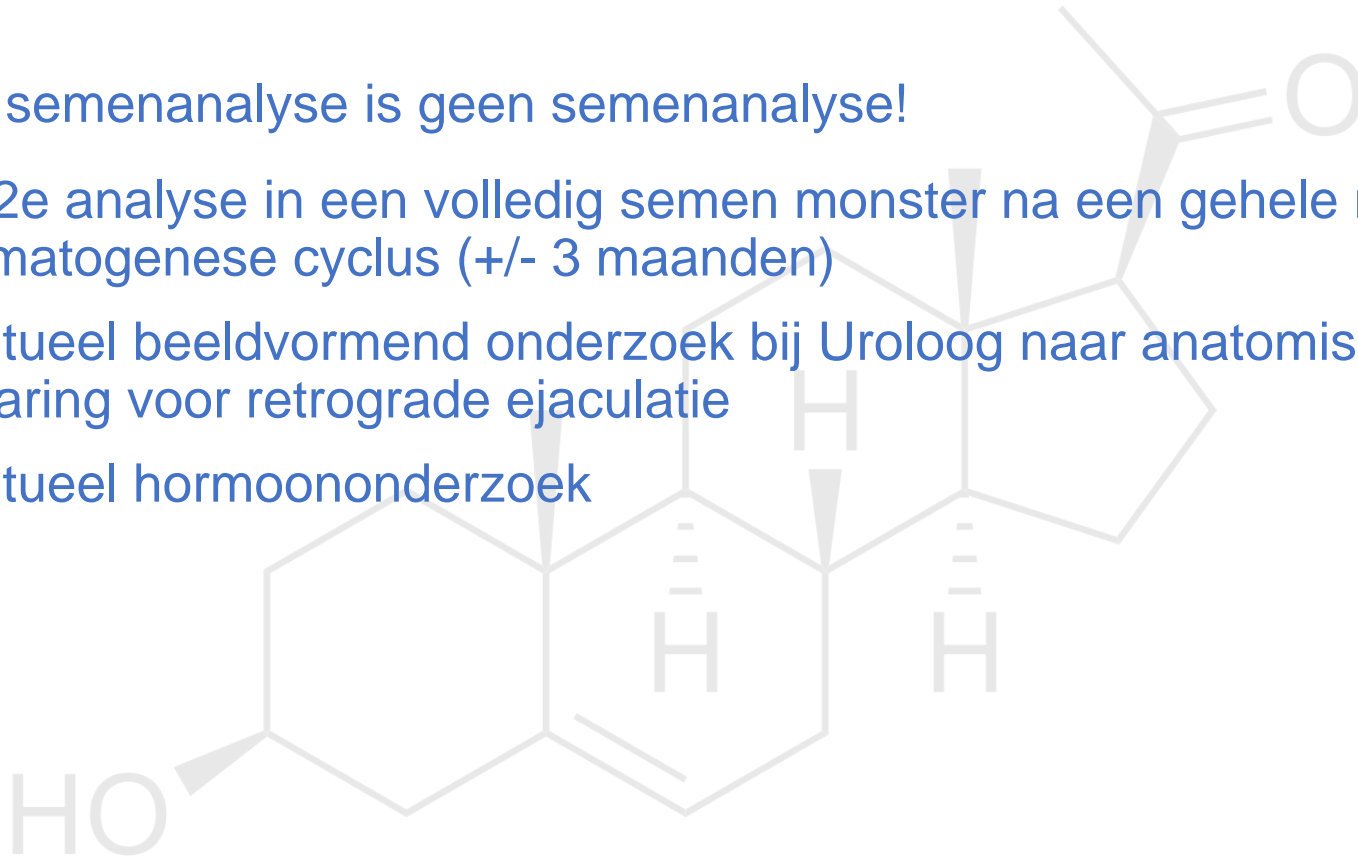
In bovenstaande grafiek is het aantal deelnemers en de betreffende gekozen optie weergegeven. Duidelijk is dat de meeste deelnemers het monster zullen analyseren met daarbij de opmerking dat het monster onvolledig was opgevangen. Goed om te zien dat niemand optie 2 heeft aangevinkt!

Bij optie 4 werden nog goede toelichtingen genoemd, zoals:

- Bij semenanalyse optie 3, maar bij een vasectomie controle optie 1;
- Navraag welk deel verloren is gegaan. Wanneer alleen het laatste deel is opgevangen, dan opnieuw laten inleveren.

TERUG NAAR DE CASUS

- Wat is de vervolgstap?
- Eén semenanalyse is geen semenanalyse!
- Dus 2e analyse in een volledig semen monster na een gehele nieuwe spermatogenese cyclus (+/- 3 maanden)
- Eventueel beeldvormend onderzoek bij Uroloog naar anatomische verklaring voor retrograde ejaculatie
- Eventueel hormoononderzoek



Man, 27 jr

Aanvullende informatie semenanalyse

parameter	resultaat
volume (ml)	0,1 (incompleet, eerste deel niet opgevangen)
aspect	helder
viscositeit	zeer visceus
pH	>8,0
concentratie (10^6 /ml)	ntb (1)
aantal/ejaculaat	ntb (1)
motiliteit A (%) motiliteit B (%) motiliteit C (%) motiliteit D (%)	ntb (1)
VCM (10^6)	ntb (1)
normale morfologie (%)	ntb (1)
conclusie	Sterk afwijkend, onderzoek dient herhaald te worden in een complete verzameling.

(1) In gehele preparaat geen spermatozoa gezien.

Terug naar de Casus

- Complete azoospermia zou bij deze man wellicht het uitblijven van zwangerschap verklaren.
- Richtinggevende aanwijzingen voor de oorzaak?
- Koorts tijdens COVID19 kan niet de volledige verklaring zijn
- Vervolgstap?

Hormoononderzoek man

	Uitslag		referentiewaarden
Testosteron	9,5		8.6-29.0 nmol/L
SHBG	20	40	16.5-55.9 nmol/L
LH	4,2		1,5-11 [IU]/L
FSH	3,9		1,5-12,5 [IU]/L
Berekend Vrij testosteron	252	170	196-620 pmol/L

cFT versus FAI?

→ FAI onbetrouwbaar bij lage en hoge SHBG (metabool syndroom, de pil)

cFT: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>,

FAI = Testosteron/SHBG (%)

SHBG

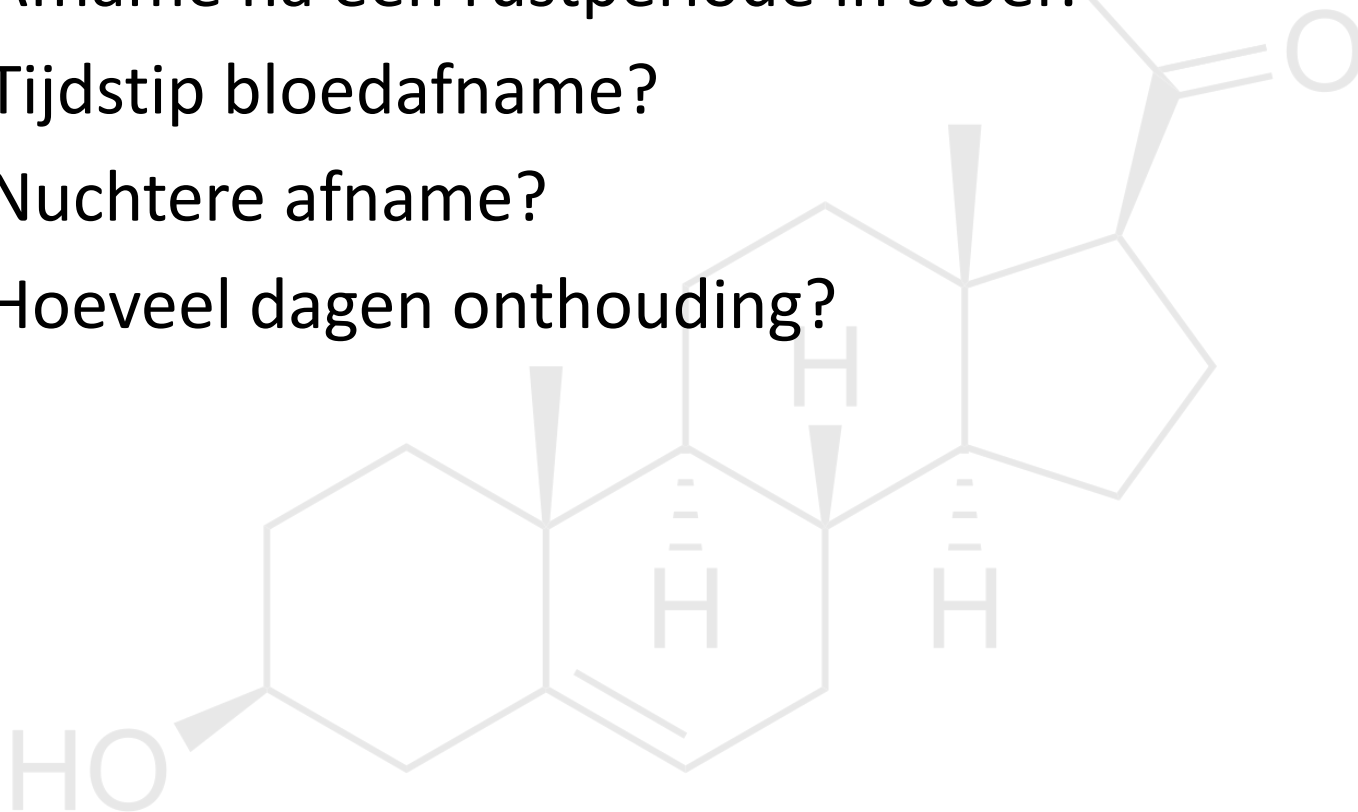
Welke factoren verlagen SHBG?

- a) Androgeen toediening (anabole steroiden)
- b) Metabool syndroom (leververvetting)
- c) Hypothyreoidie (ziekte van Hashimoto)
- d) Alle 3 de oorzaken zijn correct

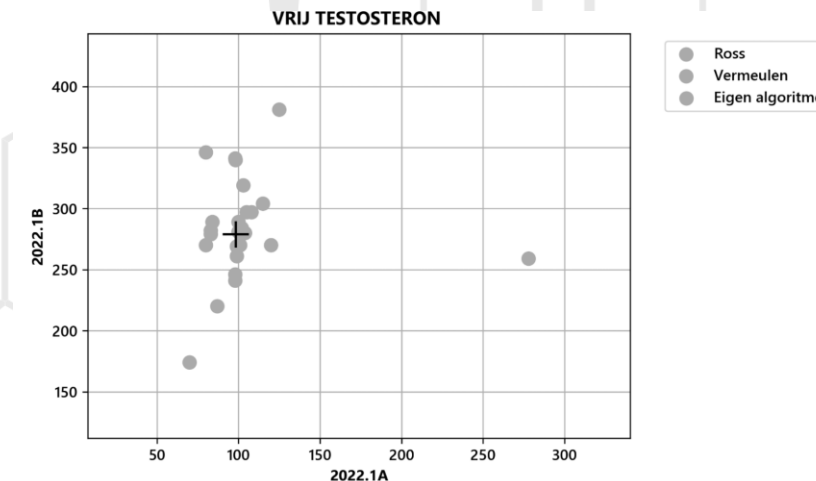
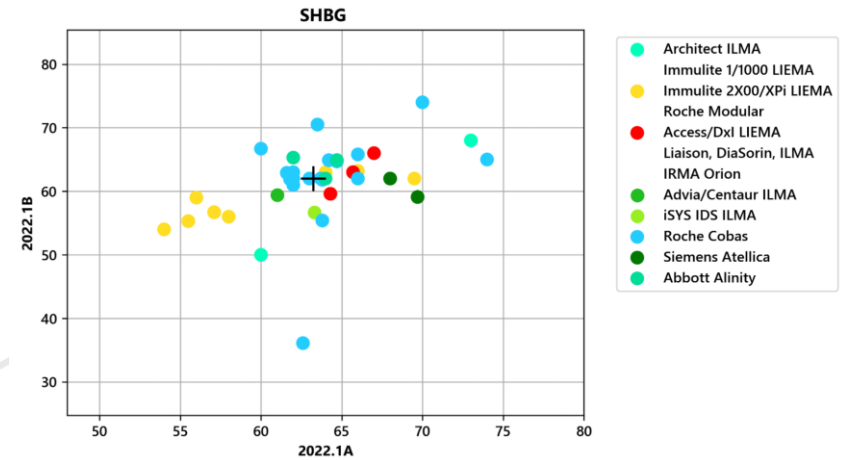
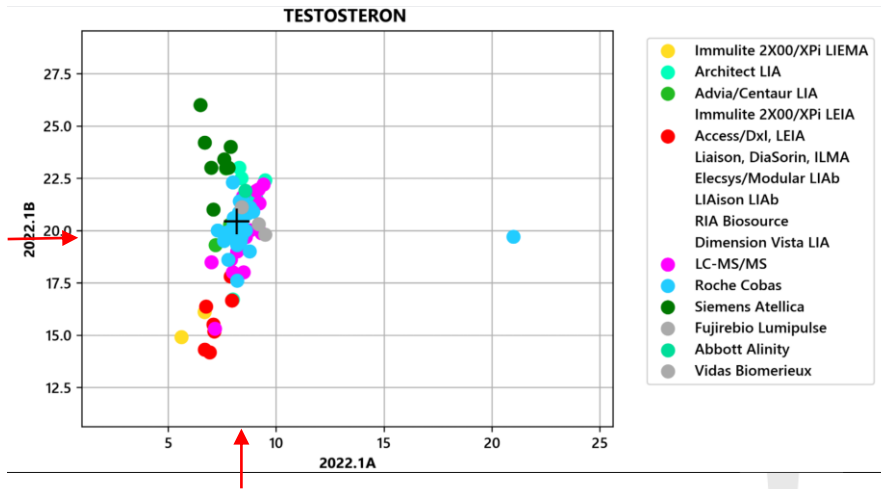
Verhoging door oestrogenen (de pil of zwangerschap), hyperthyreoidie)

Willen we nog meer weten?

- a) Afname na een rustperiode in stoel?
- b) Tijdstip bloedafname?
- c) Nuchtere afname?
- d) Hoeveel dagen onthouding?



Testosteron, SHBG en cFT in de rondzending Hormonen in serum



Conclusies Casus

- Man:
 - Complete azoospermia nog niet bewezen, maar wordt bij de man niet veroorzaakt door hormonale factoren
 - Wachten op nieuw semen monster minstens 3 maanden na koortperiode
- Vrouw:
 - Chlamydia ?
 - PCR testen vervangen de kweken en antistof testen
 - https://www.nvmm.nl/media/2492/2017_seksueel_overdraagbare_aandoeningen_soa.pdf p199 e.v.
 - hysterosalpingogram (HSG) voor verklevingen/afsluitingen van de tuba

Take home messages

- Er is veel klinische informatie nodig om infertiliteit te kunnen duiden
- Pre-analytische variabelen als tijdstip van de dag, transport van semen, moment in de cyclus kunnen interpretatie van fertiliteitsonderzoek beïnvloeden
- Metabole gezondheid, doorgemaakte virale infecties hebben invloed op kwaliteit van semen en ovulatie
- Indien semen afwijkend is of geen directe oorzaak voor de infertiliteit wordt gevonden → gynaecoloog