

## Bijlage Diagnostiek NOA

Niet obstructieve azoöspermie (NOA) is geen op zichzelf staande ziekte of afwijking, maar is het gevolg van een veelvoud aan mogelijke oorzaken. Het kan dus als symptoom worden gezien van een achterliggend lijden. In eerste instantie dient men zich er dus goed van te vergewissen of het daadwerkelijk een NOA betreft. Ten tweede is het bij een aangetoonde NOA niet vanzelfsprekend dat direct naar TESE wordt gegrepen. In de aanloop naar een behandeling dient dus eerst een gedegen onderzoek te zijn verricht naar de gezondheid van de man en daarmee de mogelijke oorzaak van zijn azoöspermie. Indien er geen mogelijkheden zijn de achterliggende oorzaak te behandelen of de spermatogenese op gang te brengen zal TESE als laatste mogelijkheid om zaadcellen te verkrijgen aan bod komen.

In dat kader wordt hieronder wat uitgebreider ingegaan op de diagnostiek, bekende oorzaken van NOA met zijn mogelijke behandelingen en implicaties. Vervolgens komt behandeling middels TESE aan bod. Waar van toepassing wordt ingegaan op de evidence achter bepaalde voorbehandelingen voorafgaande aan TESE (hormonaal/varicocelectomie)

### Aanvullende diagnostiek

Ervan uit gaande dat er reeds een gedegen anamnese (zie [Module Anamnese](#)), lichamelijk onderzoek (zie [Module Lichamelijk onderzoek](#)), echo scrotum (zie [Module Beeldvormende diagnostiek](#)) laboratorium onderzoek (zie [Module Endocrinologische diagnostiek](#)) en genetisch onderzoek (zie [Module Genetisch onderzoek](#)) is verricht, is de diagnose NOA meestal niet moeilijk vast te stellen, al zijn er zeker situaties waarin twijfel blijft bestaan. Doorgaans hebben mannen met een NOA kleinere testes, soms een weke consistentie, bij een verder normaal uitwendig genitaal. Het semen heeft een normaal volume en pH, maar bevat uiteraard geen zaadcellen. Het hormonaal profiel toont in overgrote meerderheid het beeld van een hypergonadotroop normogonadisme, met verhoogde LH en FSH-waarden. Het serum testosteron is meestal binnen de normaalwaarden, maar in ongeveer 30% van deze mannen wordt een laag serum testosteron gevonden. SHBG-spiegels zijn doorgaans normaal. Het Inhibine-B is vrijwel altijd verlaagd of onmeetbaar (Jarow, 1989; Andrade, 2021).

Het grootste deel van de mannen met NOA past in het bovenstaande beeld. Voordat hen een behandeling wordt aangeboden, is het van essentieel belang dat er een gedegen genetische analyse plaatsvindt. In de huidige staat van kennis weten we dat bij hen de kans op het vinden van een chromosomale afwijking bij een man met NOA ongeveer 15% is. Daarboven wordt in ongeveer 10% nog een specifieke genetische afwijking gevonden, waaronder AZF-deleties en specifieke mutaties (Sudhakar, 2021). Nieuwe genetische afwijkingen als oorzaak voor mannelijk infertiliteit worden met grote regelmaat ontdekt, dus bovenstaande getallen zullen al snel gedateerd zijn. In [Module Genetisch onderzoek](#) in deze richtlijn wordt dieper ingegaan op de rol en diagnostiek van genetische afwijkingen bij mannelijke infertiliteit.

Een aantal van deze afwijkingen heeft mogelijk invloed op de gezondheid van de NOA-man (zie ook [Module Gezondheid van de subfertiele man](#)) en enkele van deze afwijkingen kunnen aan het nageslacht wordt doorgegeven (met zeer wisselende gevolgen) (Lilford, 1994; Van Golde, 2004; Choy, 2018). Van een aantal afwijkingen, met name AZF, a- en b-deleties, weten we dat de kans op het vinden van zaadcellen bij TESE nihil is. Het is dus belangrijk deze kennis te hebben om 1) de juiste indicatie voor TESE te kunnen stellen en 2) patiënten goed voor te lichten over de risico's op eigen gezondheid en die hun nageslacht. Voor dat laatste wordt een gesprek met een klinisch geneticus aanbevolen.

## **Enkele bekende oorzaken van NOA met specifieke implicaties**

### Klinefelter syndroom

Onder de mannen met een NOA en een hypergonadotroop hypogonadisme is het van belang het Klinefelter syndroom apart te vermelden. Dit betreft mannen met een afwijkend karyotype (doorgaans 47 XXY, maar andere vormen zoals 48 XXXY of mozaïek varianten komen ook voor). Bij deze mannen is er wel degelijk een kans op het vinden van zaadcellen met TESE, echter lijkt die kans lager dan bij andere mannen met NOA. In de literatuur variëren de cijfers tussen 30 en 50% (Kailash, 2021). Van belang is dat deze mannen een veel grotere kans op een (zeer) laag serum testosteronspiegel hebben, alsook een vrij uitgebreid scala mogelijk andere (veelal neuropsychologische, maar ook lichamelijke) aandoeningen die voor kunnen komen en waar specialistische zorg voor noodzakelijk is (Chen, 2024). Voor het laatste is verwijzing naar een specialist met deze specifieke deskundigheid noodzakelijk. Zie ook [Module Hypogonadisme](#).

### Congenitaal Hypogonadotroop hypogonadisme

Ongeveer 1 op de 8000 mannen wordt geboren met congenitaal hypogonadotroop hypogonadisme (CHH). CHH is een heterogeen beeld, met mannen die anosmie/hyposmie hebben (Kallmann syndroom), maar ook bij mannen met normale reuk. Soms gaat het gepaard met midlijn gezichtsafwijkingen (palatum schisis) of unilaterale agnesie van een nier, slechthoerendheid, synkinesie, agnesie van delen van het gebit of korte metacarpalen (Young 2019). Ook kan CHH voorkomen als onderdeel van een complex syndroom, zoals het CHARGE syndroom, het Waardenburg syndroom en het Gordon Holmes syndroom. Deze patiënten verdienen dus verwijzing naar een specialist met specifieke deskundigheid, waarbij aanvullende genetische analyse en counseling zal dienen plaats te vinden (Young, 2019). Bij deze patiënten kan middels stimulatie met exogene gonadotrofinen doorgaans (bij ongeveer 80%) de spermatogenese op gang worden gebracht en is natuurlijke conceptie een mogelijkheid. Indien na 12-14 maanden stimulatie azoospermie persisteert, kan TESE aangeboden worden, Zie ook [Module Hypogonadisme](#).

### Niet ingedaalde testes

Ongeveer 3% van à terme geboren jongens (30% van de prematuren) blijkt niet ingedaalde testes te hebben. Dat getal daalt tot ongeveer 1-2,5% bij jongens van 9 maanden (Shin, 2020). Vroege chirurgische behandeling lijkt een gunstig effect te hebben op de latere vruchtbaarheid van deze mannen. Mannen met een unilaterale cryptorchidie hebben een vrijwel gelijkwaardige kans op vaderschap als mannen zonder cryptorchidie (89,7% vs 93,7%). Vrijwel alle mannen met een onbehandelde bilaterale cryptorchidie heeft abnormale semen parameters, waarbij ongeveer 75% azoöspermie blijkt te hebben. Bij vroege orchidopexie dalen deze cijfers tot respectievelijk 75% en 42% (Wilkerson, 2001; Lee, 2005; Jungwirth, 2012).

Niet ingedaalde testes wordt, indien het gezamenlijk voorkomt met infertiliteit en microlithiasis, in verband gebracht met het zogenaamde 'tesicular dysgenesis syndroom' (Skakkebaek, 2003). Mannen met niet ingedaalde testes hebben een grotere kans (2-6%) op het ontwikkelen van een testistumor. Hoewel de kans mogelijk wat kleiner is na prepuberale orchidopexie, blijft die kans waarschijnlijk relatief wat hoger dan de algemene bevolking en is zelf onderzoek van de testis dus van belang. Hoewel in het verleden de behandeling van niet ingedaalde testes bij reeds volwassen mannen in het kader van biologisch vaderschap futiel geacht werd, suggereert een recente meta-analyse dat na bilaterale orchidopexie bij een beperkt aantal mannen spermatogenese toch op gang kan komen. Ten tijde van de orchidopexie zal TESE geen bruikbare zaadcellen opleveren. Na 6 maanden tot jaren na chirurgie kan semen analyse worden herhaald en kan bij persisterende azoöspermie microTESE worden verricht. Bij een beperkt aantal mannen zal dan toch zaadcellen worden gevonden en is zelfs natuurlijke conceptie beschreven. Betrouwbare percentages zijn, gezien de beperkte beschikbare data, niet goed te geven (Muncey, 2021). De mogelijk (geringe) voordelen van orchidopexie op

volwassen leeftijd moeten worden afgewogen tegen de kans op post-operatieve complicaties, inclusief hypogonadisme bij verlies van 1 of beide testes.

### **Behandeling van mannen met NOA**

*Behandelbare oorzaken:*

Hypogonadotroop hypogonadisme: Dient naar een arts met specifieke deskundigheid te worden verwezen. Behandeling met exogene gonadotrofinen zal in de regel tot initiëren van spermatogenese leiden. Mogelijk blijft ART op termijn noodzakelijk als er geen natuurlijke zwangerschap optreedt, of TESE noodzakelijk na minimaal 12-24 maanden gonadotrofinen suppletie (Boeri, 2021).

Gebruik van anabole steroïden: Middelen staken en 12 maanden afwachten. Indien gonadotrofinen niet zijn genormaliseerd en spermatogenese niet op gang lijkt te komen, dan is analyse en behandeling door een arts met expertise op dit terrein gewenst (van Os, 2025).

Na behandeling voor een maligniteit: Prognose ten aanzien van het weer op gang komen van de spermatogenese wisselt sterk met het type behandeling dan patiënt heeft ondergaan. Afhankelijk van de gebruikte therapie of gonadotoxische middelen kan 12 maanden worden afgewacht tot natuurlijke conceptie (zie ook module Medicatie). Bij persisterende postchemotherapie azoöspermie kan een microTESE overwogen worden. Indien mogelijk is het voorkeur om tenminste 24 maanden te wachten, aangezien is het aangetoond dat de herstart van spermatogenese na kankerbehandeling gepaard gaat met een verhoogde kans op aneuploidie in zaadcellen (Tempest, 2008). Na gebruik van sommige middelen of na bestraling op de testes zal de kans op het vinden van zaadcellen bij micro TESE nihil zijn en moet van verdere behandeling van de man worden afgezien.

Indien er geen behandelbare oorzaak voor een niet obstructieve azoöspermie wordt gevonden, komt patiënt in aanmerking voor testiculaire sperma extractie.

Testiculaire Sperma Extractie: Alvorens met TESE te starten, is het van belang dat de omstandigheden voor het verkrijgen van zaadcellen worden geoptimaliseerd. Waar van toepassing moeten leefstijladviezen gegeven te worden. Vuistregel is dat elke interventie op dit gebied zich pas drie maanden later uit in een eventuele verbetering van de opbrengst. Dit geldt evenzeer wanneer de patiënt een koortsende ziekte heeft doorgemaakt. Pas drie maanden na volledig herstel kan TESE eerst worden ingepland.

Bij de voorbereiding op testiculaire sperma-extractie (TESE) bij mannen met niet-obstructieve azoöspermie (NOA) bestaat internationaal variatie in de aanbevelingen met betrekking tot hormonale stimulatie en varicocèle behandeling. De richtlijnen van de European Association of Urology (EAU) en de American Urological Association/American Society for Reproductive Medicine (AUA/ASRM) geven tegenstrijdige adviezen over het nut van varicocèle behandeling bij NOA voorafgaand aan TESE. Daarnaast wordt hormonale stimulatie buiten Nederland frequent toegepast, met name bij hypogonadale mannen met NOA, ondanks het ontbreken van gerandomiseerde studies die de effectiviteit hiervan bevestigen.

Retrospectieve observationele studies suggereren een mogelijk voordeel van hormonale stimulatie. Echter, de wetenschappelijke onderbouwing blijft beperkt tot studies van matige methodologische kwaliteit.

Gezien de huidige literatuur en de controverses rondom hormonale stimulatie en varicocèle behandeling bij NOA, wordt aanbevolen om deze behandelingsstrategieën niet routinematig te adviseren, maar individueel te overwegen op basis van endocrinologische en andere aanvullende analyse.