

Nedsat sædkvalitet/mandlige fertilitetsproblemer

Forfattere

Loa Nordkap, Lærke Priskorn, A. Kirstine Bang, Ulla Nordström Joensen, Jens Fedder, Elisabeth Carlsen, Peter Lundström, Niels Jørgensen.

Hvad omfatter denne vejledning

Udredning og behandlingsmuligheder af mænd med nedsat sædkvalitet/fertilitetsproblemer.

Hvad omfatter denne vejledning ikke

Omfattende information om fertilitetsbehandling af mænd og kvinder.

ICD-10 Koder

DN 46.9

Definition

Definitionerne på nedsat sædkvalitet og mandlig infertilitet er langt fra entydige.

Verdenssundhedsorganisationen (WHO) har defineret nedre referenceniveauer for sædkvalitetsparametre baseret på 5-percentilniveauer for fertile mænd (1). Videnskabelige undersøgelser, der havde fokus på sammenhængen mellem enkelte sædparametre og sandsynligheden for at opnå graviditet uden fertilitetsbehandling, har indikeret andre og højere "nedre normalgrænser" (2-5). Man kan således ikke altid udtale sig om en mands fertilitet bedømt ud fra sædanalyser, men sædanalyse kan indikere en mands fertilitetspotentiale.

Begreberne mandlig infertilitet bruges forskelligt fra faggruppe til faggruppe. I epidemiologisk sammenhæng er mandlig infertilitet udtryk for, at en mand ikke har et barn uafhængigt af hans biologiske chance for at blive far. I klinisk sammenhæng bruges begrebet mandlig infertilitet ofte som udtryk for at en mand har et uhonoreret ønske om at blive far samtidig med at han har nedsat sædkvalitet.

Forekomst

Det gennemsnitlige antal børn per mand har været vedvarende faldende for mænd født siden 1945, og samtidig har andelen af barnløse mænd i hver generation været stigende. Således var 14,4% af mænd født i 1945 barnløse som 45-årige, mens andelen af barnløse ved denne alder var steget til 21,7% for mænd født i 1960 (6).

Mere end 8% af en fødselsårgang er resultat af fertilitetsbehandling (7) og ca. halvdelen af behandlingerne skyldes nedsat sædkvalitet (8); den hyppigste årsag til mandlige fertilitetsproblemer.

Retrospektive studier har vist, at spermatozokoncentrationen er aftaget betydeligt gennem en mere end 50-års periode (9-11). En ikke optimal sædkvalitet er ikke nødvendigvis det samme som behov for fertilitetsbehandling, men man må forvente, at det alt andet lige vil tage længere tid for et par at opnå graviditet, når mandens sædkvalitet er nedsat.

WHO anvender i dag nedre referencegrænser for sædcellekonzentrationen på 15 mill/ml og antallet af morfologisk normale (normalt modnede) celler på 4% og 40% motile (Tabel 1) (1). Disse grænser må ikke betragtes som værende nedre grænser for optimalt reproduktivt potentiale, idet flere studier har vist, at en mands fertilitetspotentiale mindskes, allerede når sædcellekonzentrationen ligger under 40-50 mill/ml, eller antallet af morfologisk normale celler er under 9% (2-5). En pragmatisk fortolkning af WHO's grænser er, at hvis en eller flere parametre er under referencegrænserne, er sandsynligheden for at hans partner opnår graviditet ved naturligt samliv i løbet af et år beskedent.

Tabel 1: WHO's referenceniveauer for normal sædkvalitet (WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. ed. 5 (2010))

Parameter	WHO referenceniveau
Sædvolumen (ml)	>1,5
Total spermatozo-antal ($\times 10^6$)	>39
Spermatozo-konzentration ($\times 10^6$ /ml)	>15
Relativt antal motile spermatozoer (%)	>40
Morfologisk normale spermatozoer (%)	>4

Ætiologi

Der findes mange årsager til nedsat sædkvalitet (Tabel 2), men i halvdelen af tilfældene kan der ikke påvises en specifik årsag trods grundig udredning (12). Disse uforklarede tilfælde kaldes ofte idiopatiske.

Testikelkræft, en af de hyppigste kræftformer hos yngre mænd, rammer ca. 1 % af danske mænd (13). Forekomsten er steget markant i de fleste vestlige lande, om end store geografiske forskelle eksisterer. Forekomsten af medfødte genitale misdannelser, som kryptorkisme og hypospadi, menes ligeledes at være blevet hyppigere (13). Samtidig med dette er der sket et fald i sædkvaliteten, hvilket har ledt til hypotesen om en mulig sammenhæng; Testikulær Dysgenese Syndromet (TDS) (14;15). Ifølge hypotesen resulterer en dysgenese af testiklerne tidligt i fostertilværelsen i en risiko for medfødt kryptorkisme og hypospadi, samt nedsat sædkvalitet og testikelkræft senere i livet (14).

TDS dækker over alle sværhedsgrader. I de lette og mest almindelige tilfælde er kun sædkvaliteten påvirket i let grad. Disse tilfælde opdages måske slet ikke, da en let nedsat sæd-

Tabel 2: Årsager til mandlig sub/in-fertilitet. Enkelte tilstande kan placeres flere steder.

Hovedgrupper		Subgrupper
Ophævet eller hæmmet spermatogenese	Hypothalamus- eller hypodysfunktion	Hypofyse adenomer/tumorer Hæmokromatose
	Testikulær dysgenese	Hæmmet spermatogenese Spermatogenic arrest Retentio testis <i>Germinal celle neoplasi in situ (GCNIS)</i> Cancer testis
	Genetiske faktorer	Klinefelter syndrom Autosomale translokationer Androgen receptor genmutationer Mikrodeletioner på Y-kromosomet Hæmokromatose Kallmann's syndrom
	Erhvervede årsager	Traumer Orchitis
	Exogene faktorer	Medikamentelle (fx cytostatika, klorokinofosfat, anabole steroider) Stråling
Obstruktion	Sequalae til epidydimitis	Clamydia, gonorrhoea eller andre urogenitale infektioner
	Sequalae til tidligere operation	Vasektomi, rekonstruktive indgreb, operationer i det lille bækken
	Kongenit aplasi af fraførende sædveje	Cystisk fibrose eller cystisk fibrose genmutationer
	Embryologisk årsag	Utriculus cyste
Ejakulationsforstyrrelser	Retrograd ejakulation	Neuropati bl.a. ved diabetes Sequelae til operationer på blærehalsen og det lille bækken i øvrigt
	Anejakulation	Anejakulation intravaginalt Neuropati
Andre årsager	Varicocele	
	Immunologiske	Dannelse af antistoffer efter tidligere infektioner, traumer eller operationer

kvalitet ikke nødvendigvis vil medføre fertilitetsproblemer. De mest alvorlige tilfælde af TDS vil derimod præsentere sig med alle fire symptomer. De enkelte symptomer er risikofaktorer for hinanden; således har en patient med kryptorkisme en øget risiko for senere at udvikle testikelkræft eller at have nedsat sædkvalitet. TDS er sandsynligvis en multifaktoriel sygdom. De periodiske ændringer i forekomsten af de TDS sygdomshederne er sket over en så kort periode, at miljø- eller livsstilsfaktorer må have en afgørende rolle. Hormonforstyrrende stoffer menes at spille en væsentlig ætiologisk rolle for TDS via en skadelig anti-androgen eller østrogenlignende effekt på de føtale testikler. En række kemikalier, som findes udbredt i miljøet omkring os, er vist at have hormonforstyrrende effekter specielt hos drengestore (13). Flere livstilsfaktorer kan påvirke testiklernes funktion både ved eksposition i fostertilværelsen. Maternel rygning og alkoholindtagelse under graviditeten har negativ indflydelse på sønnernes sædkvalitet (16). Formentlig afgør genetiske faktorer, hvor følsom man er for disse eksogene faktorer (14). TDS forklarer sandsynligvis en betydelig del af, hvad der traditionelt betegnes som idiopatisk nedsat sædkvalitet (13).

Epidemiologiske tværsnitsundersøgelser indikerer, at livstilsfaktorer også kan have en skadelig effekt på sædkvaliteten hos den voksne mand. Der er fundet negativ association mellem sædkvalitet og koffein- og colaindtagelse, kronisk højt alkoholindtag, hash, indtag af mættet fedt, søvnproblemer samt psykologisk stress hos voksne mænd (17-23).

Herudover, findes en række andre ikke-sjældne årsager til mandlig infertilitet (Tabel 2). Azoospermi, dvs. totalt fravær af sædceller i ejakulatet, kan beskrives som enten obstruktiv eller en non-obstruktiv. I den obstruktive form er problemet obstruktion eller manglende dannelse af de fraførende sædveje, mens der ved den non-obstruktive form ikke foreligger nogen passagehindring. Hos 10-15% af mænd med azoospermi findes karyotype-afvigelse, f.eks. Klinefelter syndrom (47,XXY), hos andre 5-10% en deletion/mikrodeletion af Y-kromosomet, og hos 10-15% en mutation i CFTR-genet (12). I andre tilfælde skyldes azoospermi hypogonadotrop hypogonadisme, urogenital infektion, fåresyge i voksenalderen med infektion af testiklerne, utriculus-cyste i prostata eller kemoterapi (12). De fleste faktorer medfører nedsat sædkvalitet i varierende grad, og ikke nødvendigvis azoospermi.

Udredning af manden med nedsat sædkvalitet

Udredningen af mænd med nedsat sædkvalitet eller fertilitetsproblem kan ske hos praktiserende læge, på en fertilitetsklinik eller på en andrologisk klinik afhængig af organisationen i de forskellige landsdele.

Fra en klinisk betragtning er der almindeligvis indikation for udredning af par, som har forsøgt at opnå graviditet uden succes i mindst 1 år. I praksis bør stillingtagen til hvornår en udredning bør initieres dog bero på en individuel tilgang. Mænd med fertilitetsproblemer bør udredes, da nedsat sædkvalitet kan være et symptom på underliggende sygdom, f.eks. hypofysesygdom, genetisk sygdom eller testikelkræft. I nogle tilfælde kan påvises årsager, som kan behandles og sædkvaliteten potentielt bedres eller normaliseres.

Sædundersøgelse

Den første undersøgelse af manden er en sædundersøgelse. Det anbefales, at der går minimum 3 døgn siden sidste sædudløsning, idet både sædvolumen og spermatozokonzentration øges med abstinensperioden op til 3-4 døgn (24). Ejakulatets udseende, konsistens, volumen, spermatozokonzentration, -motilitet og -morfologi vurderes. Også niveauet af rundceller, specielt leukocytter, vurderes. Leukocytospermi (>1 mill/ml) skyldes enten infektion eller stort behov for fagocytose af abnorme spermatozoer (25). Er sædkvaliteten ikke normal, bør manden aflevere en ny prøve efter ca. 3 måneder. Opmodningen af spermatogonier til spermatozoer tager hos mennesket ca. 74 dage, hvorfor et interval på ca. 3 måneder mellem to prøver anbefales for at reducere effekten af midlertidige, negative påvirkninger af spermatogenesis. Feber er en af de væsentligste faktorer, der forbigående kan nedsætte sædkvaliteten (26).

Viser sædprøven nedsat kvalitet, bør praktiserende læge henvise til en andrologisk erfaren læge eller selv optage andrologisk anamnese og foretage klinisk undersøgelse som anført herunder.

Symptomer

Ved udredning af mænd med nedsat sædkvalitet, bør anamnesen fokusere på følgende:

- Har manden tidligere været ansvarlig for graviditet hos nuværende eller tidligere partner?
- Testisretention; spontan descensus eller operation/hormonbehandling for testisretention, og i hvilken alder? Fortsat testisretention?
- Væsentligt forsinket pubertetsudvikling i forhold til jævnaldrende?
- Urogenitale infektioner incl. parotitis i voksenalderen med testikulær affektion?
- Skrotale traumer?
- Urogenitale operationer?
- Tidligere eller aktuel forekomst af systemisk sygdom samt typen af gennemgået behandling?
- Anvendelse af medicin?
- Misbrug af anabole steroider?
- Forekomst af symptomer på testosteronmangel
(www.endocrinology.dk/PDF/Testosteronmangel.pdf)?
- Forekomst af seksuel dysfunktion?

Objektiv undersøgelse

- Kropsproportioner og normal virilisering (skægvækst, dyb stemme, muskelfordeling mv).
- Mammae vurderes for gynækomasti.
- Penis vurderes for hypospadi.
- Testiklernes størrelse, konsistens og beliggenhed undersøges. Testiklerne er normalt beliggende lavt i skrotum, er fast-elastiske af konsistens og middelstørrelsen vurderet palpa-

torisk hos normale mænd er ca. 20 ml. Testisvolumen bestemmes overvejende af spermatogenesen og fund af små testes kan indikere reduceret spermatogenese.

- Det vurderes om epididymides er fortykket eller ømme, hvilket kan give mistanke om partiel obstruktion af de fraførende sædveje eller være tegn på bakteriel epididymitis.
- Eventuel foreskomst af varicocele vurderes palpatorisk med manden i stående stilling..
- Hos mænd med azoospermi bør man undersøge om vas deferens kan palperes, idet mænd med azoospermi kan have mangelfuld udvikling af sædvejene som følge af en mutation i cystisk fibrose genet [27].

Ud fra sædundersøgelse, anamnese og klinisk undersøgelse besluttet, om manden skal gennemgå yderligere udredning hos specialist med andrologisk erfaring. Mange mænd med let nedsat sædkvalitet kan henvises direkte til fertilitetsbehandling, oftest intrauterin insemination (IUI-H).

Indikation for videreudredning hos specialist med andrologisk erfaring

Følgende mænd bør henvises til yderligere udredning:

- Sædprøven har vist en spermatozokoncentrationen under 5 mill/ml, eller sædprøven er kun egnet til mikroinsemination (ICSI).
- Hvis ét af WHO-kriterierne for normal sædkvalitet er nedsat, og der findes tidligere eller aktuel kryptorkisme, hypospadi, testiscancer, ejakulationsforstyrrelser, nedsat testosteronniveau, kendte kromosomafvigelser eller tidligere kemoterapeutisk behandling mod neoplastiske eller autoimmune sygdomme.
- Hvis ét af WHO-kriterierne for normal sædkvalitet er nedsat, og der ved den objektive undersøgelse findes atrofiske testes, manglende vasa deferentia, fortykkelse af epididymides eller andre oplagte abnormiteter.
- Mænd med infertilitet og samtidig forekomst af gynækomasti eller seksuel dysfunktion (uafhængigt af sædkvaliteten).

Udredningen hos specialisten skal sikre den rette diagnose, udelukke alvorlige sygdomme samt iværksætte mulig fertilitetsfremmende behandling. Anamnesen suppleres og der bør foretages ultralydsskanning af skrotum samt i visse tilfælde transrektal ultralydsscanning af prostata og sædblærer. Ved ultralydsskanningen af testiklerne undersøges for tegn på tidligere epididymitis, spermatocele eller lignende, der kan spille en rolle ved nedsat sædkvalitet. Testiklernes størrelse og ekkomønster vurderes; et tæt og regelmæssigt ekkomønster tyder på normal testikelfunktion. Små forkalkninger eller et meget uregelmæssigt ekkomønster i testiklerne kan være et tegn på forstadier til testikelkræft. Har man mistanke om sådanne forstadier, er der sædvanligvis indikation for bilateral testisbiopsi, hvilket typisk foregår ambulant i lokal bedøvelse. I testisbiopsierne kan man samtidig vurdere spermatogenesen og evt. kryopræservere sædceller til brug ved fertilitetsbehandling. Der foretages fornyede sædana-

lyser samt blodprøver til vurdering af testisfunktionen; follikel-stimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH), totalt og frit testosteron samt eventuelt inhibin B, der er den bedste serummarkør for spermatogenesis (27;28). Forhøjede niveauer af hypofysehormonet FSH i kombination med lave niveauer af inhibin B tyder på en primær testisdefekt. Lavt niveau af FSH og LH kombineret med lave niveauer af inhibin B og testosteron tyder derimod dysfunktion af hypofyse eller hypothalamus. Normale niveauer af FSH, Inhibin B, LH og testosteron hos en mand med azoospermi og samtidig normalt store testikler tyder oftest på obstruktion af sædvejene (Tabel 3).

Tabel 3: Kønshormoner hos patienter med primær testisdefekt, hypofyse dysfunktion eller obstruktion.

	FSH	Inhibin B	Spermatozo antal
Primær testisdefekt	Forhøjet	Nedsat	Nedsat / Azoospermi
Hypofyse dysfunktion	Nedsat	Nedsat	Nedsat / Azoospermi
Obstruktion	Normal	Normal	Azoospermi

Når sædkvaliteten er stærkt nedsat, bestemmes karyotypen for at påvise kønskromosomabnormiteter, balancerede translokationer eller mikrodeletioner på Y kromosomet. Påvises en deletion på Y-kromosomet, vil denne nedarves til sønner. Klinefelter Syndrom (47,XXY) ses hos mænd med azoospermi og meget små testikler. Ved azoospermi og mistanke om mangelfuld udvikling af vasa deferentia foretages undersøgelse for cystisk fibrose mutationer (CFTR-mutationer). Sidstnævnte påvises hos op til ca. 40 % af infertile mænd med obstruktiv-azoospermi. Homozygote for CFTR-mutation har cystisk fibrose, mens de 3-4 % af befolkningen, som er heterozygote bærere, anses for at være raske, bortset fra at deres sædveje ofte ikke er udviklet normalt. Påvises en CFTR-mutation bør kvinden også undersøges for CFTR-mutationer, og parret tilbydes Præimplantations Genetisk Diagnostik (PGD), hvis begge parter er bærere. Mænd med kromosomanomalier skal også have kontrolleret både testosteronniveauet og det stimulerende LH.

Mænd med diabetes med kendte senkomplikationer kan have problemer med at præstere et ejakulat, idet sæden passerer til urinblæren (retrograd ejakulation). Denne diagnose stilles ved påvisning af en signifikant mængde spermatozoer i en urinprøve opsamlet umiddelbart efter "ejakulation".

Mænd med nedsat sædkvalitet er i øget risiko for testosteronmangel eller kompenseret Leydigcelleinsufficiens (29). Udredning af eventuel testosteronmangel og behandling er detaljeret beskrevet i Dansk Endokrinologisk Selskabs NBV om testosteronmangel (<http://www.endocrinology.dk/PDF/Testosteronmangel.pdf>). Mandlig testosteronmangel defineres som en tilstand med symptomer eller fund på testosteronmangel og samtidigt lavt s-testosteron. Ingen symptomer eller fund er specifikke for testosteronmangel, men diagnosen beror på en samlet vurdering. Primær testosteronmangel forårsages af insufficiens af testik-

lernes testosteronproducerende celler (Leydig celler) og er ledsaget af øget niveau af luteiniserende hormon (LH) resulterende i hypergonadotrop hypogonadisme. Sekundær testosteronmangel skyldes nedsat hypothalamisk og/eller hypofysær funktion og testosteronmanglen ledsages af lavt eller lavt normalt serumniveau af LH i forhold til testosteronniveauet (hypogonadotrop hypogonadisme). I sjældne tilfælde er testosteronmangel en kombination af primær og sekundær insufficiens.

Nyere diagnostiske tests

Flere undersøgelser tyder på, at der med alderen sker ændringer i sædcellernes DNA med øget fragmentering og større risiko for DNA skader til følge. Også hos mænd med stærkt nedsat sædkvalitet er der påvist en øget forekomst af DNA fragmenteringer. Specielle flowcytometriske undersøgelser til vurdering af sædcellernes DNA har været fremme i flere år [31], men undersøgelsernes plads i klinikken er ikke endeligt dokumenteret. Nogle undersøgelser tyder dog på, at man vha. microinsemination (ICSI) kan kompensere for effekten af øget fragmentering i sædcellerne (30).

Ligeledes findes en række metoder til at vurdere spermatozoers evne til at kapacitere, undergå acrosomreaktion samt at binde sig til zona pellucida, men heller ikke disse metoder anvendes rutinemæssigt i klinikken.

Spermatozoernes motilitet udvikles under passagen gennem epididymis. Øget forekomst af reaktive oxygen species (ROS) i bitestiklerne kan reducere sædcellernes motilitet (31). Undersøgelser for ROS forbeholdes indtil videre videnskabelige undersøgelser.

En non-invasiv metode til detektion af germ cell neoplasia in situ (GCNIS) celler hos mænd med forstadier til testikelcancer baseres på, at disse præinvasive celler i nogle tilfælde frigives fra tubuli seminiferi og kan detekteres i ejakulatet ved en immuncytologisk farvemethode, der retter sig mod overfladeantigener på GCNIS-cellerne (32). Indtil nu er denne metode dog behæftet med en ikke ubetydelig grad af falsk negative resultater, hvorimod påvisning af GCNIS-lignende celler har en mere end 50% positiv prædiktiv værdi.

Fertilitetsfremmende behandling af manden med nedsat sædkvalitet

Med mindre der påvises en klar ætiologisk årsag, vil behandlingen af den infertile mand primært sigte på at eliminere skadelige livsstilsfaktorer. Misbrug af anabole steroider skal søges stoppet. Koffein-, alkohol-, cola- og tobaksforbrug bør reduceres. Der er ingen randomiserede kliniske undersøgelser, der sikkert har dokumentet effekten af kosttilskud, vitaminer og antioxidanter.

Spermatogenesisen hos mænd med hypogonadotrop hypogonadisme kan i mange tilfælde stimuleres ved behandling med gonadotropinlignende præparater (FSH og hCG), hvilket er en specialisopgave.

Behandling med imipramin i lav dosis gennem nogle dage kan hos nogle mænd med diabetes mellitus og retrograd ejakulation medføre antegrad ejakulation. Nogle par kan opnå

graviditet ved imipraminbehandling, hvis behandlingen gives i dagene op til kvindens ovulation eller timet med fertilitetsbehandling. Behandlingseffekten er desværre ofte kun temporær, hvorfor det kan anbefales, at der foretages nedfrysning af sæd, mens behandlingen har effekt.

Varicocele findes hos ca. 10-15 % af alle mænd men hyppigere hos mænd med et fertilitetsproblem (33). Generelt er der indikation for operation af varicocelet, hvis det giver gener. Effekten af varicocelektomi for sædkvaliteten er omdiskuteret, men ofte anbefales, at mænd med et stort varicocele (grad 2-3) og stærkt nedsat sædkvalitet tilbydes operation [36]. Effekten af en varicoceleoperation kan først forventes at ses efter 3-6 måneder.

Ved obstruktiv azoospermi som følge af vaskotomi, kan vasovasotomi tilbydes. Sandsynligheden for opnåelse af graviditet afhænger af hvor lang tid, der er gået siden vaskotomien. De bedste resultater opnås efter mindre end 8 års sterilisation. Resultatet afhænger naturligvis også den kvindelige partner og specielt hendes alder, hvilket skal tages i betragtning, inden indgrebet udføres. Hos mænd med obstruktiv azoospermi kan der udtages spermatozoer fra testikel eller bitestikel til mikroinsemination i oocytter udtaget fra kvinden (Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)). Dette kan i nogle tilfælde også foretages hos mænd med non-obstruktiv azoospermi, hvis der i testisbiopsier er vist en vis grad af spermatogenese. For patienter med ophævet spermatogenese vil behandlingen være intrauterin insemination med donorsæd (IUI-D), om end man forestiller sig, at "egne spermatozoer" i fremtiden muligvis vil kunne fremstilles fra stamceller produceret af kropsceller fra mænd med fx non-obstruktiv azoospermi. Dette er muligt i mus – men endnu ikke i mennesker (34).

Mænd med testosteronmangel bør alle tilbydes testosteronbehandling, medmindre der foreligger kontraindikationer mod behandlingen. Testosteronbehandling bør udsættes indtil et eventuelt fertilitetsønske eller fertilitetsbehandling er overstået, eller der er foretaget sæddeponering. Generelt har mænd med testosteronmangel ophævet eller nedsat spermatogenese. I tilfælde af primær testisinsufficiens er reduceret Leydigcellekapacitet også ledsaget af reduceret spermatogenese. Både LH, som stimulerer Leydigcellerne, og FSH, som stimulerer spermatogenese, er forhøjede. Ved sekundær testisinsufficiens er både LH- og FSH sekretionen reduceret og stimulationen af testiklerne reduceret. Testosteronbehandling medfører reduktion eller ophør af eventuel igangværende spermatogenese. Det øgede testosteronniveau, der opnås ved behandling medfører øget negativ feed-back effekt på hypothalamus- og hypofyseniveau og dermed reduceret GnRH-, FSH- og LH-sekretion. Dette giver en lavere stimulation af spermatogenesis sammen med et reduceret intra-testikulært testosteronniveau. Se i øvrigt vejledning om testosteronmangel (www.endocrinology.dk/PDF/Testosteronmangel.pdf).

Fertilitetsbehandling

Hvilken type fertilitetsbehandling, der vælges, beror på en individuel tilgang, hvor forhold hos både manden og kvinden indgår og afgøres af fertilitetsklinikken.

Den mest enkle og simpleste behandling ved let til moderat nedsat sædkvalitet grad er den intrauterine inseminationsbehandling, hvilket forudsætter passage i æggeleder hos kvin-

den. Der findes flere sædpræparationsmetoder, hvor den mest effektive er den såkaldte gradientcentrifugering, hvor de bedste og mest normale sædceller isoleres i et dyrkningsmedium, som efterfølgende indføres i uterus – og æggelederne i nogle tilfælde og afhængig af inseminationsteknikken – på tidspunktet for kvindens ægløsning. Derved øges antallet af normale sædceller på det rigtige sted og på det rigtige tidspunkt, hvorved graviditetschancerne forøges. Kan man ikke opnå et tilfredsstillende antal levende og motile sædceller ved sædpræparationen (>2-5 mill motile sædceller totalt) må man vælge mere avancerede metoder, hvor den hyppigst anvendte er ICSI (microinsemination). Ved ICSI indføres én sædcelle i ægget (link til DFS' guidelines) og denne behandlingsform kan derfor tilbydes selv når der er meget få sædceller.

Hvis der ikke er sædceller i en sædprøve kan man eventuelt fremskaffe sædceller ved at hente dem direkte fra testiklerne (Testicular Sperm Extraction/TESE eller Testicular Sperm Aspiration/TESA) eller bitestiklerne. Hvis manden har fået nedfrosset sædprøver i en sædbank før en behandling, der har skadet hans sædproduktion, kan disse sædprøver anvendes til fertilitetsbehandling.

Opfølgning

Det er nødvendigt, at man interesserer sig for sundhedstilstanden og forplantningsevnen hos de børn, som kommer til verden efter behandling af mandlig infertilitet, herunder specielt mikroinsemination.

Forekomsten af misdannelser efter mikroinsemination er i en lang række undersøgelser blevet sammenlignet med tilsvarende forekomster efter almindelig reagensglasbefrugtning (IVF-behandling) og/eller naturlig konception. Disse studier har sædvanligvis ikke haft tilstrækkelig styrke til, at man har kunnet påvise nogen signifikant forskel, hvilket til gengæld har været muligt i flere metaanalyser, hvor man har fundet beskeden overvægt af misdannelser hos børn undfanget ved assisteret reproduktion (35;36).

Heller ikke hos børn undfanget ved mikroinsemination med spermatozoer udtaget fra faderens testikler eller bitestikler er der påvist øget forekomst af misdannelser (37;38). Efter mikroinsemination med ejakulerede, epididymale eller testikulære spermatozoer er der i flere studier fundet en lidt øget forekomst af specifikke misdannelser som hypospadi og kryptorkisme (39;40). Disse tilstande er netop associerede til mandlig infertilitet, hvilket taler for, at de er forårsaget af en nedsat mandlig reproduktionsevne snarere end af mikroinseminationsproceduren i sig selv.

I tillæg til de kommende børns sundhedstilstand og reproduktionsevne bør man også tage hensyn til de skader og risici i form af blødning, fibrose mv., som forskellige invasive metoder til at opnå sædceller indebærer (41).

Reference List

1. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. 2010.
2. Guzik DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1388-1393.
3. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998; 352(9135):1172-1177.
4. Slama R, Eustache F, Ducot B et al. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Human Reproduction* 2002; 17(2):503-515.
5. Jedrzejczak P, Taszarek-Hauke G, Hauke J, Pawelczyk L, Duleba AJ. Prediction of spontaneous conception based on semen parameters. *Int J Androl* 2008; 31(5):499-507.
6. Priskorn L, Holmboe SA, Jacobsen R, Jensen TK, Lassen TH, Skakkebaek NE. Increasing trends in childlessness in recent birth cohorts - a registry-based study of the total Danish male population born from 1945 to 1980. *Int J Androl* 2012; 35(3):449-455.
7. Sundhedsstyrelsen. Fertilitetsbehandlinger 2010. 2012.
8. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(12):4177-4188.
9. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305(6854):609-613.
10. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect* 1997; 105(11):1228-1232.
11. Jorgensen N, Joensen UN, Jensen TK et al. Human semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. *Bmj Open* 2012; 2(4).
12. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(2):271-285.
13. Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Buck Louis GM et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev* 2016; 96(1):55-97.
14. Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16(5):972-978.

15. Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Buck Louis GM et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev* 2016; 96(1):55-97.
16. Jensen TK, Jorgensen N, Punab M et al. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: A cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *American Journal of Epidemiology* 2004; 159(1):49-58.
17. Nordkap L, Jensen TK, Hansen AM et al. Psychological stress and testicular function: a cross-sectional study of 1,215 Danish men. *Fertil Steril* 2015.
18. Jensen TK, Swan SH, Skakkebaek NE, Rasmussen S, Jorgensen N. Caffeine Intake and Semen Quality in a Population of 2,554 Young Danish Men. *American Journal of Epidemiology* 2010; 171(8):883-891.
19. Jensen TK, Swan S, Jorgensen N et al. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. *Hum Reprod* 2014; 29(8):1801-1809.
20. Jensen TK, Gottschau M, Madsen JO et al. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *Bmj Open* 2014; 4(9):e005462.
21. Jensen TK, Heitmann BL, Jensen MB et al. High dietary intake of saturated fat is associated with reduced semen quality among 701 young Danish men from the general population. *American Journal of Clinical Nutrition* 2013; 97(2):411-418.
22. Jensen TK, Andersson AM, Skakkebaek NE et al. Association of sleep disturbances with reduced semen quality: a cross-sectional study among 953 healthy young Danish men. *Am J Epidemiol* 2013; 177(10):1027-1037.
23. Gundersen TD, Jorgensen N, Andersson AM et al. Association Between Use of Marijuana and Male Reproductive Hormones and Semen Quality: A Study Among 1,215 Healthy Young Men. *Am J Epidemiol* 2015; 182(6):473-481.
24. Carlsen E, Swan SH, Petersen JH, Skakkebaek NE. Longitudinal changes in semen parameters in young Danish men from the Copenhagen area. *Hum Reprod* 2005; 20(4):942-949.
25. Fedder J. Nonsperm cells in human semen: with special reference to seminal leukocytes and their possible influence on fertility. *Arch Androl* 1996; 36(1):41-65.
26. Carlsen E, Andersson AM, Petersen JH, Skakkebaek NE. History of febrile illness and variation in semen quality. *Hum Reprod* 2003; 18(10):2089-2092.
27. Jorgensen N, Liu F, Andersson AM et al. Serum inhibin-b in fertile men is strongly correlated with low but not high sperm counts: a coordinated study of 1,797 European and US men. *Fertility and Sterility* 2010; 94(6):2128-2134.

28. Andersson AM, Petersen JH, Jorgensen N, Jensen TK, Skakkebaek NE. Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: Significance of adequate reference values from proven fertile men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(6):2873-2879.
29. Andersson AM, Jorgensen N, Frydelund-Larsen L, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Impaired Leydig cell function in infertile men: A study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(7):3161-3167.
30. Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A. The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI. *Hum Reprod* 2004; 19(6):1401-1408.
31. Fedder J, Ellerman-Eriksen S. Effect of cytokines on sperm motility and ionophore-stimulated acrosome reaction. *Arch Androl* 1995; 35(3):173-185.
32. Almstrup K, Lippert M, Mogensen HO et al. Screening of subfertile men for testicular carcinoma in situ by an automated image analysis-based cytological test of the ejaculate. *International Journal of Andrology* 2011; 34(4):E21-E31.
33. Will MA, Swain J, Fode M, Sonksen J, Christman GM, Ohl D. The great debate: varicocele treatment and impact on fertility. *Fertil Steril* 2011; 95(3):841-852.
34. Kjartansdottir KR, Gabrielsen A, Reda A et al. Differentiation of stem cells upon deprivation of exogenous FGF2: a general approach to study spontaneous differentiation of hESCs in vitro. *Syst Biol Reprod Med* 2012; 58(6):330-338.
35. Hansen M, Bower C, Milne E, de KN, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review. *Hum Reprod* 2005; 20(2):328-338.
36. Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2005; 34(3):696-701.
37. Fedder J, Loft A, Parner ET, Rasmussen S, Pinborg A. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study. *Hum Reprod* 2013; 28(1):230-240.
38. Woldringh GH, Besselink DE, Tillema AH, Hendriks JC, Kremer JA. Karyotyping, congenital anomalies and follow-up of children after intracytoplasmic sperm injection with non-ejaculated sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010; 16(1):12-19.
39. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod* 2000; 15(4):944-948.
40. Fedder J, Gabrielsen A, Humaidan P, Erb K, Ernst E, Loft A. Malformation rate and sex ratio in 412 children conceived with epididymal or testicular sperm. *Hum Reprod* 2007; 22(4):1080-1085.

41. Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. Hum Reprod 1997; 12(8):1688-1692.