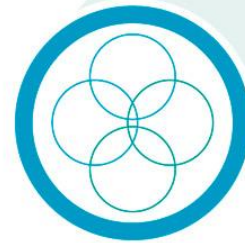


Voorspellende waarde van de semen analyse



VERENIGING VOOR
KLINISCHE EMBRYOLOGIE

KLEM 2010, 13 januari 2011
Jan Willem van der Steeg

Subfertiliteit

- 50% paren zwanger in 3 maanden
- 85% paren zwanger in 12 maanden
- → 1 op de 6 paren is na 1 jaar nog niet zwanger
- In Nederland overkomt dit 20.000 paren per jaar

Oorzaken

- Oorzaken voor infertiliteit
 - Azoospermie / ernstige mannelijke factor
 - Anovulatie
 - 2-zijdige tubapathologie
 - Ernstige seksuele dysfunctie
- Oorzaken voor subfertiliteit
 - Milde mannelijke factor
 - Cervixfactor
 - 1-zijdig tubapathologie
 - Milde endometriose
 - Toegenomen leeftijd vrouw
- Onverklaarde subfertiliteit

Oorzaken

- Leeftijd en duur belangrijkste factoren
- ↓ semen kwaliteit speelt in 50% een rol

Oorzaken

- Semen analyse nog steeds initiële test om verminderde kwaliteit op te sporen
- Classificatie volgens de WHO criteria
 - Sperma volume $\geq 2,0$ ml
 - Zaad concentratie ≥ 20 miljoen/ml
 - Zaad motiliteit $\geq 50\%$ motiel
 $\geq 25\%$ progressief motiel
 - Zaad morfologie $\geq 15\%$ normoform
 - VCM ≥ 40 miljoen

Achtergrond

- WHO criteria gebaseerd op
 - Gezonde populatie
 - Gezonde vs subfertile populatie (case controle)

Gezonde populatie = <12 maanden kinderwens → deze paren zie je niet in de fertiliteits kliniek

- WHO criteria nooit gevalideerd binnen subfertiele populatie

Vraagstelling

- Zijn WHO criteria geschikt om binnen subfertiele populatie mannen te onderscheiden die zonder hulp een spontane zwangerschap verwekken van mannen die dat niet kunnen?
- Kunnen we nieuwe criteria opstellen?

OFO project

- Prospectieve cohort studie
- 20 ziekenhuizen in Nederland
- januari 2002 – februari 2004

3345 subfertiele mannen

vrouw:

- 23 dagen < cyclus duur < 35 dagen
- Geen 2-zijdige tuba pathologie

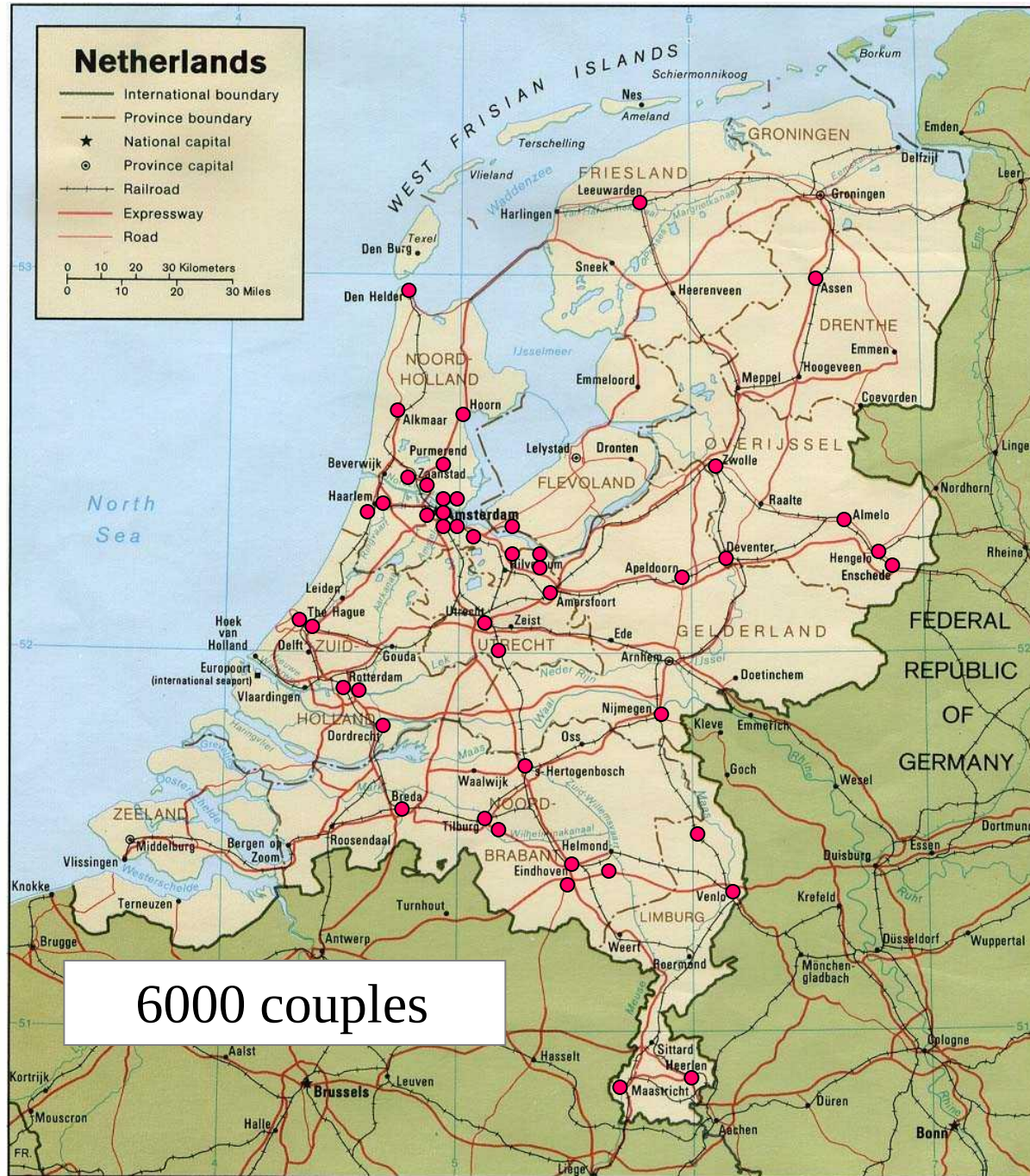
man:

- Geen azoospermie
- morfologie volgens WHO criteria

Netherlands

- International boundary
- - - Province boundary
- ★ National capital
- ⊙ Province capital
- Railroad
- Expressway
- Road

0 10 20 30 Kilometers
0 10 20 30 Miles



6000 couples

Methode

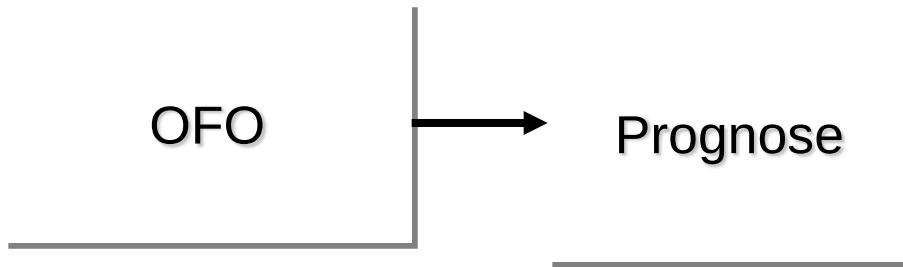
OFO

Methode

OFO

- Anamnese
- PCT
- Semen analyse
- Ovulation detectie
- Tubatesten (CAT of HSG)

Methode



Hunault *et al.* Human Reproduction 2004



v.d. Steeg *et al.* Human Reproduction 2006

Predictie model van Hunault - sp zwangerschap

Hunault model

- Leeftijd vrouw
- Duur kinderwens
- Eerder zwanger
- Verwijzer
- % progressief motiel semen
- Postcoïtum test

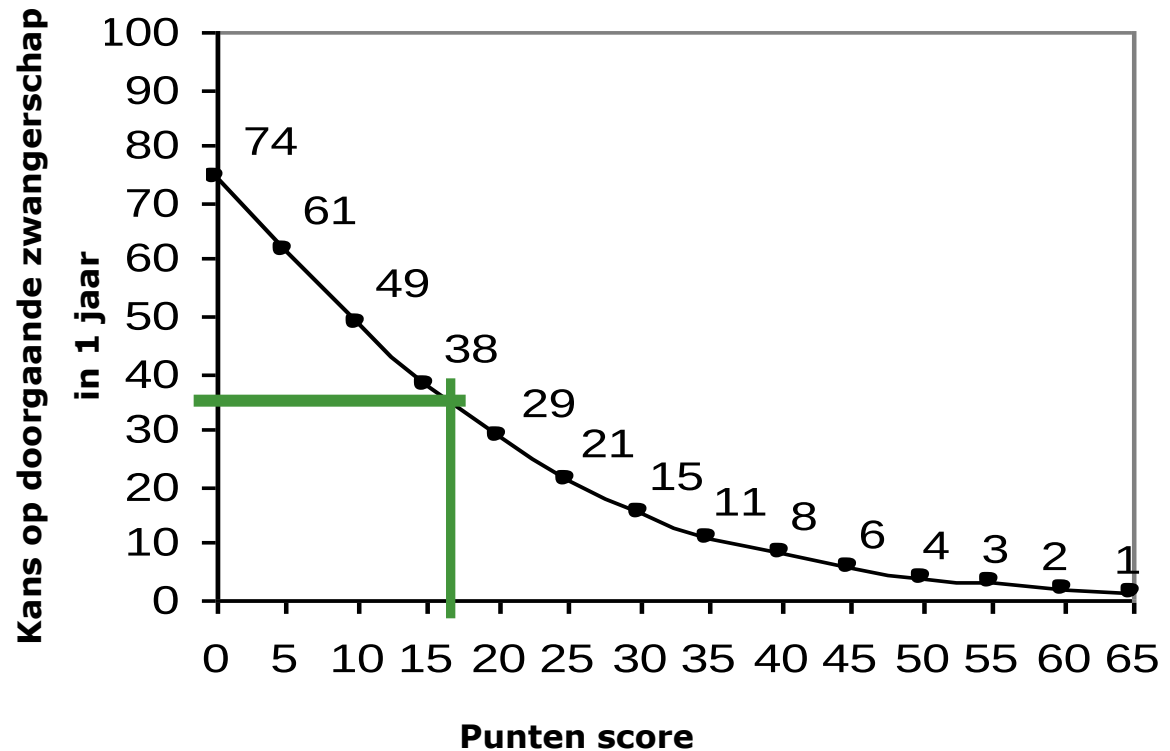
Voorbeeld

•	Leeftijd vrouw	33 jaar	(0-19 ptn)	7 pnt
•	Duur	2 jaar	(0-17 ptn)	2 pnt
•	Eerder zw?	nee	(0- 7 ptn)	7 pnt
•	Verwijzer	huisarts	(0- 4 ptn)	0 pnt
•	Samenl. test	normaal	(0-14 ptn)	0 pnt
•	Zaadkwaliteit	redelijk	(0- 4 ptn)	1 pnt
				+ -----
	Totaal			pnt

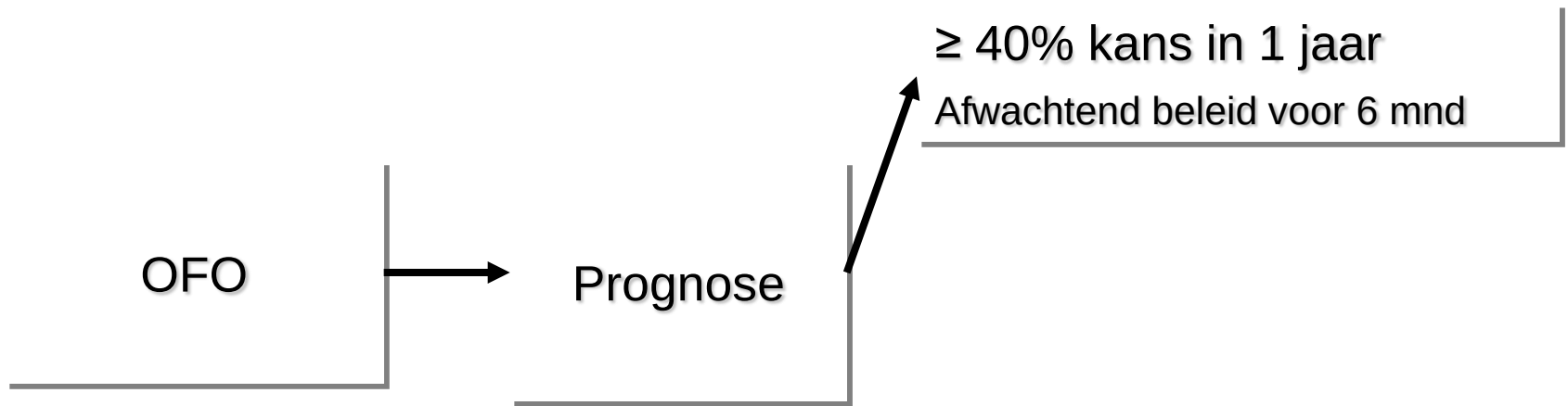
Voorbeeld – score kaart

•	Leeftijd vrouw	33 jaar	(0-19 ptn)	7 pnt
•	Duur	2 jaar	(0-17 ptn)	2 pnt
•	Eerder zw?	nee	(0- 7 ptn)	7 pnt
•	Verwijzer	huisarts	(0- 4 ptn)	0 pnt
•	Samenl. test	normaal	(0-14 ptn)	0 pnt
•	Zaadkwaliteit	redelijk	(0- 4 ptn)	1 pnt
				+ -----
	Totaal			17 pnt

Voorbeeld – score kaart



Methode

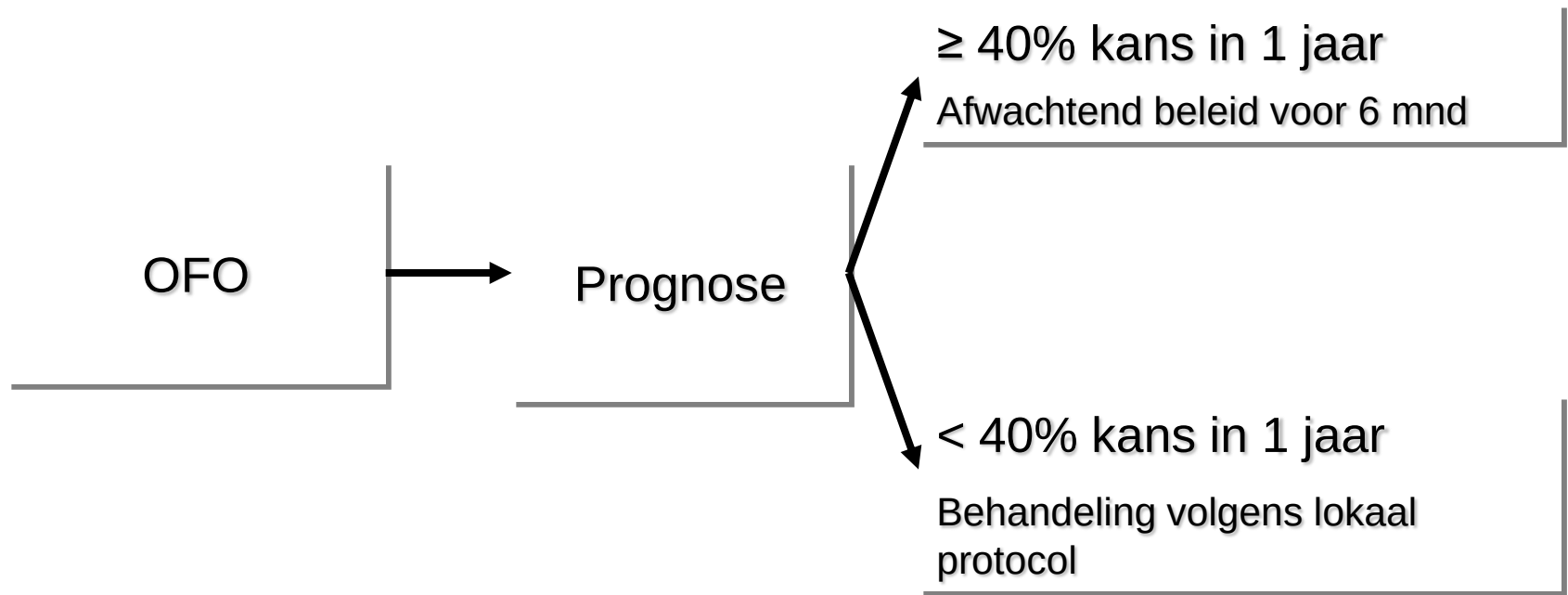


Hunault *et al.* Human Reproduction 2004



v.d. Steeg *et al.* Human Reproduction 2006

Methode



Hunault *et al.* Human Reproduction 2004



v.d. Steeg *et al.* Human Reproduction 2006

Methode - analyse

- 12 maanden follow-up:
 - Doorgaande zwangerschap
 - Start behandeling
 - Lost to follow-up
- Kaplan Meier
 - Zwangerschaps % na 12 mnd voor WHO normale mannen versus WHO afwijkende mannen.
- Cox proportional hazard analyse
 - Univariabele/ multivariabele analyse: volume, concentratie, motiliteit, morfologie, VCM

Basis karakteristieken

	Mean mediaan*	5 th - 95 th percentiel
Leeftijd vrouw	32	25 – 39
Leeftijd man	35	27 – 45
Duur subfertiliteit	1.5*	1.0 – 4.1
Primaire subfertiliteit	71%	

Basis karakteristieken

	Mean mediaan*	5 th - 95 th percentiel	WHO abnormaal %
Volume ml	3.0	1 – 6	29
Concentratie (*10 ⁶ /ml)	40*	1 – 155	31
Motiliteit (progressief) %	33	1 – 70	38
Morfologie %	26	2 – 56	32
Total Count (*10 ⁶)	108	5 - 511	25
Overall/ gecombineerd			59%

Follow-up

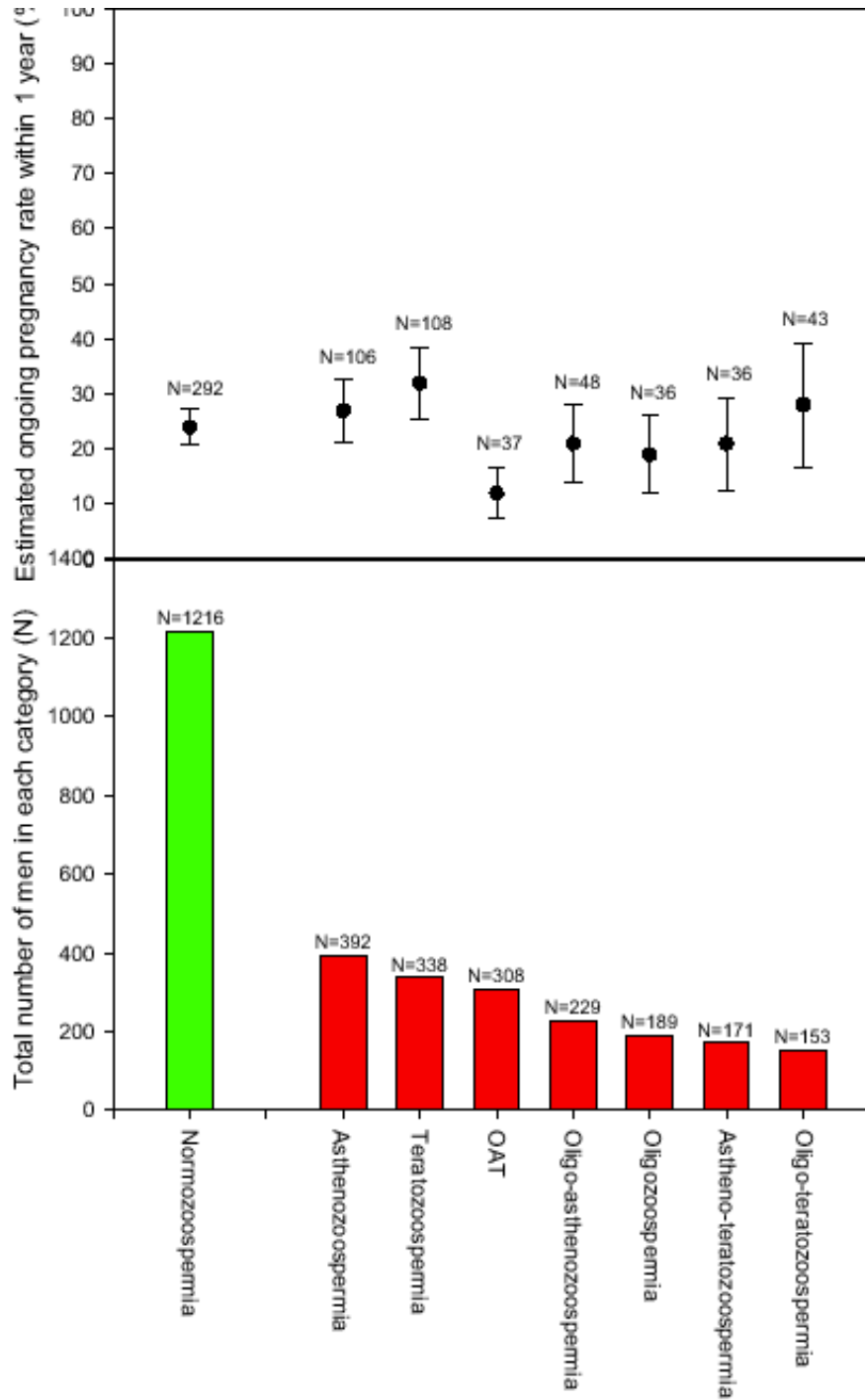
	aantal	%
Spontaan zwanger	566	17
Miskraam	46	
EUG	3	
Doorgaande zwangerschap	511	
Doorgaande meerling	6	
Behandeling < 12 maanden	1307	39
Niet zwanger < 12 maanden	1256	38
Lost to follow up	216	6
Totaal	3.345	100

Resultaten

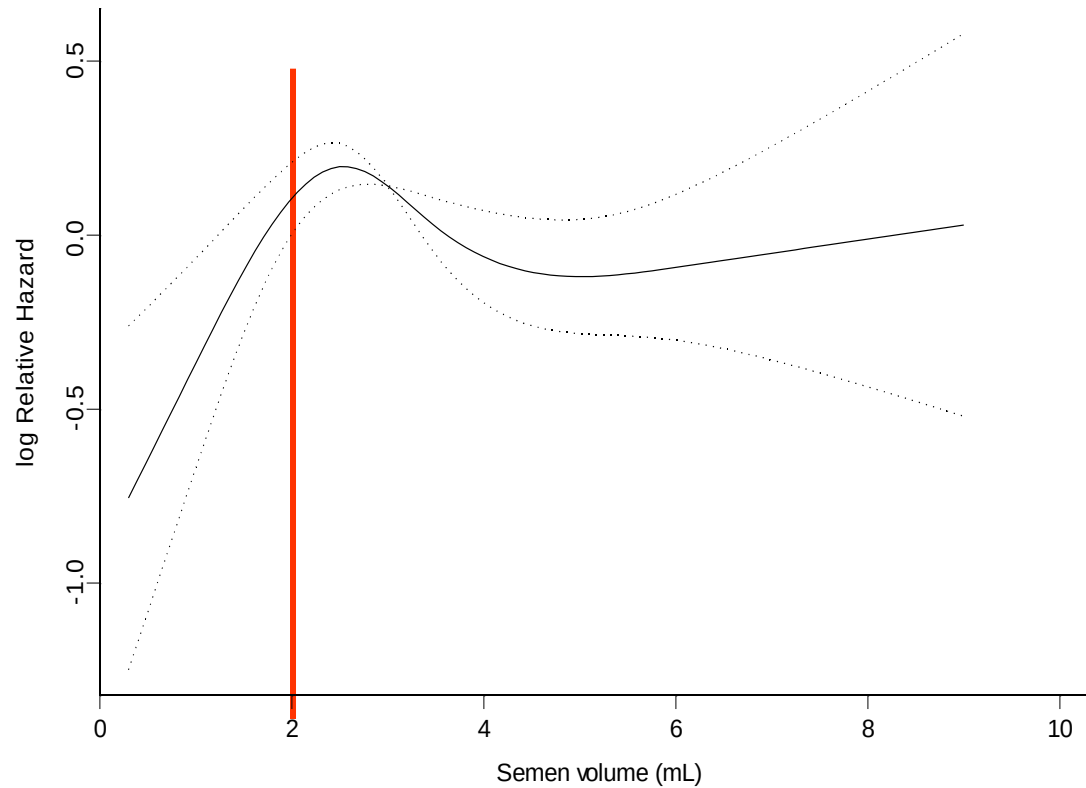
Kaplan Meier analyse

- WHO normaal – 24% (21-27) na 12 maanden zwanger
- WHO abnormaal - 23% (20-26) na 12 maanden zwanger
- Log rank test: $p = 0.76 \rightarrow$ niet significant verschillend

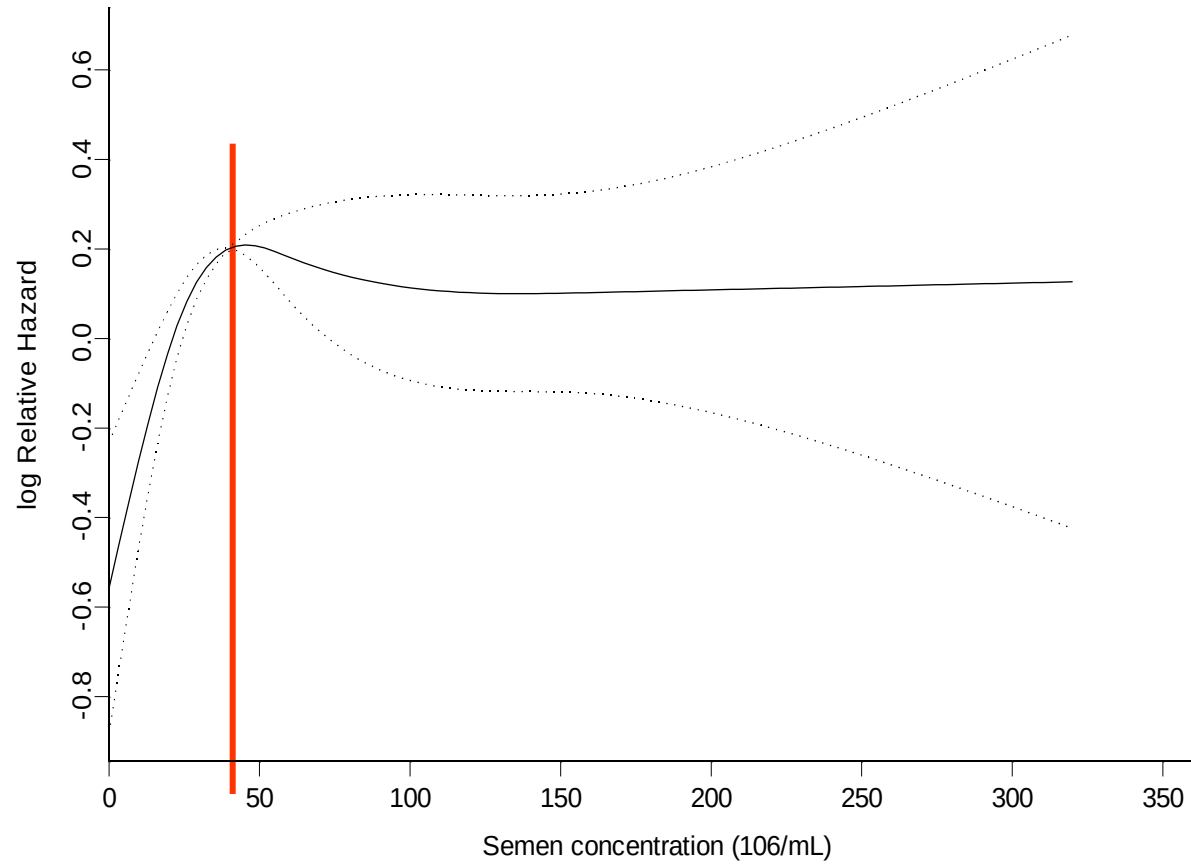
Resultaten



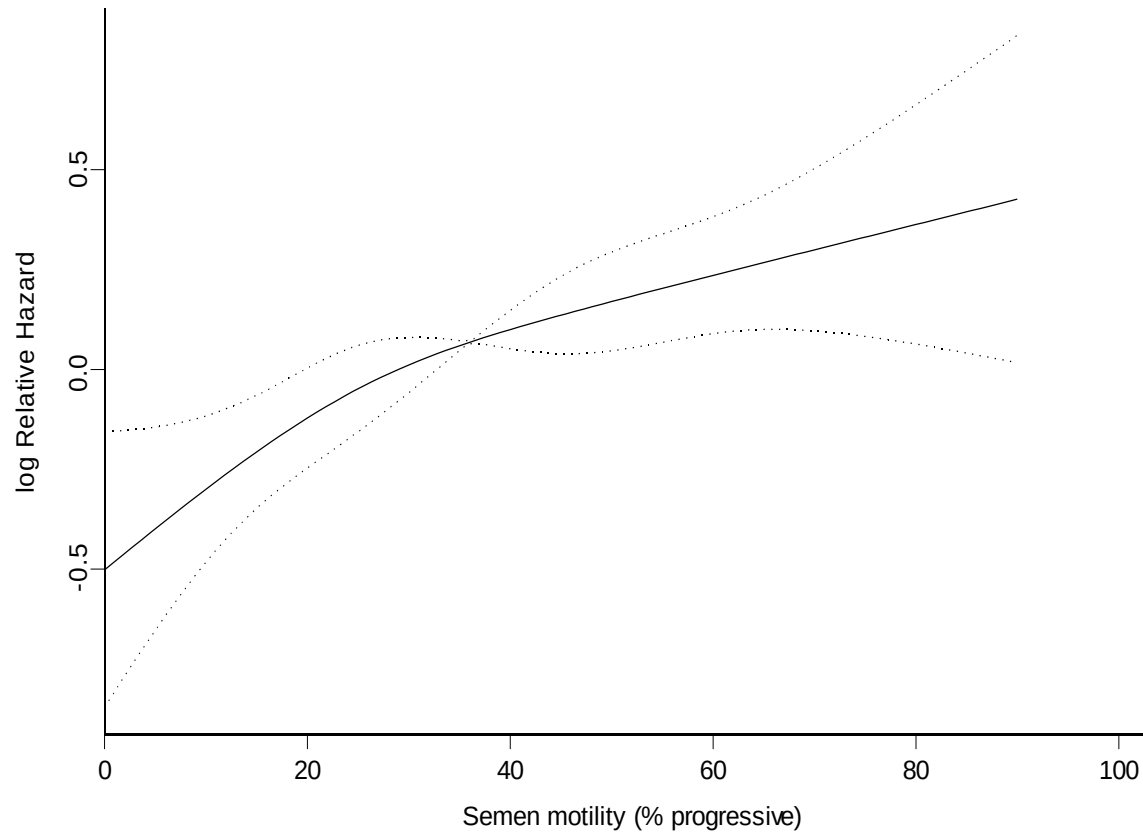
Sperma volume



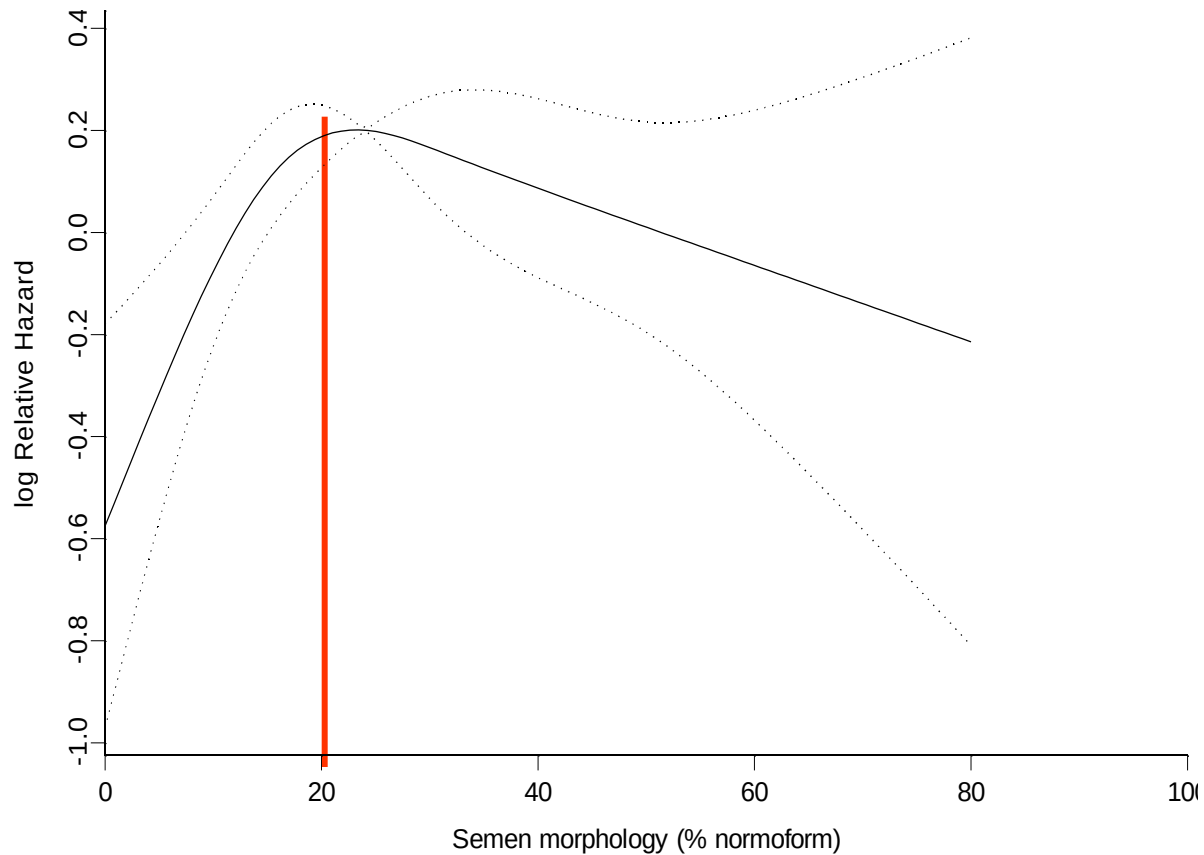
Semen concentratie



Semen motiliteit



Semen morfologie



Cox analyse

TABLE 2

Pregnancy and male subfertility, based on redefined semen parameters (n = 3,345).

Semen parameter	n	%	Univariable analysis			Multivariable analysis		
			HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Semen volume (mL), continuous per mL								
≤2.0	952	29	0.78	(0.59–1.02)	.07	0.70	(0.50–0.98)	.04
>2.0	2,393	71	1					
Sperm concentration (10 ⁶ /mL), continuous per 10 × 10 ⁶ less								
≤40	1,711	51	0.85	(0.80–0.90)	< .01	0.88	(0.77–1.0)	.05
>40	1,634	49	1					
Sperm motility (%), continuous per 10% less	3,345	100	0.89	(0.85–0.93)	< .01	0.94	(0.89–0.99)	.01
Sperm morphology (% normal), continuous per 10% less (n = 2,996)								
≤20	1,297	43	0.66	(0.55–0.79)	< .01	0.78	(0.64–0.95)	.01
>20	1,699	57	1					
Total sperm count (10 ⁶), continuous per 10 × 10 ⁶ less								
≤200	2,406	72	0.97	(0.96–0.98)	< .01	*		
>200	939	28	1					

Resultaten

Spreiding zwangerschapskansen

- Multivariabel semen model
 - Slechtste semen: 7% zwanger na 12 maanden
 - Beste semen: 41% zwanger na 12 maanden
- WHO criteria
 - WHO abnormaal: 23% zwanger na 12 maanden
 - WHO normaal: 24% zwanger na 12 maanden

Conclusies

- WHO criteria niet discrimineren voor subfertiele populatie
- Sterke relatie semen ~ fertiliteit, maar geleidende schaal!
- Andere grenzen

	WHO	Vd Steeg
Volume ml	2.0	2.0
Concentratie (*10 ⁶ /ml)	20	40
Motiliteit (progressief) %	25	continue
Morfologie %	15	20%
Total Count (*10 ⁶)	40	200

- Gecombineerde info kan mannen beter onderscheiden

Extra

Immunoglobulin G antisperm antibodies and prediction of spontaneous pregnancy

Esther Leushuis, M.D.,^{a,c} Jan Willem van der Steeg, M.D.,^{a,b,c} Pieternel Steures, M.D.,^{a,c} Sjoerd Repping, Ph.D.,^a Willem Schöls, M.D.,^d Fulco van der Veen, M.D., Ph.D.,^a Ben Willem J. Mol, M.D., Ph.D.,^{a,e} and Peter G. A. Hompes, M.D., Ph.D.^c

- 9 centra
- 1794 paren
- 3% paren MAR > 50%
- HR 0,76 (95% CI 0,34 – 1,7)

Extra

- 2^e sa?