

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V05210402

# Behandling af mandlig infertilitet

Jens Fedder<sup>1, 2</sup>, Elisabeth Carlsen<sup>3</sup>, Niels Jørgensen<sup>4</sup> & Christian Fuglesang S. Jensen<sup>5</sup>

1) Center for Andrologi & Fertilitetsklinikken, Odense Universitetshospital, 2) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 3) Fertilitetsafdelingen, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Afdeling for Vækst og Reproduktion, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Afdeling for Urinvejs sygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital

Ugeskr Læger 2021;183:V05210402

### HOVEDBUDSKABER

- Baseret på en kombineret medicinsk, kirurgisk og laboratorietechnisk tilgang kan mange par opnå graviditet trods svært nedsat sædkvalitet.
- Hos de fleste mænd med obstruktiv azoospermi og hos nogle mænd med nonobstruktiv azoospermi kan der udtages befrugtningedygtige spermatozoer fra testikler eller bitestikler.
- Basale livsstilsfaktorer skal vurderes og evt. søges ændret, før avanceret fertilitetsbehandling iværksættes.

Ca. 15% af alle heteroseksuelle par oplever ufrivillig barnløshed. Hos ca. en tredjedel skyldes det overvejende nedsat sædkvalitet, og hos yderligere en tredjedel er nedsat sædkvalitet en medvirkende årsag. Hos 1-2% af mænd i den samlede population er der ikke spermatozoer i sædvæsken, hvilket betegnes azoospermi. Der mangler fortsat viden om bagvedliggende årsager, men genetiske faktorer [1, 2] og miljøfaktorer [3] er relativt hyppige årsager. Præstationsfremmende stoffer og visse medikamina kan også have negativ indflydelse. Kun i få tilfælde kan en mands nedsatte fertilitetspotentialer bedres så meget, at fertilitetsbehandling kan undgås. Livsstilsfaktorer og medikamina bør dog gennemgås og om muligt optimeres før fertilitetsbehandling. I denne artikel har vi valgt at fokusere på de behandlingsmuligheder, der kan anvendes til at øge en mands chance for at blive far. I Ugeskrift for Læger er der tidligere publiceret statusartikler om årsager til og udredning af infertilitet hos mænd [4, 5].

### NYERE BEHANDLINGSMULIGHEDER

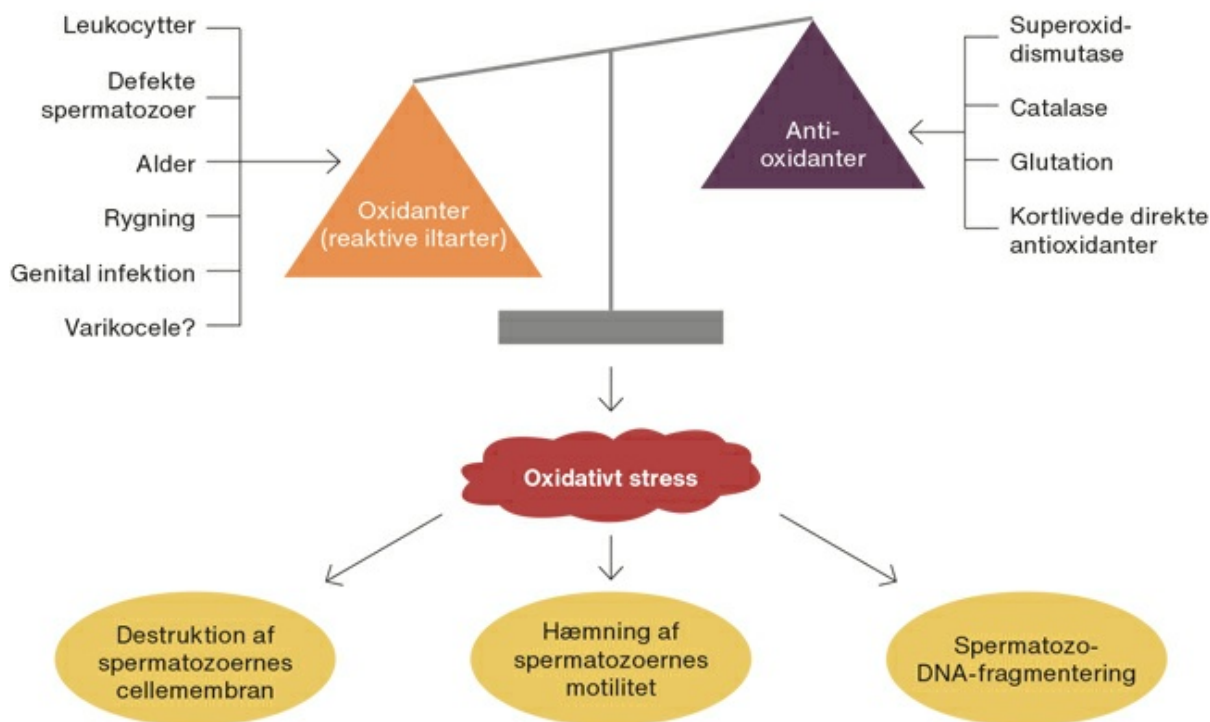
#### Generel rådgivning

Der findes ikke gode studier, hvor man belyser betydningen af livsstilsomlægning. Derimod er der en del tværnsnittstudier, der har vist statistisk association mellem forskellige livsstilsformer. En »vestlig livsstil« med høj indtagelse af forarbejdet kød, rødt kød, raffinerede kornprodukter, sødede læskedrikke, snacks og pizza er blevet associeret til reduceret sædkvalitet ligesom overforbrug af koffein, alkohol og tobak er [6].

Værdien af diverse kosttilskud med henblik på at booste fertilitetschancerne er kun påvist i små studier [7], og anvendelsen af dem kan ikke anbefales generelt. En positiv effekt af D-vitamintilskud på sædkvaliteten eller på den naturlige fertilitetsrate har ikke kunnet påvises [8], men det anbefales alligevel af hensyn til mandens generelle helbred, at nedsat D-vitaminsniveau normaliseres.

De seneste år har der været voksende interesse for at undersøge for DNA-fragmentering af spermatozoer og oxidativt stress i sæden (Figur 1). Den kliniske udbredelse af disse test er beskeden i forhold til den opmærksomhed, de har fået forskningsmæssigt [9], formentlig fordi den kliniske betydning i vidt omfang stadig er uafklaret. DNA-fragmentering bestemmes ofte ved hjælp af flowcytometri, hvor et stort antal spermatozoer undersøges. Øget DNA-fragmentering af spermatozoer er fundet at være associeret til infertilitet og risiko for habituel abort [10]. Hos den enkelte mand kan andelen af DNA-fragmenterede spermatozoer dog variere uden en oplagt forklaring, og et målt DNA-fragmenteringsindeks må derfor (ligesom andre sædparametre) vurderes i en større sammenhæng [11].

**FIGUR 1** I sæden er der en balance mellem reaktive iltarter og antioxidanter. Leukocytospermi og tilstedeværelse af døde spermatozoer øger niveauet af reaktive iltarter, mens de vigtigste antioxidanter i sæden er enzymerne: superoxiddismutase, katalase og glutation. Også kortlivede antioxidanter som f.eks. C-vitamin kan spille en mindre rolle. Oxidativt stress i form af for højt niveau af reaktive iltarter hæmmer spermatozoernes funktionalitet.



Oxidativt stress skyldes frie iltradikaler, der kan udskilles af leukocytter og døende spermatozoer [12], og forøget oxidativt stress formodes at øge DNA-fragmentering af spermatozoer under disses passage gennem epididymis. Det samlede oxidative stressniveau modvirkes af en lang række indirekte og mere flygtige direkte antioxidanter og kan være svært at bestemme pålideligt. Der er ikke videnskabeligt belæg for generelt at behandle infertile mænd med antioxidanter. Hos nogle vil det resultere i for lavt oxidativt stressniveau, som også kan påvirke spermatozoerne negativt [13]. Øget DNA-fragmentering kan formentlig også være udtryk for en grundlæggende ikkeoptimal spermatogenese.

## Medicinsk behandling

Medicinordinationer bør gennemgås grundigt og så vidt muligt saneres. Specielt bør fokus være på, om medicinske præparater kan påvirke kønshormonaksen eller spermatogenesis direkte. Opioider er et eksempel

på præparater, der hæmmer hypothalamus-hypofyse-aksen negativt og dermed hæmmer testikelfunktionen. Brug af præstationsfremmende præparater er et andet eksempel, da androgene anabole stoffer supprimerer hypothalamus-hypofyse-funktionen og reducerer sædkvaliteten. I andre situationer skyldes nedsat sædkvalitet et medicinsk præparat, der ikke kan seponeres, eller tidligere behandling med f.eks. cytostatika.

Mænd med hypogonadotrop hypogonadisme behandles hyppigt med gonadotropinlignende præparater (follikelstimulerende hormon (FSH) og humant choriogonadotropin). De seneste års forskning har vist en sammenhæng mellem FSH-relaterede genetiske polymorfier, der enten nedsætter hypofysens sekretion af FSH eller reducerer antallet af FSH-receptorer eller disses sensitivitet. Dette kan reducere sædkvaliteten. Ikkekontrollerede, små deskriptive studier indikerer, at subgrupper af infertile mænd potentielt kan profitere af FSH-behandling. Placebokontrollerede interventionsstudier bør dog gennemføres for at afklare, hvilke patientgrupper, ud over egentligt hypofyseinsufficiente, der evt. kan profitere af FSH-behandling [14].

Testosteron har ingen plads i behandling af mandlig infertilitet, da testosteronbehandling supprimerer spermatogenesisen.

### Laboratoriemæssig håndtering af en sædprøve

Før fertilitetsbehandling forarbejdes en sædprøve ved swim up-teknik eller gradientcentrifugering. Ved swim up-teknikken lejres råsæden under et medium, og kun de motile spermatozoer er i stand til at fordele sig i sædvæske og medium, mens døde/immotile spermatozoer ikke kan svømme op fra råsæden. Når man efter inkubering aspirerer det overliggende medium, får man derfor udelukkende motile spermatozoer. Ved gradientcentrifugering fordeler spermatozoerne sig efter vægtfylde, og de bedst egnede spermatozoer lægger sig i bunden af glasset og kan aspireres derfra. Hvis sædprøven skal være egnet til klassisk inseminationsbehandling, bør der være mindst 2-5 mio. progressivt motile spermatozoer efter oprensningen. Hvis der er færre end 2 mio., vil sædprøven sædvanligvis blive anvendt til in vitro-fertilisering (IVF) eller intracytoplasmatiske sædcelleinjektion (ICSI), som er mikroinsemination, hvor der injiceres én spermatozo i hver enkelt oocyt under mikroskop. Hvis der er meget få spermatozoer i et ejakulat, eller hvis disse er udtaget ved testicular sperm aspiration (TESA), testicular sperm extraction (TESE) eller mikro-TESE, sættes de ikke på en gradient, men anvendes direkte til ICSI efter påvisning.

### Operativ behandling

Operativ behandling af mandlig infertilitet er oftest indiceret, når der enten ikke kan tilvejebringes et ejakulat (aspermi), eller når der er azoospermi (**Tabel 1**). Azoospermi opdeles i nonobstruktiv azoospermi (NOA) og obstruktiv azoospermi (OA) [15]. Ved OA er problemet en blokering af de fraførende sædveje, som hindrer transport af spermatozoer fra testiklerne. Ved NOA er problemet, at der enten ikke produceres spermatozoer i testiklerne, eller at produktionen er så beskeden, at der ikke er spermatozoer i ejakulatet, selvom der ikke er blokering af de fraførende sædveje.

**TABEL 1** Indikationer og procedurer ved operativ behandling af mandlig infertilitet.

Indikation	Procedure
Nedsat sædkvalitet	Varikocoelektomi
<i>Azoospermi</i>	
Obstruktiv	Vasovasostomi Vasoepididymostomi TURED Kirurgisk udhentning af sædceller
Nonobstruktiv	Kirurgisk udhentning af sædceller
Anejakulation	PVS EEJ Kirurgisk udhentning af sædceller <sup>a</sup>

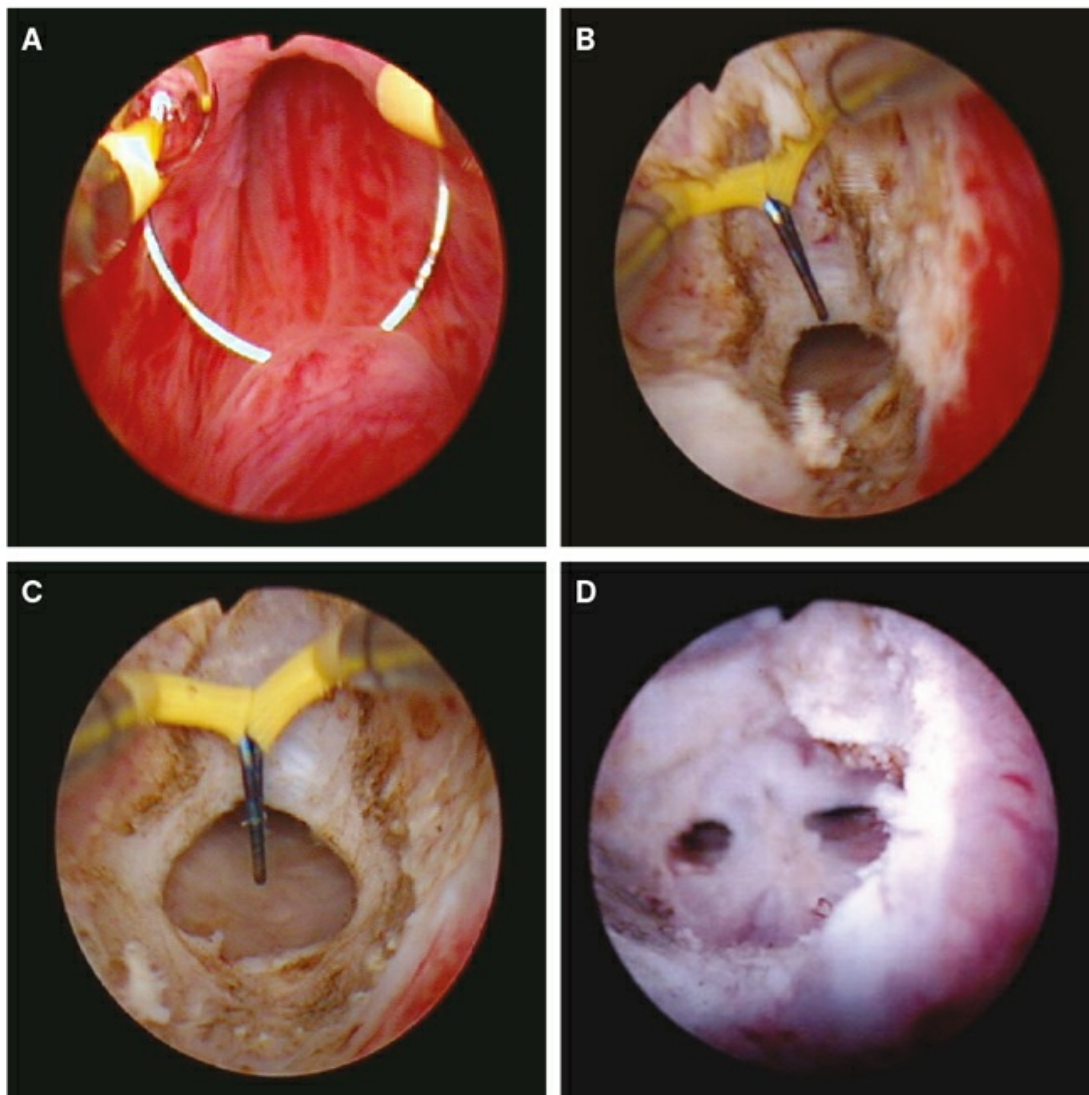
EEJ = elektroejakulation; PVS = penil vibrationsbehandling;  
TURED = transuretral resektion af ductuli ejaculatorii.

a) Kan i sjældne tilfælde være nødvendig, hvis et ejakulat ikke kan frembringes ved PVS eller EEJ.

Obstruktionen ved OA kan i visse tilfælde afhjælpes kirurgisk. Man kan anastomosere to ender af vas deferens (vasovasostomi) efter fortrudt vasektomi. Det kan også være muligt at etablere en anastomose mellem ductus epididymidis og vas deferens (vasoepididymostomi), hvilket typisk udføres ved distal obstruktion i epididymis. Ved vasovasostomi kan trænede kirurger opnå passage hos 90% af patienterne [16], afhængigt af den anvendte vasektomiprocedure. Sekundært kan der dog opstå reobstruktion af sædvejene, og i de tilfælde, hvor der operativt opnås passage af sædvejene, vil fertilitetschancen være halveret, hvis der er immunglobulin A-antistoffer rettet mod spermatozoerne [17]. Endelig kan mænd med OA, hvor der ved transrektal UL-skanning er fundet obstruktion på niveau med ductuli ejaculatorii, typisk pga. cyster i prostata, få foretaget transuretral resektion af ductuli ejaculatorii. Her anvendes et resektoskop til at »høvle« dele af verumontanum af, så der åbnes for udførselsgangene fra ductuli ejaculatorii (Figur 2). Proceduren medfører risiko for retrograd ejakulation (RE), og chancen for efterfølgende konception uden fertilitetsbehandling er beskedent. I stedet for de kirurgiske korrektioner vælger man ofte at udtage spermatozoer direkte fra testiklerne ved TESA [18]. Sandsynligheden for, at udtagning af spermatozoer lykkes, er nær 100%, da problemet er obstruktion af sædvejene frem for kompromitteret spermatogenese. Udtagne sædceller vil kunne bruges til assisteret befrugtning.

**FIGUR 2** Transuretral resektion af ductuli ejaculatorii.

**A.** Resektoskopet ses placeret over verumontanum i bunden af billedet. **B + C.** Påbegyndt resektion hvor cystens kavitet ses åbnet. **D.** De to udførselsgange fra ductuli ejaculatorii ses tydeligt efter endt resektion.



Mænd med NOA kan også forsøges hjulpet kirurgisk ved udtagning af sædceller direkte fra testiklerne. Sandsynligheden for at finde sædceller er væsentlig mindre for disse mænd end for mænd med OA, da azoospermien her skyldes reduceret spermatogenese. Metoder til udtagning af sædceller hos mænd med NOA er TESA, hvor der aspireres gennem en kanyle som hos mænd med OA, og TESE, hvor der enten udtages en traditionel kirurgisk biopsi eller perkutant udskæres en cylinderformet biopsi med pistomatnål [19]. Ved TESE opnås der tilstrækkeligt væv til, at der kan udføres histologisk undersøgelse af vævet. En nyere metode er mikrodissektion af testiklerne (mTESE), som i stigende grad anvendes, da chancen for fund af spermatozoer synes at være større ved nogle former for NOA, end når konventionel TESE/TESA anvendes. Samlet vil man forvente at kunne finde sædceller hos ca. 50% af mændene med NOA.

Mikrodissektion udføres ved at åbne testiklerne ækvatorielt eller longitudinalt under et operationsmikroskop, så store dele af testikelvævet kan visualiseres. Herefter identificeres dilaterede, hvidlige tubuli seminiferi, hvor der er større sandsynlighed for at finde spermatozoer end i de ikkedilaterede, grålige tubuli [20]. For nuværende bør mTESE reserveres til mænd med Klinefelters syndrom, NOA og anamnese med bilateral kryptorkisme eller tidligere mislykket TESA/TESE [21], da der ud over et enkelt pseudorandomiseret studium [22] ikke findes randomiserede studier, som støtter mTESE som værende den optimale førstevalgsbehandling i stedet for TESE.

Graviditetschancerne ved ICSI efter kirurgisk udhentning af sædceller hos mænd med NOA er generelt gode. En metaanalyse har vist en kumulativ graviditetsrate på 29% pr. ICSI-cyklus, hvilket er på samme niveau som resultaterne fra IVF/ICSI generelt [23].

I en del år har værdien af at operere infertile mænd for varicocele været debatteret. Man har i talrige studier fundet, at varicoceleoperation vil kunne øge sædkvaliteten, og graviditetsraterne øges i nogle tilfælde. Det er en klinisk udfordring at identificere de mænd, der vil kunne profitere af operationen, der anbefales udført mikrokirurgisk [24].

### Behandling af retrograd ejakulation og anejakulation

RE skyldes en neurologisk lidelse, diabetes mellitus [25] eller komplikationer i forbindelse med kirurgiske indgreb. RE, der er betinget af diabetesassocieret neuropati, kan jævnligt afhjælpes med tbl. imipramin 25-50 mg dagligt i 3-7 dage, hvorved nogle opnår antegrad ejakulation [26].

Hvis man ikke kan opnå antegrad ejakulation ved imipraminbehandling, kan man alkalisere urinen med natriumbikarbonat givet peroralt i to dage og dermed opnå et miljø, der ikke er toksisk for spermatozoerne, der så enten kan opsamles fra urinprøven eller udtages med kateter og efterfølgende oprenses på gradient.

Anejakulation forsøges ofte afhjulpes med penil vibrationsbehandling eller evt. elektroejakulation [27]. Hvis man ikke opnår succes med de beskrevne metoder, kan spermatozoer udtages kirurgisk som beskrevet.

### FREMTIDSPERSPEKTIVER

Basal og klinisk forskning, hvor man søger at klarlægge årsager til mandlig infertilitet, bør intensiveres for at øge mulighederne for at forbedre sædkvaliteten og dermed mænds fertilitetspotentiale. At løse de mange udfordringer inden for mandlig infertilitet og bidrage til en fremgangsrig udvikling kan bedst opnås ved et tværfagligt samarbejde, da andrologien breder sig over flere ekspertområder. Der bør fokuseres på både at forebygge infertilitet og at blive bedre til at hjælpe infertile mænd. I de seneste årtier er der blevet gjort store anstrengelser forskningsmæssigt for at frembringe spermatogense in vitro fra enten spermatozoforstadier [28] eller stamceller [29] og in vivo [30]. Det er vigtigt at være opmærksom på risikoen for f.eks. imprintingsfejl hos afkommet, så de nye teknikker ikke indføres på bekostning af næste generation.

**Korrespondance** Jens Fedder. E-mail: Jens.Fedder@rsyd.dk

Antaget 6. september 2021

Publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 29. november 2021

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2021;183:V05210402

## SUMMARY

### Treatment of male infertility

Jens Fedder, Elisabeth Carlsen, Niels Jørgensen & Christian Fuglesang S. Jensen

Ugeskr Læger 2021;183:V05210402

Impaired male fertility contributes to at least 50% of cases of couple infertility. Azoospermia is found in 1-2% of the male population. In the diagnostic workup, genetic and endocrine as well as lifestyle factors may be considered. Spermatozoa can be retrieved surgically in many cases of azoospermia, aspermia and difficult cases of retrograde ejaculation. Such spermatozoa can be used for injection into the oocytes of the female partners by intracytoplasmic sperm injection. Treatment with follicle stimulating hormone is only indicated in hypogonadotrophic hypogonadism. This review is a summarisation of the current male infertility treatment modalities.

## REFERENCER

1. Fedder J, Jørgensen MW, Engvad B. Prevalence of CBAVD in azoospermic men carrying pathogenic CFTR mutations – evaluated in a cohort of 639 non-vasectomized azoospermic men. *Andrology* 2021;9:588-98.
2. Krausz C, Riera-Escamilla A, Moreno-Mendoza D et al. Genetic dissection of spermatogenic arrest through exome analysis: clinical implications for the management of azoospermic men. *Genet Med* 2020;22:1956-66.
3. Broe A, Pottegård A, Hallas J et al. Association between use of phthalate containing medication and semen quality among couples referred to assisted reproduction. *Hum Reprod* 2018;33:503-11.
4. Nordkap L, Carlsen E, Fedder J, Jørgensen N. Mandlig infertilitet. *Ugeskr Læger* 2012;174:2444-8.
5. Fode M, Joensen UN, Wiborg MH et al. Udredning og behandling af mandlig infertilitet. *Ugeskr Læger* 2021;183:V07200565.
6. Barratt C, Mortimer D, Amer M et al. The current status and future of andrology: a consensus report from the Cairo workshop group. *Andrology* 2020;8:27-52.
7. Fedder MDK, Jakobsen HB, Giversen I et al. An extract of pomegranate fruit and galangal rhizome increases the numbers of motile sperm: a prospective, randomized, controlled, double-blinded trial. *PLoSOne* 2014;9:e108532.
8. Jensen MB, Lawaetz JG, Petersen JH et al. Effects of vitamin D supplementation on semen quality, reproductive hormones, and live birth rates: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:870-81.
9. Rex AS, Aagaard J, Fedder J. DNA fragmentation in spermatozoa: a historical review. *Andrology* 2017;5:622-30.
10. Zini A, Boman JM, Belzile E, Ciampi A. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod* 2008;23:2663-8.
11. Rex AS, Wu C, Aagaard J, Fedder J. DNA fragmentation in human spermatozoa and pregnancy rates after intrauterine insemination. *J Clin Med* 2021;10:1310.
12. Fedder J. Nonsperm cells in human semen: with special reference to seminal leukocytes and their possible influence on infertility. *Arch Androl* 1996;36:41-65.
13. Alahmar AT. Role of oxidative stress in male infertility: an updated review. *J Hum Reprod Sci* 2019;12:4-18.
14. Simoni M, Brigante G, Rochira V et al. Prospects for FSH treatment of male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dga243.
15. Fedder J, Crüger D, Østergaard B, Bruun Petersen G. Etiology of azoospermia in 100 consecutive, non-vasectomized men. *Fertil Steril* 2004;82:1463-5.
16. Belker AM, Thomas Jr AJ, Fuchs EF et al. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversal by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol* 1991;145:505-11.
17. Meinertz H. Anti-sperm antibodies in the male: detection and clinical impact. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:110-6.
18. Avellino GJ, Lipschultz LI, Sigman M, Hwang K. Transurethral resection of the ejaculatory ducts: etiology of obstruction and surgical treatment options. *Fertil Steril* 2019;111:427-43.
19. Fedder J. History of cryptorchidism and ejaculate volume as simple predictors for the presence of testicular sperm. *Syst Biol*

- Reprod Med 2011;57:154-61.
20. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999;14:131-5.
  21. Jensen CFS, Fode M, Fedder J, Sonksen J. Kirurgisk udhentning af sædceller hos mænd med nonobstruktiv azoospermi. *Ugeskr Læger* 2019;181:V07180477.
  22. Colpi GM, Colpi EM, Piediferro G et al. Microsurgical TESE versus conventional TESE for ICSI in non-obstructive azoospermia: a randomized controlled study. *Reproductive BioMed Online* 2009;18:315-9.
  23. Corona G, Minhas S, Giwercman A et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2019;25:733-57.
  24. Jensen CFS, Ostergren P, Dupree JM et al. Varicocele and male infertility. *Nature Rev Urol* 2017;14:523-33.
  25. Fedder J, Kaspersen MD, Brandslund I, Højgaard A. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus. *Andrology* 2013;1:602-6.
  26. Kamichke A, Nieschlag E. Treatment of retrograde ejaculation and anejaculation. *Hum Reprod Update* 1999;5:448-74.
  27. Fode M, Ohl DA, Sønksen J. A step-wise approach to sperm retrieval in men with neurogenic anejaculation. *Nature Rev Urol* 2015;12:607-16.
  28. Dong L, Kristensen SG, Hildorf S et al. Propagation of spermatogonial stem cell-like cells from infant boys. *Front Physiol* 2019;10:1155.
  29. Kjartansdóttir R, Gabrielsen A, Reda A et al. Differentiation of stem cells upon deprivation of exogenous FGF2: a general approach to study spontaneous differentiation of hESC in vitro. *Syst Biol Reprod Med* 2012;58:330-8.
  30. Fayomi AP, Peters K, Sukhwani M et al. Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring. *Science* 2019;363:1314-9.