

ONVERKLAARDE SUBFERTILITEIT

Versie 1.0

Verantwoording

NVOG

Omschrijving van het probleem

Onverklaarde subfertiliteit is gedefinieerd als het uitblijven van een zwangerschap na 12 maanden onbeschermd coïtus, zonder dat hiervoor bij het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO) een (duidelijke) oorzaak wordt gevonden. Na het afronden van het oriënterend fertiliteitsonderzoek (zie NVOG-richtlijn OFO) is hiervan sprake bij 8-28% van de paren.^{1,2} Paren met subfertiliteit zijn te verdelen in drie categorieën:

- paren met een duidelijke oorzaak van hun onvruchtbaarheid, bijvoorbeeld ten gevolge van anovulatie, tweezijdige tubapathologie of azoöspermie; een dergelijke diagnose verslechtert de kans op zwangerschap in die mate dat fertiliteitsbehandeling onontbeerlijk is;
- paren met een relatief onverklaarde subfertiliteit; bij hen is een geringe afwijking gevonden, bijvoorbeeld een licht afwijkende semenanalyse, een cervixfactor, minimale en milde endometriose (ASRM 1-2) of eenzijdige tubapathologie;
- paren bij wie geen enkele afwijking is gevonden.

Doel van deze richtlijn

Deze richtlijn Onverklaarde subfertiliteit richt zich op de paren met een relatief onverklaarde subfertiliteit en paren bij wie geen enkele afwijking is gevonden, en zal ingaan op de prognosebepaling voor zwangerschap en de indicaties voor behandeling bij deze paren. Deze richtlijn maakt deel uit van het project Landelijke Netwerkrichtlijn Subfertiliteit en is derhalve multidisciplinair ontwikkeld, maar voor gynaecologen geschreven.

LET OP: KERNAANBEVELING 20; Deze aanbeveling is onderdeel van een lopende studie en nader onderzoek wordt verricht om de bewijskracht te actualiseren.

Analyse van de beschikbare kennis

Prognose Aan paren bij wie geen duidelijke diagnose voor subfertiliteit is gevonden, wordt meestal een behandeling met IUI of IVF aangeboden, omdat deze empirisch hebben laten zien de kans op zwangerschap te verhogen. Omdat deze interventies echter kostbaar zijn en de nodige bijwerkingen hebben, zijn zij alleen dan geïndiceerd indien zij de kans op zwangerschap duidelijk verhogen.^{3,4} Het is daarom van groot belang paren met een lage kans op een spontane zwangerschap te onderscheiden van paren met een relatief hoge kans. Deze kansschatting kan worden gemaakt met een prognostisch model, waarin de factoren leeftijd van de vrouw, duur van de kinderwens, eerdere zwangerschappen, percentage motiele zaadcellen en verwijsstatus zijn opgenomen⁵ (zie ook NVOG-richtlijn OFO 2.0 en www.freya.nl/probability.php). Op te merken valt dat dit prognostisch model alleen gevalideerd is bij paren met een onverklaarde subfertiliteit in een klinische setting met een reguliere cyclus, doorgankelijke tubae, en, hoewel buiten deze richtlijn vallend, een milde mannelijke subfertiliteit met een VCM > 3 miljoen.

• Prognostische factoren voor spontane zwangerschap

Duur van de subfertiliteit. Duur van de subfertiliteit is de belangrijkste prognostische factor in geval van onverklaarde subfertiliteit. Per jaar langer onvervulde kinderwens neemt de kans op spontane zwangerschap met ongeveer 17% af.⁵

Leeftijd van de vrouw. De leeftijd van de vrouw speelt een belangrijke rol in de kans op zwangerschap bij onverklaarde subfertiliteit. Tot 31 jaar neemt de kans op een spontane zwangerschap met ongeveer 3% per jaar af. Vanaf 31 jaar loopt dit op tot 8% per jaar.⁵

Eerdere zwangerschappen. Indien het paar samen eerder een intra-uteriene zwangerschap heeft verwekt, is de kans op een spontane zwangerschap ongeveer anderhalf keer groter dan bij een primair subfertil paar.⁶ Eerdere zwangerschappen van de vrouw met een andere partner spelen hierbij geen rol. Een paar met een eerdere zwangerschap na behandeling met Artificiële Reproductieve Technieken (ART) heeft een beduidend lagere kans op spontane zwangerschap.⁶

Postcoïtumtest (PCT). Ofschoon de diagnostische waarde van de PCT niet bewezen is,⁷ is de PCT wel van prognostische waarde. Paren met een afwijkende PCT hebben een twee- tot driemaal lagere kans op een spontane zwangerschap.⁸⁻¹⁰ De PCT is niet van prognostische waarde bij paren met een duur van subfertiliteit

van meer dan drie jaar (zie NVOG richtlijn OFO 2.0).¹¹

Semen. Tot nog toe was de semenanalyse een weinig gestandaardiseerd onderzoek, met grote inter- en intraobservervariabiliteit. Tot op heden worden de WHO-referentiewaarden voor zaadkwaliteit gebruikt; normaal semen heeft een volume $\geq 1,5$ ml, concentratie $\geq 15 \times 10^6$ /ml, progressieve spermamotiliteit $\geq 32\%$, spermamorfolgie $\geq 4\%$ normale vormen.¹² Onder de 2,0 ml neemt de kans op zwangerschap ongeveer met 30% af. Binnen een subfertiele populatie echter lijken een aantal andere afkapwaarden voor semen hoger te liggen, met daarbij een meer graduele afname van kans op zwangerschap vanaf deze afkapwaarde. Uit een prospectieve multicenter studie blijkt deze grens voor spermaconcentratie op 40×10^6 /ml te liggen, met daaronder een afname van kans op spontane zwangerschap van 12% per 10×10^6 /ml lagere concentratie. Voor spermamorfolgie ligt deze grens op 20% normaal gevormde zaadcellen, met daaronder een afname van kans op spontane zwangerschap van 22% per 10% minder normale zaadcellen. Voor zaadmotiliteit is geen duidelijke afkapwaarde te zien; over de hele range neemt de kans op zwangerschap af met 6% per 10% lagere spermamotiliteit.¹³ Voor een uitvoerige beschrijving van de semenanalyse verwijzen wij naar de KLEM/NVKC richtlijn Semenanalyse.

Ovariële-reservetesten. Ovariële-reservetesten worden in het OFO verricht om ovariële reserve, doorgaans gedefinieerd als het aantal antrale follikels en kwaliteit van oöcyten, en indirect daarmee de biologische leeftijd van de vrouw, te bepalen. De meest gebruikte testen zijn het vroeg folliculair follikelstimulerend hormoon (FSH), inhibine-B, anti-Müllerian hormone (AMH), en de echografisch gemeten antrale follicle count (AFC), waarvan de bepaling van FSH op cyclus dag 2-4 de meest populaire test is. Alle ovariële-reservetesten hebben ten aanzien van de voorspelling van een spontane zwangerschap weinig waarde en dienen derhalve niet voor dit doel aangewend te worden.¹⁴ Ovariële-reservetesten kunnen overwogen worden ter bevestiging van poor responders na IVF, ter bepaling van de prognose van IVF, ter ondersteuning van counseling bij aanvang van een IVF-behandeling of ter ondersteuning van de keus voor eiceldonatie.¹⁵

Endometriose. Endometriose is een veel voorkomende aandoening onder vrouwen die zich presenteren met subfertiliteit. De gerapporteerde prevalentie bedraagt in deze populatie 20-50%.^{16,17} Hoewel er geen duidelijke associatie tussen een vroeg-stadiumziekte en reproductieve disfunctie bestaat, is er nog steeds discussie over de mate waarin endometriose de fertiliteit in vergelijking met onverklaarde subfertiliteit beïnvloedt.¹⁸ De hormonale behandelingen van minimale en milde endometriose (ASRM stadium 1-2) die op dit moment beschikbaar zijn, zijn niet efficiënt in het verbeteren van de kans op zwangerschap en stellen alleen zwangerschap uit in vergelijking met afwachtend beleid.^{19,20}

Aan de andere kant toont een meta-analyse van twee niet-geblindeerde gerandomiseerde trials, die laparoscopische chirurgie (ablatie met of zonder adhesiolyse) vergelijkt met uitsluitend diagnostische laparoscopie voor stadium I-II endometriose, een significante verbetering van zwangerschapskans aan na laparoscopische chirurgie.²¹ De number needed to treat (NNT) was in deze meta-analyse 12, dat wil zeggen dat bij elke 12 patiënten bij wie tijdens laparoscopie stadium I of II endometriose is gevonden en chirurgische ablatie met of zonder adhesiolyse wordt toegepast, er 1 extra zwangerschap zal ontstaan.²¹

Voor meer informatie wordt verwezen naar de NVOG richtlijn Endometriose.

Tubapathologie. Er zijn geen aanwijzingen dat eenzijdige tubapathologie gediagnosticeerd met een hysterosalpingogram of laparoscopie van prognostische waarde is m.b.t. de spontane zwangerschapskans.²² Zie verder de NVOG-richtlijn Tubapathologie.

Leefstijlfactoren. Omgevingsfactoren en een ongezonde leefstijl kunnen de vruchtbaarheid van paren negatief beïnvloeden of gevolgen hebben voor de ongeboren vrucht.²³ Vooral overgewicht, roken en alcoholabusus zijn factoren die een negatieve invloed hebben.

- **Obesitas.** Over de hele wereld neemt het aantal vrouwen dat lijdt aan obesitas in rap tempo toe. Van de Europese vrouwen in de vruchtbare leeftijd lijdt 12% aan obesitas (BMI > 30 kg/m²) (tegen 25% in de VS). Een deel van deze vrouwen is anovulatoir. Deze groep valt derhalve buiten de categorie onverklaarde subfertiliteit. Bij subfertiele vrouwen met een regelmatige cyclus is er een duidelijke relatie tussen de BMI en de kans op spontane zwangerschap. Vanaf een BMI van 29 kg/m² neemt de kans op zwangerschap af met 4% per BMI-eenheid.²⁴

Vrouwen met een BMI van 35 kg/m² hebben als gevolg een 26% lagere kans en vrouwen met een BMI van 40 kg/m² een 46% lagere kans. Er zijn op tot op heden geen interventiestudies gedaan bij deze groep vrouwen, waardoor er nog geen bewijs is dat afvallen de kans op zwangerschap significant verbetert. Derhalve zou de gynaecoloog vrouwen met een BMI boven de 29 kg/m² moeten informeren over het feit dat er een associatie

bestaat tussen obesitas en afname van de kans op een spontane zwangerschap en dat het bij hen gemiddeld langer duurt om zwanger te worden als gevolg van overgewicht.^{23,25}

- *Roken.* Roken heeft een negatief effect op de kans op zowel spontane zwangerschap als succes bij IVF en ICSI.^{26,27}

Bij de man neemt de kwaliteit van het semen ten gevolge van roken af.^{23,28,29} Er is echter niet aangetoond dat hiermee de kans op het verwekken van een zwangerschap ook significant kleiner is. Subfertiele paren die roken, moeten worden gewezen op deze nadelige effecten ten aanzien van hun zwangerschapskansen.^{23,27,30,31}

Er zijn op dit moment geen interventiestudies die laten zien dat het stoppen met roken de kans op zwangerschap weer verbetert (zie ook <http://www.stivoro.nl/>).

- *Alcohol.* Bij de man is uit onderzoek naar voren gekomen dat excessief alcoholgebruik (meer dan 20 glazen per week) de vruchtbaarheid zou kunnen verminderen.^{30,32} Bij vrouwen is dit echter niet aangetoond.

Behandeling

De behandeling van een paar met onverklaarde subfertiliteit is empirisch en niet causaal. Dit betekent dat de prognose van het paar een grote rol speelt in de besluitvorming.

Behandelingen van paren met een onverklaarde subfertiliteit zijn: afwachten, ovariële hyperstimulatie met coïtusadvies, intra-uteriene inseminatie (IUI), in vitro fertilisatie (IVF) of intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI).

Bij de keuze van de behandeling wordt rekening gehouden met de effectiviteit, de intensiteit van deze behandeling voor paren, de risico's en de kosten. De opvattingen over de empirische volgorde van de behandelingen zijn onderhevig aan veranderingen in de tijd en inzichten op het gebied van al deze factoren. Derhalve dient er ook in deze richtlijn ruimte te zijn voor persoonlijke interpretatie en invulling. In deze richtlijn zal een overzicht worden gegeven van de huidige inzichten, waarbij de indicaties voor verschillende behandelingsopties besproken worden en aanbevelingen voor goede zorg worden gedaan. De technische aspecten van deze behandelingen vallen buiten beschouwing van deze richtlijn.

• Afwachten

Als de prognose goed is - dat wil zeggen dat de kans op een spontane doorgaande zwangerschap in het komende jaar meer dan 30% is - is het bewezen zinvol het paar minimaal 6 maanden af te laten wachten. Proberen 'spontaan' zwanger te worden geeft even veel zwangerschappen als starten met IUI-behandelingen.³³

In de praktijk kan overwogen worden de duur van het afwachtend beleid te verlengen op geleide van de prognose, indien deze goed is.

• Ovariële hyperstimulatie met coïtusadvies

Milde ovariële hyperstimulatie heeft als doel om meerdere oöcyten te laten ovuleren om zo de kans op bevruchting (van minimaal 1 oöcyt) te vergroten. Wanneer echter clomifeencitraat wordt aangewend om minimale stimulatie van de ovaria te bewerkstelligen blijkt dit de kans op zwangerschap bij paren met een onverklaarde subfertiliteit eerder te verkleinen dan te vergroten.³⁴ Voor deze indicatie dient men clomifeencitraat dan ook niet te gebruiken.

• Intra-uteriene inseminatie

Intra-uteriene inseminatie is waarschijnlijk de meest toegepaste techniek bij de behandeling van paren met een onverklaarde subfertiliteit. In een IUI cyclus wordt semen opgewerkt in een laboratorium en motiele spermatozoa worden geconcentreerd in een klein volume. Omdat een IUI-cyclus een cascade van interventies is waarin verschillende modificaties mogelijk zijn, wordt een IUI-cyclus zeer gevarieerd toegepast. Hieronder zullen de indicaties besproken worden.

IUI zonder ovariële hyperstimulatie. Er is onvoldoende bewijs dat IUI zonder ovariële hyperstimulatie het percentage doorgaande zwangerschappen verhoogt in vergelijking met een afwachtend beleid bij paren met onverklaarde subfertiliteit.³⁴ Deze behandelingsoptie dient derhalve te worden ontraden.

Echter indien er sprake is van een cervixfactor, waarbij in 2 onafhankelijke cycli bij herhaling na echoscopische timing van de PCT meer dan 10 uur na de samenleving geen motiele zaadcellen gezien worden ondanks normozoöspermie, dient IUI in de natuurlijke cyclus te worden verricht.

IUI met ovariële hyperstimulatie. Ovariële hyperstimulatie heeft als doel meerdere oöcyten te laten ovuleren om zo de kans op bevruchting te vergroten. Het toevoegen van ovariële hyperstimulatie bij IUI vergroot significant de kans op een levend geboren kind.³⁵

• In vitro fertilisatie (IVF)

Bij de keuze tot het overgaan op IVF spelen verschillende overwegingen een rol.

1. De prognose speelt in deze keuze nog geen rol, aangezien de toegevoegde waarde van IVF ten opzichte van IUI bij paren met een redelijke kans op een spontane zwangerschap (maar wel < 30%, zie de paragraaf Afwachten) niet bekend is.
2. Na het mislukken van de IUI-behandelingen: het is nog onvoldoende bekend tot hoeveel cycli een IUI-behandeling effectief is. In de literatuur variëren de adviezen tussen 3 en 9 cycli.^{36,37} In de praktijk wordt vaak voor 6 cycli gekozen.
3. Leeftijd: de individuele bovengrens m.b.t. de leeftijd van de vrouw voor het starten van een IVF-behandeling kan momenteel nog niet gesteld worden, omdat het (nog) niet mogelijk is om direct ovariële veroudering te meten. De kans op succes van een IVF-behandeling is gecorreleerd aan de uitslagen van de ovariële reservetesten (FSH, AFC en AMH).

Pragmatisch is het volgende advies bruikbaar: bij vrouwen tot 38 jaar de keuze maken op basis van de prognose en OH/IUI toepassen alvorens met IVF te starten. Bij vrouwen van 38 jaar of ouder zou men direct kunnen starten met IVF, gezien de geringe tijd die mogelijk nog gegeven is om een gezond kind te kunnen krijgen. De werkgroep is van mening dat IVF behandelingen na de 41^e verjaardag individueel bekeken moeten worden en afgewogen moeten worden aan de ovariële reserves.

• Intracytoplasmatische sperma-injectie

Het indicatiegebied voor intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) is in principe ernstige mannelijke subfertiliteit (zie de NVOG/NVU-richtlijn Mannelijke subfertiliteit). Wanneer tijdens een IVF-behandeling blijkt dat er sprake is van een fertilisatie probleem in vitro, ontstaat er een indicatie voor ICSI in de huidige patiëntenpopulatie.

Kernaanbevelingen

Sommige aspecten van de behandeling bij paren met een onverklaarde subfertiliteit zijn nog onvoldoende uitgezocht. Op basis van de huidige kennis kunnen de volgende aanbevelingen worden gedaan.

Prognosebepaling bij paren met onverklaarde subfertiliteit

1. De gynaecoloog dient bij paren met een onverklaarde subfertiliteit, waarvan de vrouw jonger dan 38 jaar is, het prognostisch model te gebruiken, om paren met een lage kans op spontane zwangerschap te onderscheiden van paren met een hoge kans in de eerstvolgende 12 maanden (bewijskrachtniveau A1).

• Ovariële-reservetesten

2. De gynaecoloog dient bij vrouwen geen ovariële-reservetesten uit te voeren om de kans op zwangerschap (met of zonder behandeling) te bepalen, gezien de beperkte voorspellende waarde van deze testen (bewijskrachtniveau A1).
3. Ovariële-reservetesten als FSH-, AMH- en AFC-bepalingen kunnen overwogen worden om poor responders van good responders te onderscheiden t.a.v. IVF en het resultaat van deze testen kan gebruikt

worden tijdens de counseling van paren die IVF willen ondergaan (bewijskrachtniveau B).

• Endometriose

4. De gynaecoloog dient hormonale behandeling af te raden bij patiënten met minimale en milde ASRM graad I en II endometriose omdat deze de kans op zwangerschap niet vergroot (bewijskrachtniveau A1).
5. De gynaecoloog dient patiënten met minimale en milde endometriose ASRM graad I en II ablatie met of zonder adhesiolyse te adviseren, omdat dit de kans op zwangerschap verhoogt (bewijskrachtniveau A1).

• Leefstijlfactoren

6. De gynaecoloog zou vrouwen met een BMI boven de 29 kg/m² erop moeten wijzen dat het bij hen gemiddeld langer duurt om zwanger te worden als gevolg van hun overgewicht (bewijskrachtniveau B).
7. De gynaecoloog kan het subfertiele paar op de mogelijk positieve effecten van leefstijlwijziging met betrekking tot hun kansen op zwangerschap wijzen (bewijskrachtniveau C).
8. De gynaecoloog zou mannen die roken moeten informeren over de associatie tussen roken en een verminderde semenkwaliteit (bewijskrachtniveau B).
9. De gynaecoloog zou vrouwen die roken moeten informeren over het feit dat roken de vruchtbaarheid vermindert (bewijskrachtniveau B).
10. De gynaecoloog zou vrouwen die roken moeten informeren in het kader van preconceptionele zorg om te stoppen met roken in verband met mogelijke schade voor de ongeboren vrucht (bewijskrachtniveau B).
11. De gynaecoloog kan mannen die excessief alcohol gebruiken informeren over het feit dat de vruchtbaarheid kan verminderen (bewijskrachtniveau C).

Behandeling

12. De gynaecoloog dient bij paren met een onverklaarde subfertiliteit en een spontane zwangerschapskans groter dan 30% voor het komende jaar een expectatief beleid te adviseren voor de duur van minimaal 6 maanden, daar dit bewezen zinvol is (bewijskrachtniveau A1).
13. De werkgroep is van mening dat de gynaecoloog bij paren met een onverklaarde subfertiliteit en een goede prognose kan overwegen de duur van het te volgen expectatieve beleid te verlengen op geleide van deze prognose (bewijskrachtniveau D).
14. De gynaecoloog dient paren met een onverklaarde subfertiliteit en een spontane zwangerschapskans kleiner dan 30% in de eerstkomende 12 maanden behandeling met IUI gecombineerd met hormonale stimulatie aan te bieden om de kans op een levendgeboren kind significant te vergroten (bewijskrachtniveau A1).

• Stimulatie en IUI

15. De behandeling van paren met onverklaarde subfertiliteit door middel van OH met clomifeencitraat in combinatie met coïtus dient afgeraden te worden, daar omdat deze de kans op zwangerschap niet verhoogt (bewijskrachtniveau A1).
16. De gynaecoloog dient ovariële hyperstimulatie bij IUI-behandeling toe te passen bij paren met onverklaarde subfertiliteit, omdat dit de kans op een levendgeboren kind verhoogt (bewijskrachtniveau A1).
17. De werkgroep is van mening dat de gynaecoloog met het paar de verhoogde kans op een meerlingzwangerschap dient te bespreken (bewijskrachtniveau D).

• Aantal cycli IUI

18. De gynaecoloog kan in overleg met het paar minimaal 3 en maximaal 9 cycli IUI adviseren voor de behandeling van patiënten met onverklaarde subfertiliteit (bewijskrachtniveau C).

• IVF

19. De gynaecoloog dient na minimaal 3 en maximaal 9 cycli MOH/IUI te overwegen over te gaan op IVF-behandeling bij paren met onverklaarde subfertiliteit (bewijskrachtniveau A2).
- 20*. Indien de vrouw 38 jaar of ouder is, de gynaecoloog direct behandeling van onverklaarde subfertiliteit

middels IVF dient te adviseren, gezien de geringe beschikbare tijd (bewijskrachtniveau D).

21. IVF na de 41e verjaardag moet afgewogen worden aan de ovariële reserve (bewijskrachtniveau D).

- ICSI

22. Bij een afwezige fertilisatie bij IVF bij paren met onverklaarde subfertiliteit dient de gynaecoloog het paar ICSI-behandeling aan te bieden (bewijskrachtniveau A2).

* **Let op:** kernaanbeveling 20: deze aanbeveling is onderdeel van een lopende studie en nader onderzoek wordt verricht om de bewijskracht te actualiseren.

Schema

Literatuur

1. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1693-97.
2. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6:811-16.
3. Velde ER te, Cohlen BJ. The management of infertility. *N Engl J Med* 1999; 340:224-26.
4. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985;313:793-99.
5. Hunault CC, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Collins JA, Evers JL, Velde ER te. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod* 2004;19:2019-26.
6. Steeg JW van der, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Michgelsen HW, Heijden PF van der, et al. Predictive value of pregnancy history in subfertile couples: results from a nationwide cohort study in the Netherlands. *Fertil Steril* 2008;90:521-27.
7. Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, Meerpoel DE, Keirse MJ. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial. *BMJ* 1998;317:502-5.
8. Eimers JM, Velde ER te, Gerritse R, Kooy RJ van, Kremer J, Habbema JDF. The validity of the postcoital test for estimating the probability of conceiving. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:65-70.
9. Eimers JM, Velde ER te, Gerritse R, Vogelzang ET, Looman CW, Habbema JDF. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertil Steril* 1994;61:44-52.
10. Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod* 1997;12:1582-88.
11. Glazener CM, Ford WC, Hull MG. The prognostic power of the post-coital test for natural conception depends on duration of infertility. *Hum Reprod* 2000;15:1953-57.
12. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen; 5rd ed. Cambridge: Cambridge University Press,2010.
13. Steeg JW van der, Steures P, Eijkemans MJ, et al. Predictive value of semen parameters in a subfertile population: should the WHO criteria be redefined? *Human Reproduction* 2005;i61. Abstract.
14. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12: 685-718.
15. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian ageing: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009;30:465-93.
16. Haney AF. Endometriosis-associated infertility. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:791-812.
17. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993;328:1759-69.
18. D'Hondt A, Meuleman C, Tornassetti C, Peeraer K, D'Hooghe TM. Endometriosis and assisted reproduction: the role of reproductive surgery? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:374-9.
19. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*CD000155; 2007..
20. Hughes E, Brown J, Tiffin G, Vandekerckhove P. Danazol for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*CD000069; 2007.

21. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* CD001398; 2002.
22. Coppus SFPJ, Opmeer BC, Logan S, Veen F van der, Bhattacharya S. The predictive value of medical history taking and Chlamydia IgG ELISA antibody testing (CAT) in the selection of subfertile women for diagnostic laparoscopy: a clinical prediction model approach. *Hum Reprod* 2007;22:1353-58.
23. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Hum Reprod Update* 2007;13:209-23.
24. Steeg JW van der, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, Oosterhuis GJ, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 2008;23:324-28.
25. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis A, Hatch EE. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod* 2009.
26. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 1996;66:679-89.
27. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998;13:1532-39.
28. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994;61:35-43.
29. Hassa H, Yildirim A, Can C et al. Effect of smoking on semen parameters of men attending an infertility clinic. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33:19-22.
30. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004;81:384-92.
31. Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril* 2000;74:725-33.
32. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 2003;79:330-9.
33. Steures P, Steeg JW van der, Hompes PG, Habbema JD, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet* 2006;368(9531):216-21.
34. Bhattacharya S, Harrild A, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:716.
35. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Velde E te, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001838.
36. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril* 2001;75:88-91.
37. Custers IM, Steures P, Hompes PGA, Flierman PA, Kasteren YM van, Dop PA van, Veen F van der, Mol BWJ. Intra-uterine insemination: How many cycles should we perform? *Hum Reprod* 2008;23:885-88.

Colofon

© 2010 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 604e ledenvergadering op 15 september 2010. Deze richtlijn is opgesteld door een werkgroep bestaande uit B.C. Cohlen, V. Mijatovic, P. Steures, J.W. van der Steeg M. Wieringa-de Waard en E.M.E. den Breejen.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is.

De geldigheid eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening 15 september 2010.

NVOG
Postbus 20075
3502 LB Utrecht
www.nvog.nl

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).