

# Landelijke netwerkrichtlijn

## SUBFERTILITEIT

versie december 2010

# Inhoud

---

	Pagina
Lijst met gebruikte afkortingen	4
Samenstelling van de werkgroep	5
Inleiding	
<i>aanleiding en doelstelling</i>	7
<i>achtergrond</i>	7
<i>patiëntenparticipatie</i>	7
<i>opbouw van de richtlijn</i>	7
<i>omschrijving subfertiliteit</i>	9
<i>fasen en actoren in het zorgproces</i>	9
Organisatie	
<i>organisatie van de zorg bij subfertiliteit</i>	10
<i>registratie</i>	11
<i>onderlinge afstemming van de zorg bij subfertiliteit</i>	12
<i>leefstijl</i>	12
Huisarts	
<i>algemeen</i>	13
<i>anamnese</i>	13
<i>lichamelijk onderzoek</i>	15
<i>aanvullend fertiliteitsonderzoek</i>	15
<i>expectatief beleid</i>	16
<i>verwijzing</i>	17
<i>voorlichting</i>	18
<i>afstemming van de huisarts met de tweede/derde lijn</i>	19
<i>begeleidende rol van de huisarts na verwijzing</i>	19
Gynaecoloog	
<i>algemeen</i>	20
<i>anamnese</i>	20
<i>lichamelijk onderzoek</i>	21
<i>aanvullend fertiliteitsonderzoek</i>	22
<i>aanvullend onderzoek bij een mannelijke subfertiliteit</i>	22
<i>behandelmogelijkheden</i>	24
<i>behandeling van paren met anovulatie</i>	25
<i>behandeling van paren met tubapathologie</i>	26
<i>behandeling van paren met endometriose</i>	26
<i>behandeling van paren met prematuur ovarieel falen</i>	27
<i>behandeling van paren met mannelijke subfertiliteit</i>	27
<i>behandeling van paren met onverklaarde subfertiliteit</i>	30
<i>intra-uteriene inseminatie (IUI)</i>	31
<i>in vitro fertilisatie (IVF) en intracytoplasmatische sperma injectie (IVF/ICSI)</i>	31
<i>behandelcriteria op basis van leeftijd</i>	32
<i>voorlichting</i>	33
<i>verwijzing</i>	34
<i>afstemming van de gynaecoloog met de eerste lijn</i>	34

Uroloog	
<i>algemeen</i>	35
<i>anamnese</i>	36
<i>lichamelijk onderzoek</i>	36
<i>aanvullend onderzoek</i>	36
<i>behandeling</i>	38
<i>refertilisatie</i>	39
<i>varicocèlectomie</i>	39
<i>afstemming van de uroloog met de eerste en tweede lijn</i>	40
Semendiagnostiek	
<i>algemeen</i>	41
<i>inzameling van semen</i>	41
<i>uitvoering van de semenanalyse</i>	42
<i>interpretatie van de uitslag</i>	43
<i>rapportage</i>	43
Psycholoog	
<i>algemeen</i>	44
<i>screening</i>	44
<i>verwijzen</i>	45
<i>organisatie van psychosociale zorg</i>	45
Seksuoloog	46
Arbeid en Subfertiliteit	
<i>algemeen</i>	47
<i>blootstelling in werk</i>	47
<i>participeren en/of functioneren in werk</i>	48
Patiëntenvereniging	
<i>algemeen</i>	49
<i>werkverzuim</i>	49
<i>adoptie</i>	49
Bijlagen	
A    Patiënten aanbevelingen verkregen via Wikifreya	50
B    H.A.D.S (Hospital Anxiety and Depression Scale)	52
C    Checklist voor morele contra-indicaties bij vruchtbaarheidsbehandelingen	54
D    Informatie voor de werkgever: Vruchtbaarheidsbehandelingen en arbeid	55
E    Professionale indicatoren	59
F    Patiëntenindicatoren	61
Referenties	63

### ***Lijst met gebruikte afkortingen***

AFC	antrale follikel telling
AMH	anti-Müllerian hormoon
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
BMI	Body Mass Index
CFTR	cystic fibrosis transmembraan regulator
Freya	patiëntenvereniging voor vruchtbaarheidsproblematiek
FSH	follikel stimulerend hormoon
HSG	hysterosalpingografie
ICSI	intracytoplasmatische sperma-injectie
IUI	intra-uteriene inseminatie
IVF	in vitro fertilisatie
IVF/ICSI	de behandeling waarbij ICSI plaatsvindt
KKCZ	ZonMw programma Kennisbeleid, Kwaliteit Curatieve Zorg
KLEM	Vereniging voor Klinische Embryologie
LVMP	Landelijke Vereniging Medisch Psychologen
MESA	microchirurgische epididymale sperma aspiratie
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NVAB	Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
NVKC	Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
NVU	Nederlandse Vereniging voor Urologie
OAT	oligoasthenoteratozoöspermie
PAZ	Psychologen in Algemene en academische Ziekenhuizen
PCO	polycysteus ovarieel syndroom
PESA	percutane epididymale sperma aspiratie
PID	pelvic inflammatory disease
POF	prematuur ovarieel falen
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SET	single embryo transfer
SKML	Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek
TESE	testiculaire sperma extractie
VCM	volume x concentratie zaadcellen x percentage motiele spermatozoa/100
WHO	World Health Organization

## Samenstelling van de werkgroep

De landelijke netwerkrichtlijn subfertiliteit is tot stand gekomen door de samenwerking van de netwerkrichtlijn werkgroep en vier deelrichtlijn werkgroepen.

### Leden van de netwerkrichtlijn werkgroep

- Dhr. Dr. Tj. Wiersma (voorzitter) huisarts, NHG
- Mw. Drs. E. den Breejen (secretaris en coördinator) arts, UMC St Radboud, Nijmegen
- Dhr. Dr. D. Consten klinisch embryoloog, St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg
- Dhr. Dr. F.A.L. van der Horst klinisch chemicus, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft
- Mw. Dr. Y.M. van Kasteren gynaecoloog, Medisch Centrum Alkmaar
- Dhr. Dr. J.S.E. Laven gynaecoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- Mw. H. van der Maaten patiënt vertegenwoordiger, Freya
- Mw. Drs. M.M. Panis bedrijfsarts, Koninklijke Landmacht
- Prof. dr. E.J.H. Meuleman uroloog en seksuoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- Mw. J. Knijnenburg patiënt vertegenwoordiger, Freya
- Mw. Dr. C. Verhaak medisch psycholoog, UMC St Radboud, Nijmegen
- Mw. Dr. J.A. Vriezen senior wetenschappelijk medewerker, NHG
- Mw. Dr. W.L.D.M. Nelen arts, UMC St Radboud, Nijmegen (auteur)

### Leden deelrichtlijn werkgroep “NHG Standaard subfertiliteit”

- Mw. Drs. J.A.M. van Balen (voorzitter) huisarts, NHG
- Mw. Drs. E. den Breejen (secretaris en coördinator) arts, UMC St Radboud, Nijmegen
- Mw. Drs. K. van Asselt huisarts
- Mw. Drs. R.J. Hinloopen huisarts
- Dhr. Dr. P.J.Q. van der Linden gynaecoloog, Deventer Ziekenhuis
- Mw. Drs. C.C.A.N. Oppen huisarts

### Leden deelrichtlijn werkgroep “Mannelijke subfertiliteit”

- Dhr. Dr. G.R. Dohle (voorzitter) uroloog, Erasmus MC Rotterdam
- Mw. Drs. E. den Breejen (secretaris en coördinator) arts, UMC St Radboud, Nijmegen
- Mw. Dr. J. Gianotten gynaecoloog, Kennemer Gasthuis, Haarlem
- Dhr. Dr. R. van Golde gynaecoloog, Maastricht UMC
- Mw. Dr. K. d’Hauwers uroloog, UMC St Radboud, Nijmegen
- Dhr. Drs. J. van der Laan huisarts

#### Leden deelrichtlijn werkgroep “Onverklaarde subfertiliteit”

- Dhr. Dr. B.J. Cohlen (voorzitter) gynaecoloog, Isala Klinieken, Zwolle
- Mw. Drs. E. den Breejen (secretaris en coördinator) arts, UMC St Radboud, Nijmegen
- Dhr. Dr. V. Mijatovic gynaecoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- Dhr. Dr. J.W. van der Steeg gynaecoloog in opleiding, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Mw. Dr. P. Steures gynaecoloog in opleiding, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Mw. Prof. dr. M. Wieringa-de Waard hoofd huisartsenopleiding, Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA)

#### Leden deelrichtlijn werkgroep “Semenanalyse”

- Dhr. Prof. dr. S. Repping (voorzitter) klinisch embryoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Mw. Drs. E. den Breejen (secretaris en coördinator) arts, UMC St Radboud, Nijmegen
- Dhr. Drs. C. Beijer klinisch chemicus, Rijnland Ziekenhuis, Leiderdorp
- Dhr. Dr. R.J. van Kooij klinisch embryoloog, St. Medisch Centrum Kinderwens, Leiderdorp
- Dhr. Dr. J.P.T. Rhemrev gynaecoloog, Bronovo Ziekenhuis, Den Haag

#### Leden projectgroep

- prof. dr. J.A.M. Kremer (projectleider) gynaecoloog UMC St Radboud, Nijmegen
- Dhr. Dr. Tj. Wiersma (projectleider) huisarts, NHG
- Mw. Drs. J.A.M. van Balen huisarts, NHG
- Mw. Drs. E. den Breejen arts, UMC St Radboud, Nijmegen
- Mw. Dr. R.P.G.M. Hermens epidemioloog, Scientific Institute for Quality of Healthcare, Nijmegen
- Mw. Dr. W.L.D.M. Nelen arts, UMC St Radboud, Nijmegen
- Mw. Dr. J.A. Vriezen senior wetenschappelijk medewerker, NHG

# Inleiding

---

## **Aanleiding en doelstelling**

Deze netwerkrichtlijn beoogt het stroomlijnen van de zorg rondom subfertiele paren d.m.v. onderlinge afstemming van de zorg. Hierdoor kunnen eerder geconstateerde inconsistenties in het beleid van verschillende hulpverleners worden voorkomen en hoeft diagnostisch onderzoek niet nodeloos te worden herhaald. Doordat ook nadrukkelijk rekening is gehouden met voorkeuren van patiëntenparen zal de zorg voor hen meer op hun wensen zijn afgestemd.

Tot het verschijnen van deze netwerkrichtlijn was er alleen de beschikking over landelijke monodisciplinaire richtlijnen en een Landelijke Transmurale Afspraak met betrekking tot subfertiliteit. ZonMw DoelmatigheidsOnderzoek over vruchtbaarheidsstoornissen concludeerde eerder al dat er winst behaald kan worden als de verschillende beroepsgroepen en de patiëntenvereniging meer samenwerken, gezamenlijk richtlijnen ontwikkelen en de zorg beter op elkaar afstemmen<sup>1</sup>. Het uiteindelijke doel van de richtlijn is dus het bewerkstelligen van continuïteit en consistentie van zorg op een optimale en patiëntgerichte manier voor subfertiele paren.

## **Achtergrond**

Deze netwerkrichtlijn subfertiliteit is een landelijke multidisciplinaire richtlijn. De richtlijn is ontwikkeld in het kader van het ZonMw programma Kennisbeleid, Kwaliteit Curatieve Zorg (KKCZ) (No. 150020015) en is het resultaat van een samenwerkingverband tussen het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Nederlandse Verenigingen voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), Urologie (NVU), Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC) en Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB), de Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM), de Landelijke Vereniging Medisch Psychologen (LVMP), Psychologen in Algemene en academische Ziekenhuizen (PAZ), het Universitair Medisch Centrum St. Radboud (IQ Healthcare en de afdeling Verloskunde en Gynaecologie) en de Patiëntenvereniging voor vruchtbaarheidsproblematiek 'Freya'.

## **Patiëntenparticipatie**

Naast de deelname van twee patiëntenvertegenwoordigers van Patiëntenvereniging 'Freya' aan de netwerkrichtlijn werkgroep, werd een innovatieve methode ontwikkeld voor directe patiëntenparticipatie. Deze applicatie, WikiFreya genaamd, bevat webdocumenten die gezamenlijk door paren kunnen worden bewerkt, vergelijkbaar met Wikipedia. Patiënten werden gedurende 8 maanden uitgenodigd om nieuwe aanbevelingen te formuleren of bestaande aanbevelingen te wijzigen. Na deze periode werden paren gevraagd om uit de totale lijst met aanbevelingen de voor hen belangrijkste te selecteren. De op deze manier ontwikkelde en geprioriteerde aanbevelingen dienden als directe input voor de netwerkrichtlijn en zijn in de richtlijn opgenomen met de volgende formulering: 'patiënten willen ....' (zie ook bijlage A).

## **Opbouw van de richtlijn**

De richtlijn beschrijft de taken van alle professionele hulpverleners, die betrokken kunnen zijn bij de zorg voor een subfertil paar. Bij de beschrijving van het zorgproces is het pad van het patiëntenpaar als leidraad gebruikt.

Inhoudelijk bestaat de richtlijn uit: 1) medisch inhoudelijke aanbevelingen deels afkomstig uit onderliggende deelrichtlijnen [tabel 1] en deels opgesteld door de netwerkrichtlijn werkgroep, 2) aanbevelingen opgesteld door de netwerkrichtlijn werkgroep gericht op de organisatie van en

onderlinge samenwerking binnen de subfertiliteitszorg en 3) aanbevelingen geformuleerd door patiënten m.b.v. WikiFreya. De werkwijze bij de vervaardiging van deze richtlijn wijkt daarmee af van die tot dusverre bij multidisciplinaire richtlijnen gebruikelijk is en waarbij deelrichtlijnen pas achteraf worden ontwikkeld.

Alle aanbevelingen in de richtlijn zijn voorzien van levels of evidence, weergegeven door een letter, die betrekking heeft op de onderliggende bewijskracht [tabel 2a en 2b]. Bovendien zijn bijna alle aanbevelingen opgesteld in de actieve vorm, maar moeten gelezen worden als 'zorgverlener X dient/wordt geadviseerd Y te doen'.

**Tabel 1 Overzicht deelrichtlijnen behorende bij deze netwerkrichtlijn subfertiliteit**

Deelrichtlijn	Jaar van uitgave
NHG standaard Subfertiliteit*	2010
NVOG richtlijn Oriënterend Fertiliteitsonderzoek	2004
KLEM-NVKC richtlijn Semenanalyse*	2010
NVOG richtlijn Tubapathologie en kinderwens	2005
NVOG richtlijn Anovulatie en kinderwens	2004
NVOG richtlijn Diagnostiek en behandeling van endometriose	2005
NVOG-NVU richtlijn Mannelijke subfertiliteit*	2010
NVOG richtlijn Prematuur ovarieel falen, diagnostiek en behandeling	2001
NVOG richtlijn Onverklaarde subfertiliteit*	2010
KLEM-NVKC Landelijk protocol laboratorium-fase intra uteriene inseminatie	2009
NVOG richtlijn Ovarieel Hyperstimulatiesyndroom	2008
Modelreglement Embryowet	2003
Modelprotocol Intra-uteriene inseminatie*	2010

\* richtlijnen ten behoeve van deze netwerkrichtlijn geactualiseerd dan wel vervaardigd

**Tabel 2a Overzicht levels of evidence naar mate van bewijskracht voor interventiestudies**

Level of evidence	Bewijskracht
A	Meta-analyse(s) of (meerdere) gerandomiseerd(e) onderzoek(en) van goede kwaliteit
B	Niet gerandomiseerd vergelijkend onderzoek Gerandomiseerd onderzoek van mindere kwaliteit of onvoldoende omvang
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen
P	Aanbeveling geformuleerd door patiënten

**Tabel 2b Overzicht levels of evidence naar mate van bewijskracht voor diagnostische tests**

Level of evidence	Bewijskracht
A	Vergelijkend onderzoek m.b.v. besliskundige modellen, multivariate analyses of van goede kwaliteit (o.a. gouden standaard onafhankelijk beoordeeld, afkapwaarden vooraf gedefinieerd) en van voldoende omvang
B	Vergelijkend onderzoek van mindere kwaliteit of onvoldoende omvang
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen
P	Aanbeveling geformuleerd door patiënten



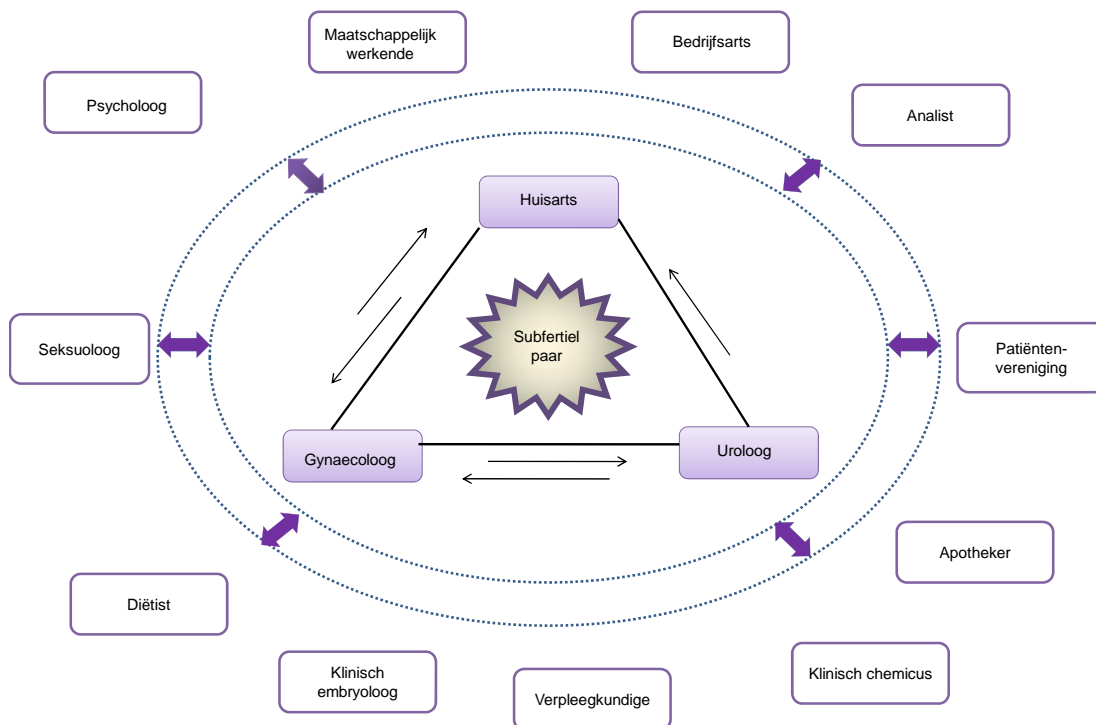
## Omschrijving subfertiliteit

Met subfertiliteit wordt in deze richtlijn bedoeld: het gedurende meer dan 12 maanden uitblijven van een zwangerschap ondanks onbeschermd coïtus.

Ongeveer één op de zes paren krijgt volgens deze definitie met subfertiliteit te maken<sup>2</sup>. Per jaar bezoeken ca. 50.000 paren hiervoor hun huisarts en doen ca. 30.000 paren een beroep op specialistische zorg<sup>2</sup>.

## Fasen en actoren in het zorgproces

Een subfertil paar kan in het zorgproces met vele hulpverleners in contact komen [figuur 1].



Figuur 1 Schematisch overzicht van de zorgstructuur rondom een subfertil paar.

In het algemeen meldt een subfertil paar zich eerst bij de huisarts. Deze beoordeelt of er daadwerkelijk sprake is van subfertiliteit en start zo nodig met een deel van het oriënterend fertiliteitsonderzoek. Afhankelijk van de uitslagen zal de huisarts een afwachtend beleid voeren of het paar naar een gynaecoloog verwijzen. Ook verwijzing naar een psycholoog, maatschappelijk werkende, diëtist of bedrijfsarts kan in deze fase geïndiceerd zijn. De gynaecoloog zal (eventueel in samenwerking met de uroloog) het oriënterend fertiliteitsonderzoek completeren en een behandelplan opstellen. Voor de meeste oorzaken van subfertiliteit kan de kans op een zwangerschap vergroot worden door behandelingen en technieken als ovulatie-inductie, intra-uteriene inseminatie (IUI), in vitro fertilisatie (IVF) en intracytoplasmatische sperma-injectie (IVF/ICSI). Ook in deze behandelphase kan de expertise van andere zorgverleners zoals bijvoorbeeld psycholoog, klinisch embryoloog, seksuoloog, maatschappelijk werkende, klinisch chemicus, diëtiste nodig zijn.

Na afsluiting van deze behandel-zorgfase wordt een paar weer terugverwezen naar de huisarts eventueel gecombineerd met een verwijzing naar het FIOM. Zeker in het geval behandeling niet tot de gewenste zwangerschap heeft geleid kan er behoefte zijn aan nazorg. Vanwege de betrokkenheid van uiteenlopende hulpverleners is de organisatie van het zorgproces en de taakafbakening hierin van groot belang en vormt dan ook een belangrijk uitgangspunt van deze netwerkrichtlijn.

## Organisatie

### **Organisatie van de zorg bij subfertiliteit**

De organisatie van de Nederlandse subfertiliteitszorg moet er op gericht zijn om kwalitatief goede zorg te leveren, die effectief, veilig, voor iedereen op het juiste moment toegankelijk, maar daarnaast ook efficiënt en patiëntgericht is<sup>3</sup>.

Subfertiliteit is een aandoening van het paar, daarom betrekken alle zorgverleners beide partners in het gehele zorgtraject. De subfertiliteitszorg in Nederland is vooral regionaal georganiseerd. Dit betekent dat een paar de eigen huisarts kan bezoeken voor hun subfertiliteitsprobleem. Ook voor het volledige oriënterend fertiliteitsonderzoek en behandelingen als ovulatie-inductie en intra-uteriene inseminatie kan men in bijna alle Nederlandse ziekenhuizen terecht, daar dit tot het takenpakket van iedere gynaecoloog behoort (tweede lijnszorg). IVF/ICSI kan echter niet in alle Nederlandse ziekenhuizen worden aangeboden (derde lijnszorg). Er zijn 13 vergunninghoudende IVF centra (artikel 5 Wet Bijzondere Medische Verrichtingen) en gezamenlijk hebben zij ca. 30 satelliet en transport klinieken, die een gedeelte van de IVF/ICSI behandeling uitvoeren. De laboratoriumfase en embryotransfer vinden altijd in de vergunninghoudende centra plaats.

De volgende organisatorische aanbevelingen zijn bedoeld om subfertiliteitszorg met voldoende kwaliteit aan te kunnen aanbieden:

Aanbevelingen	Evidence
<p>Het behandelteam in een transport- of satellietkliniek voldoet aan de normen beschreven in de NVOG kwaliteitsnorm 'in vitro fertilisatie' en heeft tenminste de beschikking (eventueel via consulentschap) over:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Twee gynaecologen (waarvan een geregistreerd als subspecialist voortplantingsgeneeskunde)</li> <li>• Eén uroloog</li> <li>• Eén gynaecoloog deskundig en ervaren op het gebied van diagnostiek en reconstructieve (micro)chirurgie van tubopathologie</li> <li>• Voldoende verpleging en paramedisch personeel ervaren met het begeleiden van subfertiliteitspatiënten (één van de verpleegkundigen gecertificeerd als verpleegkundige voortplantingsgeneeskunde)</li> <li>• Klinisch geneticus</li> <li>• Psychosociaal deskundige</li> </ul>	D

Aanbevelingen	Evidence
Het behandelteam in een vergunninghoudend IVF-centrum voldoet aan de normen beschreven in de NVOG kwaliteitsnorm 'in vitro fertilisatie' en bestaat tenminste uit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Twee gynaecologen (waarvan een geregistreerd als subspecialist voortplantingsgeneeskunde)</li> <li>• Eén uroloog</li> <li>• Eén klinisch embryoloog (geregistreerd bij KLEM)</li> <li>• Eén gynaecoloog deskundig en ervaren op het gebied van diagnostiek en reconstructieve (micro)chirurgie van tubapathologie</li> <li>• Voldoende verpleging en paramedisch personeel ervaren met het begeleiden van subfertiliteitspatiënten (één van de verpleegkundigen gecertificeerd als verpleegkundige voortplantingsgeneeskunde)</li> <li>• Klinisch geneticus</li> <li>• Psycholoog of maatschappelijk werkende.</li> </ul>	D
Een fertiliteitsteam in een vergunninghoudend IVF-centrum heeft bij voorkeur de beschikking over een multidisciplinaire ethische commissie.	D
Het behandelteam binnen een vergunninghoudend IVF-centrum of binnen een transport- of satellietkliniek heeft tenminste maandelijks overleg.	D
Eén van de gynaecologen uit het behandelteam is de voorzitter en initiatiefnemer van een dergelijk maandelijks overleg.	D
Het behandelteam van een vergunninghoudend IVF-centrum organiseert in overeenstemming met de NVOG kwaliteitsnorm 'in vitro fertilisatie' tenminste vier keer per jaar een bijeenkomst om met de behandelteams van de samenwerkende transport- of satellietklinieken de IVF/ICSI zorg onderling af te stemmen.	D
Een ziekenhuis heeft bij voorkeur tenminste 6 dagen per week de mogelijkheid intra-uteriene inseminatiebehandelingen uit te voeren.	D

### Registratie

Registratie van zowel behandelresultaten als complicaties is noodzakelijk om transparantie te krijgen in de toepassing en gevolgen van fertiliteitsbehandelingen. Deze resultaten moeten openbaar zijn en dus ook ingezien kunnen worden door patiënten. Zij kunnen bij verwijzing dan hierop hun keuze voor een bepaald ziekenhuis op afstemmen.

Registraties kunnen dus de kwaliteit van de subfertiliteitszorg verhogen, daarom worden de volgende aanbevelingen gedaan:

Aanbevelingen	Evidence
Elk vergunninghoudend IVF-centrum is volgens het planningsbesluit IVF verplicht haar behandelresultaten inclusief die van de transport- of satellietklinieken waar zij mee samenwerken jaarlijks aan te leveren voor de uniforme landelijke IVF-registratie van de NVOG.	D
Elk vergunninghoudend IVF-centrum publiceert jaarlijks de complicaties van hun IVF/ICSI -behandelingen (inclusief die van de transport- of satellietklinieken waar zij mee samenwerken) op zo'n manier dat die voor patiënten toegankelijk zijn.	D
Elk ziekenhuis publiceert jaarlijks de resultaten van hun ovulatie-inductie- en IUI-behandelingen op zo'n manier dat die voor patiënten toegankelijk zijn.	D
Elk ziekenhuis publiceert jaarlijks de complicaties van hun ovulatie-inductie- en IUI-behandelingen op zo'n manier dat die voor patiënten toegankelijk zijn.	D

### **Onderlinge afstemming van de zorg bij subfertiliteit**

Om een goede onderlinge afstemming van het zorgproces bij subfertiliteit te krijgen dient er een goede informatieoverdracht te zijn tussen de eerste, tweede en derde-lijns zorg. Naast het elkaar schriftelijk op de hoogte houden van o.a. diagnostische bevindingen, behandelplannen en geboekte resultaten worden hiertoe de volgende algemene aanbevelingen gedaan:

Aanbevelingen	Evidence
De huisarts kan in geval van vragen gemakkelijk overleggen met de tweede of derde lijn, bij voorkeur d.m.v. een apart telefoonnummer.	D
De huisarts is bij voorkeur op de hoogte van de behandelingsmogelijkheden van de verschillende klinieken in de regio om bij verwijzing het subfertiele paar hierover goed te kunnen voorlichten.	D
Binnen een regio hebben huisartsen en behandelteams voor subfertiliteit in de tweede of derde lijn bij voorkeur jaarlijks overleg.	D

### **Leefstijl**

Leefstijl in relatie tot subfertiliteit is een onderwerp dat zich bij uitstek niet beperkt tot één zorgverlener en waarvoor onderlinge afstemming noodzakelijk wordt geacht. Diverse leefstijlfactoren zijn geassocieerd met verminderde zwangerschapskansen. Er zijn aanwijzingen dat verandering ten gunste van deze factoren de zwangerschapskansen bij subfertiliteit kunnen verbeteren. Er zijn echter geen interventiestudies beschikbaar waaruit blijkt dat leefstijlwijzigingen bij mannen en ovulatoire vrouwen de kans op zwangerschap daadwerkelijk verhogen. Wel is bekend dat hoe meer negatieve lifestyle factoren aanwezig zijn des te groter het nadelige effect is<sup>4</sup>.

Om de zorg bij subfertiele paren ten aanzien van leefstijlfactoren onderling af te stemmen geven onderstaande aanbevelingen aan welke rol een ieder hierin zou moeten spelen:

Aanbevelingen	Evidence
Elke zorgverlener inventariseert leefstijlfactoren en biedt hulp en ondersteuning aan bij de wijziging van leefstijl.	D
Elke zorgverlener wijst vrouwen met een BMI boven de 29 er op dat het bij hen gemiddeld langer duurt om zwanger te worden als gevolg van hun overgewicht <sup>4-8</sup> .	B
Elke zorgverlener wijst vrouwen met een BMI boven de 29 er op dat er een associatie is tussen overgewicht en een verminderde kans om zwanger te worden <sup>9-11</sup> .	B
Elke zorgverlener adviseert vrouwen met een BMI boven de 29 en die anovulatoir zijn, af te vallen om hun kansen op zwangerschap te vergroten <sup>12-15</sup> .	B
Elke zorgverlener informeert mannen die roken over de associatie tussen roken en een verminderde semenkwaliteit <sup>10;16-22</sup> .	B
Elke zorgverlener informeert vrouwen die roken dat roken de vruchtbaarheid vermindert <sup>4;10;23;24</sup> .	B
Elke zorgverlener motiveert vrouwen die roken in het kader van preconceptionele zorg om te stoppen met roken in verband met mogelijke schade voor de ongeboren vrucht <sup>6;25-27</sup> .	B
Elke zorgverlener informeert mannen die excessief alcohol gebruiken (> 20 eenheden per week) dat dit gebruik de vruchtbaarheid kan verminderen <sup>4;28</sup> .	C
Elke zorgverlener adviseert vrouwen, die alcohol gebruiken in het kader van preconceptionele zorg het alcoholgebruik zoveel mogelijk te beperken in verband met mogelijke schade aan de ongeboren vrucht <sup>29;30</sup> .	C

Aanbevelingen	Evidence
Elke zorgverlener informeert mannen, die drugs of anabole steroïden gebruiken dat het gebruik van deze stoffen de semenkwaliteit negatief beïnvloedt en dat stoppen van het gebruik de semenkwaliteit doorgaans spontaan binnen een half jaar doet verbeteren <sup>31-33</sup> .	B
Elke zorgverlener informeert mannen, die blootgesteld worden aan een verhoogde scrotale temperatuur (o.a. sauna, warme zitbaden, isolerend ondergoed) dat dit de semenkwaliteit nadelig kan beïnvloeden <sup>34</sup> .	C
Elke zorgverlener heroverweegt het gebruik van medicatie, die de vruchtbaarheid van man of vrouw negatief kan beïnvloeden <sup>35-40</sup> .	C
Elke zorgverlener heroverweegt het gebruik van medicatie, die (mogelijk) teratogeen is <sup>41-43</sup> .	B
Elke zorgverlener wijst het subfertiele paar op de mogelijk positieve effecten van wijziging van de hierboven genoemde schadelijke leefstijlen op hun kansen op zwangerschap <sup>10;44-46</sup> .	C

## Huisarts

### Algemeen

In het hoofdstuk van de huisarts wordt de subfertiliteitszorg in de huisartsenpraktijk beschreven. Dit betekent dan ook dat de hieronder volgende aanbevelingen zowel betrekking hebben op de huisarts als op de huisarts in opleiding, hierna alleen aan te duiden als huisarts.

De taken van de huisarts omvatten in het geval van subfertiliteit naast de anamnese en het oriënterend fertiliteitsonderzoek ook de voorlichting, leefstijladvisering en begeleiding van het paar. Om het paar kwalitatief hoogstaande zorg en optimale begeleiding te kunnen bieden wordt het volgende aanbevolen:

Aanbevelingen	Evidence
De huisarts heeft in alle fasen van het zorgproces inclusief de periode na afsluiting van de behandeling een voorlichtende en psychosociaal steunende functie <sup>47-51</sup> .	D
Subfertiliteit is een aandoening van het paar, daarom betreft de huisarts beide partners in het gehele zorgtraject <sup>52</sup> .	C
Beide partners staan bij voorkeur bij eenzelfde huisarts ingeschreven.	D
De huisarts informeert het subfertiele paar over de patiëntenvereniging 'Freya'.	D
Patiënten willen dat de huisarts goed op de hoogte is van mogelijke oorzaken van vruchtbaarheidsproblemen, zowel bij de vrouw als bij de man.	P
Patiënten willen dat de huisarts over empathisch vermogen beschikt en niet alleen het technische of financiële gedeelte beoordeelt.	P

### Anamnese

De huisarts beoordeelt in eerste instantie of er daadwerkelijk sprake is van subfertiliteit en informeert daartoe naar: de duur van de kinderwens, het aantal maanden van onbeschermde coïtus, de coïtusfrequentie en of deze plaatsvindt in de vruchtbare periode.

Voorts informeert de huisarts naar de lengte en regelmaat van de menstruele cyclus (normale cycluslengte is tussen de 21 en 35 dagen), eerdere zwangerschappen en naar factoren die de vruchtbaarheid negatief kunnen beïnvloeden. Onder dit laatste valt: de voorgeschiedenis (o.a. Pelvic Inflammatory Disease (PID)), gebruik van geneesmiddelen (zie boek stichting Health Base – Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding of advies via de Teratologie Informatie Service van het RIVM) en anabole steroïden en andere leefstijlfactoren.

Het is van belang dat de huisarts expliciet aandacht besteedt aan de seksuele anamnese (o.a. erectiestoornissen, ejaculatiestoornissen, libidoverlies, dyspareunie) en de arbeidsanamnese (psychische belasting, onregelmatige diensten, chemische stoffen, metalen, lassen, biologische agentia en fysische factoren). (Zie voor details de paragraaf Arbeid en Subfertiliteit).

Naast een anamnese gericht op het vinden van mogelijke oorzaken voor de subfertiliteit, dient in deze fase ook een inschatting gemaakt worden van: de psychische draagkracht van dit subfertiele paar, medische zinvolheid van een eventuele behandeling en relevante risicofactoren voor een toekomstig kind<sup>53</sup>.

Voor het maken van een inschatting van eventuele psychologische problematiek kan gebruik gemaakt worden van een risico-inventarisatielijst zoals de H.A.D.S (Hospital Anxiety and Depression Scale)<sup>54</sup> (zie bijlage B). Daarnaast kunnen zich bij het leveren van hulp bij kinderwens ethische vragen voordoen. Erfelijke ziekten, chromosoomafwijkingen en familiale aandoeningen kunnen het krijgen van kinderen minder gewenst maken. Psycho-sociale risicofactoren voor een toekomstig kind kunnen o.a. zijn een psychiatrische voorgeschiedenis, verslavingsproblematiek, uithuisplaatsingen, zwakbegaafdheid of een juridische veroordeling voor geweldsdelicten of (kinder)mishandeling bij één van de wensouders zoals ook vermeld in het modelprotocol 'Morele contra-indicaties bij vruchtbaarheidsbehandelingen' (zie bijlage C).

(Zie voor details van de anamnese NHG Standaard Subfertiliteit)

Om de anamnese van de huisarts zo functioneel en compleet mogelijk te laten zijn, zijn onderstaande aanbevelingen opgesteld:

Aanbevelingen	Evidence
De huisarts informeert bij het subfertiele paar naar seksuele problemen en maakt indien van toepassing hiervan melding in de verwijsbrief naar de gynaecoloog <sup>55</sup> .	C
De huisarts inventariseert bij het subfertiele paar het gebruik van geneesmiddelen die de vruchtbaarheid negatief kunnen beïnvloeden en heroverweegt zo nodig de blootstelling hieraan en maakt hiervan melding in de verwijsbrief naar de gynaecoloog <sup>35-40</sup> .	C
De huisarts inventariseert bij het subfertiele paar blootstelling aan belastende factoren in het werk en verwijst zo nodig naar een bedrijfsarts of maakt hiervan melding in de verwijsbrief naar de gynaecoloog <sup>56-64</sup> .	B
De huisarts inventariseert bij het subfertiele paar psychologische problematiek aan de hand van een risico-inventarisatielijst (bijlage B), en verwijst zo nodig naar een psycholoog of maatschappelijk werkende of maakt hiervan zo nodig melding in de verwijsbrief naar de gynaecoloog <sup>65-68</sup> .	B
De huisarts informeert bij het subfertiele paar via een familie anamnese naar erfelijke ziekten, chromosoomafwijkingen of andere familiale aandoeningen en maakt indien van toepassing hiervan melding in de verwijsbrief naar de gynaecoloog.	D
De huisarts inventariseert bij het subfertiele paar bij voorkeur aan de hand van een checklist (bijlage C) relevante risicofactoren voor een toekomstig kind. en maakt indien van toepassing hiervan melding in de verwijsbrief naar de gynaecoloog <sup>69-74</sup> .	C

### Lichamelijk onderzoek

Na het afnemen van de anamnese voert de huisarts een lichamelijk onderzoek uit bij de vrouw.

Dit bestaat uit een beoordeling van de secundaire geslachtskenmerken, bepaling van het lichaamsgewicht en onderzoek van de uit- en inwendige geslachtsorganen.

Bij de man vindt alleen lichamelijk onderzoek plaats indien er sprake is van een afwijkende semenanalyse (zie voor criteria onder Semendiagnostiek). Het onderzoek bestaat dan uit inspectie en palpatie van de uitwendige genitalia met aandacht voor de vorm, het volume, de lokalisatie en consistentie van de testes, afwijkingen aan de epididymis en aanwezigheid van het vas deferens.

(zie voor details de NHG Standaard subfertiliteit)

Aanbeveling	Evidence
De huisarts voert alleen een lichamelijk onderzoek uit bij de man wanneer er sprake is van een afwijkende semenanalyse <sup>75</sup> .	C

### Aanvullend fertiliteitsonderzoek

Na de anamnese en het lichamelijk onderzoek komt een paar in aanmerking voor verdere diagnostiek in de vorm van een oriënterend fertiliteitsonderzoek. Dit onderzoek is zowel gericht op het opsporen van oorzaken van subfertiliteit als het bepalen van de prognose voor een paar met subfertiliteit.

Het onderzoek bestaat uit: een semenanalyse in het laboratorium en een bepaling van de chlamydia-antistoftiter bij de vrouw. Bij twijfel over de aanwezigheid van een ovulatoire menstruele cyclus kan het onderzoek worden uitgebreid met een eenmalige registratie van de basale temperatuurcurve.

Om toekomstige interpretatiemoeilijkheden te voorkomen, worden de semenanalyse en chlamydia-antistoftiter bepaling bij voorkeur verricht in een ISO 15189 geaccrediteerd laboratorium of in het laboratorium van het ziekenhuis waarnaar eventueel later zal worden verwezen.

Om de kwaliteit van de semenanalyse te kunnen waarborgen gelden er voor de inzameling en het transport van het semen enkele voorschriften. De patiënt moet hiervan op de hoogte worden gebracht.

(Zie voor details onder Semendiagnostiek)

Bij afwijkingen in het oriënterend onderzoek wordt het paar naar de tweede lijn verwezen (zie onder Huisarts – verwijzing).

Is het oriënterend onderzoek ongestoord dan dient er een prognosebepaling plaats te vinden van het subfertiele paar waarbij gebruik gemaakt wordt van een prognostisch model

(<http://www.freya.nl/probability.php>)<sup>76,77</sup>. Dit model is gevalideerd voor de Nederlandse situatie bij patiënten die vanuit de eerste naar de tweede lijn zijn verwezen en waar het oriënterend fertiliteitsonderzoek in de tweede lijn is afgerond. In het model wordt op basis van de leeftijd van de vrouw, de duur van de kinderwens, eventuele eerdere zwangerschappen en het totale percentage motiele spermatozoa (WHO categorie A en B) een schatting gemaakt van de spontane zwangerschapskans in het komende jaar.

(zie voor details de NHG Standaard subfertiliteit)

Om het oriënterend fertiliteitsonderzoek door de huisarts zo goed mogelijk af te stemmen op de tweede en derdelijnszorg en met zo'n minimaal mogelijke belasting voor het paar wordt het volgende aanbevolen:

Aanbevelingen	Evidence
De huisarts verricht bij subfertiliteit een oriënterend fertiliteitsonderzoek dat bestaat uit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• een semenanalyse bij de man,</li> <li>• een Chlamydia antistofbepaling bij de vrouw<sup>78-80</sup> en</li> <li>• bij twijfel aan een ovulatoire cyclus eventueel eenmalig een registratie van de basale temperatuurscurve bij de vrouw.</li> </ul>	C
De huisarts laat de semenanalyse uitvoeren óf in een ISO 15189 geaccrediteerd laboratorium óf in het ziekenhuis waar eventueel later naar verwezen gaat worden.	D
Het uitvoeren van een PCT in de huisartsenpraktijk wordt niet aanbevolen <sup>81</sup> . *aanbeveling gebaseerd op onderzoek in de tweede lijn na uitgebreidere diagnostiek; onderzoek in de eerste lijn is niet voorhanden	A*
Als het oriënterend fertiliteitsonderzoek geen afwijkingen laat zien bepaalt de huisarts de kans van het subfertiele paar op een spontane zwangerschap de komende 12 maanden aan de hand van een prognostisch model ( <a href="http://www.freya.nl/probability.php">http://www.freya.nl/probability.php</a> ).	D

### **Expectatief beleid**

Wanneer na een anamnese en oriënterend fertiliteitsonderzoek zonder afwijkingen gebruik wordt gemaakt van het prognostische model om de spontane zwangerschapskans de komende 12 maanden (<http://www.freya.nl/probability.php>) te berekenen en deze kans hoger is dan 40% wordt in beginsel gekozen voor een expectatief beleid, omdat niet te verwachten is dat het starten van een behandeling resulteert in meer zwangerschappen<sup>82</sup>. In geval bij dergelijke paren de spontane zwangerschapskans zich bevindt tussen de 30 en 40% zal de huisarts de keuze tussen een expectatief beleid en het verwijzen naar een gynaecoloog met het paar bespreken.

Volgens de inventarisatie met WikiFreya willen patiënten na één jaar actief proberen zwanger te worden direct verwezen worden. Een goede uitleg over hun spontane kans op zwangerschap is hier dan ook essentieel. Het gebruik van het prognostisch model kan hier ondersteunend werken. Afhankelijk van de wensen van het paar zal besloten worden een expectatief beleid te volgen voor tenminste 6 en maximaal 12 maanden.

Aanbevelingen	Evidence
De huisarts gebruikt een prognostisch model ( <a href="http://www.freya.nl/probability.php">http://www.freya.nl/probability.php</a> ) om paren met een lage kans te onderscheiden van paren met een hoge kans op een spontane zwangerschap in de eerst volgende 12 maanden.	D
Indien de kans op zwangerschap in de eerst volgende 12 maanden meer dan 40% bedraagt, adviseert de huisarts een expectatief beleid van tenminste 6 maanden aan het paar <sup>82</sup> . *aanbeveling gebaseerd op onderzoek in de tweede lijn na uitgebreidere diagnostiek; onderzoek in de eerste lijn is niet voorhanden	A*
Patiënten willen dat de huisarts direct doorverwijst na één jaar actief proberen om zwanger te worden.	P



## Verwijzing

Na de anamnese en het oriënterend fertiliteitsonderzoek zal de huisarts in een aantal gevallen het subfertiele paar verwijzen. Dit zal in de meeste gevallen een verwijzing zijn naar een gynaecoloog. Er kunnen ook redenen zijn voor een verwijzing naar een bedrijfsarts, diëtist of psycholoog.

Geadviseerd wordt het paar direct te verwijzen naar een gynaecoloog indien het paar eerder een kind heeft gekregen na geassisteerde voortplanting of wanneer er bij het oriënterend fertiliteitsonderzoek afwijkingen worden aangetroffen zoals o.a. ovulatiestoornissen, ernstige semenafwijking, endometriose, aanwijzingen voor tubapathologie of andere problemen waardoor coïtus of zwangerschap onmogelijk zijn (o.a. seksuologische problemen). Ook in geval van een azoöspermie vindt verwijzing naar een gynaecoloog plaats.

Na een anamnese en oriënterend fertiliteitsonderzoek zonder afwijkingen, maar met een spontane zwangerschapskans van dit paar lager dan 30% zal het paar ook verwezen worden naar een gynaecoloog. In geval bij dergelijke paren de spontane zwangerschapskans zich bevindt tussen de 30 en 40% zal de huisarts het wel of niet verwijzen naar een gynaecoloog met het paar overleggen.

Wanneer het tot een verwijzing komt verdient het aanbeveling dat de huisarts het regionale subfertiliteitsnetwerk voor het subfertiele paar inzichtelijk kan maken en hen voor kan lichten over de beschikbare behandelmogelijkheden in de verschillende ziekenhuizen, het aantal dagen per week dat een behandeling mogelijk is en eventueel geregistreerde resultaten van behandelingen. Ook dient bij verwijzing naar de tweede lijn zo veel mogelijk rekening gehouden te worden met de per ziekenhuis uiteenlopende behandelgrenzen ten aanzien van leeftijd en BMI (voor informatie zie [www.freya.nl](http://www.freya.nl)). Bij voorkeur vindt verwijzing plaats naar een ziekenhuis waar alle standaard behandelopties (ovulatie-inductie, IUI, IVF/ICSI), al dan niet via een samenwerkingsverband met een derdelijns ziekenhuis, aangeboden kunnen worden.

Om subfertiele paren op het juiste moment naar de juiste zorgverleners te verwijzen en hierdoor hun kansen op zwangerschap te vergroten worden de volgende aanbevelingen gedaan:

Aanbevelingen	Evidence
De huisarts verwijst een paar met kinderwens direct naar de gynaecoloog indien zij eerder een kind na geassisteerde voortplanting hebben gekregen.	D
De huisarts verwijst een paar met kinderwens direct naar de gynaecoloog indien er aanwijzingen zijn voor tubapathologie: <ul style="list-style-type: none"><li>• positieve chlamydia antistoftiter en/of</li><li>• medische voorgeschiedenis met (herhaalde) infecties of operaties in de onderbuik<sup>78;83</sup>.</li></ul>	C
De huisarts verwijst een paar met kinderwens direct naar de gynaecoloog indien er aanwijzingen zijn voor endometriose <sup>84</sup> .	C
De huisarts verwijst een paar met kinderwens direct naar de gynaecoloog indien er sprake is van ovulatiestoornissen <sup>85</sup> : <ul style="list-style-type: none"><li>• amenorrhoe van tenminste 6 maanden,</li><li>• oligomenorrhoe (cyclus &gt; 35 dagen) of</li><li>• een niet bifasische basaal temperatuur curve.</li></ul>	C
De huisarts verwijst een paar met kinderwens direct naar de gynaecoloog indien er bij herhaling in totaal minder dan 3 miljoen motiele spermatozoa in het ejaculaat aanwezig zijn (VCM < 3 miljoen) <sup>86</sup> .	C
De huisarts verwijst een paar met kinderwens en een azoöspermie naar een gynaecoloog <sup>86</sup> .	C
De huisarts verwijst het subfertiele paar met seksuologische problematiek naar een gynaecoloog en maakt in de verwijsbrief melding van de seksuologische problemen.	D

Aanbevelingen	Evidence
De huisarts verwijst in het kader van subfertiliteit mensen, die werken in arbeidsomstandigheden die (mogelijk) de vruchtbaarheid negatief beïnvloeden naar de bedrijfsarts of maakt hiervan melding in de verwijsbrief aan de gynaecoloog.	D
De huisarts verwijst het subfertiele paar met psychologische problematiek naar een maatschappelijk werkende of psycholoog of maakt hiervan melding in de verwijsbrief aan de gynaecoloog.	D
De huisarts verwijst het subfertiele paar zonder afwijkende bevindingen in de anamnese of het oriënterend fertiliteitsonderzoek, maar met een spontane kans op zwangerschap onder de 30 % op basis van een prognostisch model ( <a href="http://www.freya.nl/probability.php">http://www.freya.nl/probability.php</a> ) naar een gynaecoloog <sup>82</sup> . *aanbeveling gebaseerd op onderzoek in de tweede lijn na uitgebreidere diagnostiek; onderzoek in de eerste lijn is niet voorhanden	A*
De huisarts bespreekt met het subfertiele paar zonder afwijkende bevindingen in de anamnese of het oriënterend fertiliteitsonderzoek, maar met een spontane kans op zwangerschap tussen de 30 en 40% op basis van een prognostisch model ( <a href="http://www.freya.nl/probability.php">http://www.freya.nl/probability.php</a> ) de mogelijkheden van wel of geen verwijzing naar een gynaecoloog.	D

### Voorlichting

Bij subfertiliteit en een oriënterend fertiliteitsonderzoek zonder afwijkingen is het belangrijk dat de huisarts het paar voorlicht over: de fysiologie van de vruchtbare periode en de gewenste coïtusfrequentie. Hierdoor wordt voor de meeste vrouwen het gebruik van zelftesten (o.a. LH-testen) om de ovulatie en daarmee de coïtus te timen overbodig en afgeraden. Om de kansen op zwangerschap te vergroten wordt het volgende aanbevolen:

Aanbevelingen	Evidence
De huisarts geeft het subfertiele paar met normale bevindingen in de diagnostische fase voorlichting over de meest vruchtbare periode aan de hand van de volgende punten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• de eisprong vindt plaats ongeveer 14 dagen voor de eerste dag van de volgende te verwachten menstruatie</li> <li>• bij een regulaire cyclus van 28 dagen is dat ongeveer op dag 14 na de eerste dag van de voorafgaande menstruatie</li> <li>• vrijwel alle zwangerschappen ontstaan door een coïtus op dag 8-14 van de normale cyclus (de 6 dagen voorafgaand aan de eisprong)<sup>87;88</sup></li> <li>• een coïtusfrequentie van 2-3 keer per week in deze periode is voldoende voor een goede zwangerschapskans<sup>89-92</sup></li> <li>• de consistentie en helderheid van het cervixslijm geven een goede indicatie voor de vruchtbare periode: normaal pre-ovulatoir cervixslijm is kristalhelder en heeft een hoge rekbaarheid (<math>\geq 10</math> cm)<sup>89;93</sup>.</li> </ul>	C

Bij verwijzing naar de gynaecoloog is het van belang dat de huisarts het paar goed voorlicht over het te verwachten traject (o.a. verschillende soorten behandelingen, belasting van een dergelijke behandeling en de tijdsduur). Ook alternatieve mogelijkheden om een kindwens in vervulling te laten gaan zoals adoptie kunnen in deze fase worden aangestipt (zie onder Patiëntenvereniging).

Om patiënten goed voor te bereiden op het traject in de tweede lijn of eventuele alternatieven hiervoor te bieden wordt het volgende aanbevolen:

Aanbevelingen	Evidence
De huisarts licht een subfertiel paar bij verwijzing naar de gynaecoloog voor over wat een dergelijk traject in de tweede/derde lijn voor hen zou kunnen gaan betekenen qua tijdsinvestering, fysieke of emotionele belasting en werkverzuim <sup>65;66;94</sup> .	C
De huisarts wijst bij verwijzing van het subfertiele paar naar de gynaecoloog op de mogelijkheid van adoptie <sup>51;67</sup> .	C

### **Afstemming van de huisarts met de tweede/derde lijn**

De huisarts laat een verwijzing van een subfertiel paar vergezeld gaan van een verwijsbrief met een gedetailleerd verslag van de bevindingen tijdens anamnese, lichamelijk onderzoek en de uitslagen van het oriënterend fertiliteitsonderzoek om optimale afstemming te verkrijgen. Om een goede afstemming te krijgen van de eerste met de tweede/derde lijn wordt het volgende aanbevolen:

Aanbeveling	Evidence
De huisarts doet een verwijzing vergezeld gaan van een verwijsbrief met in ieder geval informatie over: <ul style="list-style-type: none"> <li>• duur kinderwens</li> <li>• afwijkingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek</li> <li>• uitslag semenanalyse</li> <li>• chlamydia antistoftiter</li> <li>• medicatiegebruik</li> <li>• inschatting psychische belastbaarheid van het paar.</li> </ul>	D

### **Begeleidende rol van de huisarts na verwijzing**

De huisarts kan een belangrijke plaats innemen in de begeleiding van het subfertiele paar tijdens en na het subfertiliteitstraject. Dit kan zowel een signalerende als counselende functie zijn. De huisarts dient zijn begeleiding zelf aan het paar aan te bieden. Voor een optimale begeleiding van een paar is het gewenst dat beide partners bij eenzelfde huisarts ingeschreven staan.

Aanbevelingen	Evidence
De huisarts biedt subfertiele paren de mogelijkheid aan om hun ervaringen en verwachtingen regelmatig te bespreken, ook tijdens hun traject bij de gynaecoloog en/of uroloog.	D
De huisarts signaleert psychologische problematiek tijdens het gehele subfertiliteitstraject en verwijst zo nodig naar een maatschappelijk werkende of psycholoog of meldt dit aan de gynaecoloog.	D
Patiënten willen dat er een goede communicatie tussen de gynaecoloog en de huisarts is, zodat de huisarts weet wat er speelt.	P
Patiënten willen dat de huisarts let op niet-medische aspecten, zoals stress, angst, relatieproblemen en seksualiteit.	P

# Gynaecoloog

## Algemeen

In het hoofdstuk van de gynaecoloog wordt de subfertiliteitszorg in de tweede en derde lijns gynaecologiepraktijk beschreven. Dit betekent dan ook dat de hieronder volgende aanbevelingen zowel betrekking hebben op de gynaecoloog, de gynaecoloog in opleiding, de fertiliteitsarts als op de nurse practitioner voortplantingsgeneeskunde, hierna alleen aan te duiden als gynaecoloog.

De gynaecoloog borduurt voort op de gegevens vermeld in de verwijfsbrief van de huisarts. Het streven hierbij is om de belasting voor het paar zo minimaal mogelijk te laten zijn. Hiertoe worden de volgende aanbevelingen gedaan:

Aanbevelingen	Evidence
Subfertiliteit is een aandoening van het paar, daarom betreft de gynaecoloog beide partners in het zorgtraject <sup>48;50;95</sup> .	C
De gynaecoloog informeert het subfertiele paar over de patiëntenvereniging 'Freya' <sup>48;51</sup> .	C
Patiënten willen na verwijzing door hun huisarts binnen 1 maand een eerste afspraak bij de gynaecoloog hebben.	P
Patiënten willen gescheiden wachtkamers voor zwangeren en voor patiënten die met een fertiliteitsbehandeling bezig zijn.	P
Patiënten willen op meerdere tijden een afspraak kunnen maken, ook in de avond.	P
Patiënten willen dat de gynaecoloog over empathisch vermogen beschikt en niet alleen het technische of financiële gedeelte beoordeelt.	P

Binnen de subfertiliteitszorg worden de taken van de gynaecoloog als volgt omschreven:

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog dient: <ul style="list-style-type: none"><li>• het oriënterend fertiliteitsonderzoek af te ronden, dan wel uit te voeren</li><li>• voorlichting te geven over mogelijke oorzaken van subfertiliteit</li><li>• bij urologische problematiek (azoöspermie, anatomische afwijking, seksuele disfunctie) een uroloog te consulteren</li><li>• voorlichting te geven over behandelopties</li><li>• het paar in overleg te behandelen, indien dit de kans op zwangerschap vergroot.</li></ul>	D
De gynaecoloog biedt een subfertil paar zowel voor, als tijdens en na fertiliteitsbehandeling emotionele en psychosociale ondersteuning aan <sup>47-51</sup> .	C

## Anamnese

Net als bij de huisarts dient de anamnese van de gynaecoloog tweeledig te zijn. Enerzijds zal ze gericht zijn op het vinden van mogelijke oorzaken voor de subfertiliteit. Anderzijds dient in deze fase ook een inschatting gemaakt te worden van: de psychische draagkracht van dit subfertiele paar, de medische zinvolheid van een eventuele behandeling en de aanwezigheid van relevante risicofactoren voor een toekomstig kind.

Algemene richtlijnen voor het handelen in situaties met relevante risicofactoren voor een toekomstig kind zijn echter niet te geven. Geadviseerd wordt een verzoek voor een fertiliteitsbehandeling in een dergelijke situatie voor te leggen aan een lokale ethische commissie. Een procedurebeschrijving voor de werkwijze van zulke commissies is momenteel in voorbereiding (modelprotocol morele contra-

indicaties bij vruchtbaarheidsbehandelingen; [www.nvog.nl](http://www.nvog.nl)). Hierbij kunnen bepaalde groepen hulpvragers op grond van onvoldoende ouderschapscompetenties niet categorisch worden uitgesloten, maar dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt van de aanwezige risicofactoren (draaglast) en beschermende factoren (draagkracht) bij de wensouders (zie bijlage C).

(Zie voor details NVOG richtlijn oriënterend fertiliteitsonderzoek en binnen deze netwerkrichtlijn onder Huisarts)

Om de anamnese zo veel mogelijk te laten bijdragen aan het in kaart brengen van mogelijke oorzaken en de geschiktheid van dit paar op dit moment voor eventueel verder onderzoek of behandeling zijn onderstaande aanbevelingen opgesteld:

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog informeert bij het subfertiele paar naar seksuele problemen en verwijst zo nodig naar een seksuoloog <sup>55;96</sup> .	C
De gynaecoloog inventariseert bij het subfertiele paar het gebruik van geneesmiddelen die de vruchtbaarheid negatief kunnen beïnvloeden en heroverweegt zo nodig de blootstelling hieraan <sup>35-40</sup> .	C
De gynaecoloog inventariseert bij het subfertiele paar blootstelling aan belastende factoren in het werk (psychische belasting, onregelmatige diensten, chemische stoffen, metalen, lassen, biologische agentia en fysieke factoren) en verwijst zo nodig naar de bedrijfsarts <sup>56-63</sup> .	B
De gynaecoloog inventariseert bij het subfertiele paar psychologische problematiek (aan de hand van een risico-inventarisatielijst; bijlage B), en verwijst zo nodig naar een psycholoog of maatschappelijk werkende <sup>65;66</sup> .	C
De gynaecoloog informeert bij het subfertiele paar via een familie anamnese naar erfelijke ziekten, chromosoomafwijkingen of andere familiale aandoeningen en verwijst zo nodig naar de klinisch geneticus.	D
De gynaecoloog inventariseert bij het subfertiele paar bij voorkeur aan de hand van een checklist (bijlage C) relevante risicofactoren voor een toekomstig kind en bespreekt dit zo nodig in een ethische commissie <sup>69-74</sup> .	C

Voor al deze verwijzingen geldt dat de gynaecoloog bepaalt of de verwijzing en uitwerking ervan vooraf dienen te gaan aan een eventuele behandeling of aanvullend onderzoek of dat beide parallel kunnen lopen een zogenaamd tweesparen beleid.

### Lichamelijk onderzoek

Na afronding van de anamnese zal de gynaecoloog de vrouw lichamelijk onderzoeken (o.a. gewicht en lengte, echoscopisch en gynaecologisch onderzoek).

Bij de man vindt alleen lichamelijk onderzoek plaats indien er sprake is van een afwijkende semenanalyse (zie voor criteria onder Semendiagnostiek).

(Zie voor details de NVOG richtlijn Oriënterend fertiliteitsonderzoek en de NVOG-NVU richtlijn Mannelijke subfertiliteit).

Aanbeveling	Evidence
De gynaecoloog voert alleen een lichamelijk onderzoek uit bij de man wanneer er sprake is van een afwijkende semenanalyse <sup>75</sup> .	C

### **Aanvullend fertiliteitsonderzoek**

Na het afnemen van een anamnese en het uitvoeren van een lichamelijk onderzoek zal de gynaecoloog doorgaans het reeds door de huisarts ingezette fertiliteitsonderzoek uitbreiden. Deze aanvullende diagnostiek is gericht op: bevestiging van een ovulatoire menstruele cyclus (bijvoorbeeld echoscopische cyclusanalyse of midluteale serum progesteronbepaling), de doorgankelijkheid van de tubae (bijvoorbeeld hysterosalpingografie of laparoscopie) en eventueel nadere analyse van het semen.

Ovariële reserve testen worden in het fertiliteitsonderzoek 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. Alle ovariële reservetesten hebben ten aanzien van de voorspelling van een spontane zwangerschap weinig waarde en dienen derhalve voor dit doeleinde niet aangewend te worden<sup>97</sup>. Zie voor de verdere toepassing van ovariële reserve testen onder de paragraaf 'behandelcriteria op basis van leeftijd'.

Het herhalen van reeds door de huisarts verrichte diagnostiek wordt afgeraden.

Zie voor details NVOG richtlijn oriënterend fertiliteitsonderzoek en de betreffende NVOG deelrichtlijnen over anovulatie, tubapathologie, prematuur ovarieel falen, mannelijke subfertiliteit en endometriose. Voor subfertiliteit op basis van een mannelijke factor wordt in deze richtlijn eveneens verwezen naar de paragraaf 'aanvullend onderzoek bij een mannelijke factor' en het hoofdstuk over de uroloog.

Aanbeveling	Evidence
De gynaecoloog herhaalt geen onderzoeken in het kader van het oriënterend fertiliteitsonderzoek die in de eerste lijn reeds zijn verricht, om de belasting voor het paar zo minimaal mogelijk te houden.	D
De gynaecoloog gebruikt geen ovariële reserve testen om de kans op een spontane zwangerschap te voorspellen <sup>97</sup> .	A

Net als in de huisartsenpraktijk wordt het oriënterend fertiliteitsonderzoek bij de gynaecoloog afgerond met een prognosebepaling voor het subfertiele paar (<http://www.freya.nl/probability.php>)<sup>76;77</sup>. Op basis van deze prognose en de bevindingen bij het (uitgebreide) oriënterend fertiliteitsonderzoek stelt de gynaecoloog in samenspraak met het paar een behandelplan op.

### **Aanvullend onderzoek bij een mannelijke subfertiliteit**

Indien er sprake is van subfertiliteit met een azoöspermie dient een paar verwezen te worden naar de uroloog voor aanvullend onderzoek (zie onder Uroloog). De azoöspermie moet echter wel bevestigd zijn door een tweede semenanalyse. Bij voorkeur verwijst de gynaecoloog naar een uroloog verbonden aan een centrum waar IVF/ICSI met chirurgisch verkregen zaad (microchirurgische epididymale sperma aspiratie (MESA), percutane epididymale sperma aspiratie (PESA) of testiculaire sperma extractie (TESE)) kan worden uitgevoerd.

Indien er sprake is van subfertiliteit met een extreme oligoasthenoteratozoöspermie (OAT), gedefinieerd als een VCM voor opwerken van minder dan 1 miljoen, wordt de gynaecoloog aanbevolen om de implicaties van karyotypering en bepaling van (micro)deleties op het Y-chromosoom te bespreken en de bepaling ervan aan te bieden. Een VCM wordt berekend door de volgende formule: volume x concentratie x percentage motiele spermatozoa (=WHO categorie A+B<sup>98</sup> of progressieve motiele spermatozoa<sup>99</sup>)/100.

Karyotypering kan zowel numerieke afwijkingen (o.a. het syndroom van Klinefelter (47,XXY)) als structurele chromosoomafwijkingen (o.a. translocaties) aan het licht brengen (4%)<sup>100;101</sup>. Aangezien dergelijke chromosoomafwijkingen consequenties kunnen hebben voor het nageslacht is dit reden voor raadpleging van een klinisch geneticus.

Ook kunnen afwijkingen in het DNA zoals (micro)deleties op het Y-chromosoom een reden voor een extreme OAT zijn. Deze deleties worden altijd doorgegeven aan het mannelijk nageslacht, de consequenties hiervan op de vruchtbaarheid van de kinderen is weliswaar nog niet goed onderzocht, maar verondersteld mag worden dat de zonen ook subfertiel zullen zijn. De wens van het subfertiële paar om onderzoek te verrichten naar (micro)deleties op het Y-chromosoom speelt een belangrijke rol, maar heeft geen consequenties voor het te bepalen beleid, alhoewel er geen zwangerschappen beschreven zijn bij paren met een AZF a en/of b deletie. Indien geen duidelijke oorzaken die het beeld van een azoöspermie of extreme OAT kunnen verklaren gevonden worden kan de mogelijkheid tot screening op Y-chromosoom deleties besproken worden met het paar.

Aanvullend endocrinologisch onderzoek (FSH, LH en testosteronspiegels) kan duidelijkheid geven of het bij een extreme OAT gaat om een obstructie (normaal FSH/LH ratio, normaal testosteron), een aanmaakstoornis op basis van een hypergonadotroop hypogonadisme (hoog FSH/LH ratio, laag testosteron) of hypogonadotroop hypogonadisme (laag FSH/LH ratio, laag testosteron)<sup>102;103</sup>. Hormonaal onderzoek vindt alleen op indicatie plaats: azoöspermie, gestoorde seksuele response cyclus of bevindingen suggestief voor endocrinopathieën.

Microbiologisch onderzoek van urine en/of semen wordt niet aanbevolen, omdat de klinische betekenis van leucocyten in het ejaculaat nog onduidelijk is en bovendien de effecten van behandeling met antibiotica tegenstrijdig zijn<sup>104</sup>.

Mannen met een extreme OAT gecombineerd met een palpabele testisafwijking en/of een testisvolume minder dan 15 ml en/of een voorgeschiedenis met niet scrotale testis en/of een positieve familie-anamnese voor testiscarcinoom hebben een grotere kans op een testiscarcinoom<sup>105;106</sup>, bij hen dient dan ook zelfonderzoek te worden geadviseerd<sup>107;108</sup>. Het is niet goed onderzocht bij welke afkapwaarden van de semenanalyse de scrotale echografie duidelijke meerwaarde heeft boven het lichamelijk onderzoek. Gezien het verhoogde risico op een testiscarcinoom wordt bij een azoöspermie of een extreme OAT gecombineerd met een of meerdere risicofactoren het verrichten van een scrotale echografie aanbevolen. Wel moet er plaatselijke afspraken zijn tussen de uroloog en gynaecoloog over wie (gynaecoloog, uroloog of beiden) wat (aanvragen en verrichten van de echoscopie) doet in het kader van het echoscopisch onderzoek in geval van risicofactoren voor testiscarcinoom. In geval van onduidelijkheden bij lichamelijk onderzoek dient verwezen te worden naar de uroloog en heeft een echo geen meerwaarde. Vanzelfsprekend dient een man met echografische afwijkingen verwezen te worden naar een uroloog.

Om via het aanvullend onderzoek zo goed mogelijk tot een diagnose en behandelplan te komen wordt het volgende aanbevolen:

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog biedt voorafgaand aan een IVF/ICSI behandeling bij mannen met een extreme OAT een karyotypering ter uitsluiting van chromosoomafwijkingen aan <sup>100;101;109</sup> .	C
De gynaecoloog biedt paren waarvan bij de man sprake is van een extreme OAT DNA-onderzoek aan naar (micro)deleties op het Y-chromosoom <sup>109-111</sup> .	C
De gynaecoloog kan in geval van genetische afwijkingen het paar verwijzen naar de klinisch geneticus voor counselling.	D
De gynaecoloog laat bij mannen zonder urologische klachten geen microbiologisch onderzoek van urine en/of semen verrichten <sup>104</sup> .	C



Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog verricht bij mannen alleen hormaal onderzoek in geval een OAT gepaard gaat met een gestoorde seksuele response cyclus of bevindingen suggestief voor endocrinopathieën.	D
De gynaecoloog laat bij mannen met een extreme OAT met een palpabele testisafwijking, een testisvolume minder dan 10 ml en/of een voorgeschiedenis met niet scrotale testis en/of een positieve familie-anamnese voor testiscarcinoom echoscopisch onderzoek van het scrotum verrichten <sup>106;112-114</sup> .	B
De gynaecoloog spoort mannen met een extreme OAT met een palpabele testisafwijking, een testisvolume minder dan 10 ml en/of een voorgeschiedenis met niet scrotale testis en/of een positieve familie-anamnese voor testiscarcinoom aan tot maandelijks zelfonderzoek <sup>107;108</sup> .	D

(Zie voor details NVOG-NVU richtlijn mannelijke subfertiliteit)

### **Behandelmogelijkheden**

Na afronding van het oriënterend fertiliteitsonderzoek wordt bij een deel van de paren een duidelijke oorzaak voor hun subfertiliteit gevonden. Bij de overige paren spreekt met van een onverklaarde subfertiliteit. In de eerste groep (duidelijke oorzaak) wordt de keuze voor een bepaalde behandeling direct bepaald door de gestelde diagnose. In de paren zonder duidelijke oorzaak wordt het beleid rondom behandeling met name bepaald door de berekende prognose.

De belangrijkste behandelmogelijkheden van paren met subfertiliteit zijn ovulatie-inductie, intra-uteriene inseminatie (IUI), in-vitro fertilisatie (IVF) en intracytoplasmatische sperma-injectie (IVF/ICSI) en tubachirurgie en hersteloperaties bij de mannelijke partner.

Zie voor een schematische weergave van het geadviseerde behandelpad figuur 2.

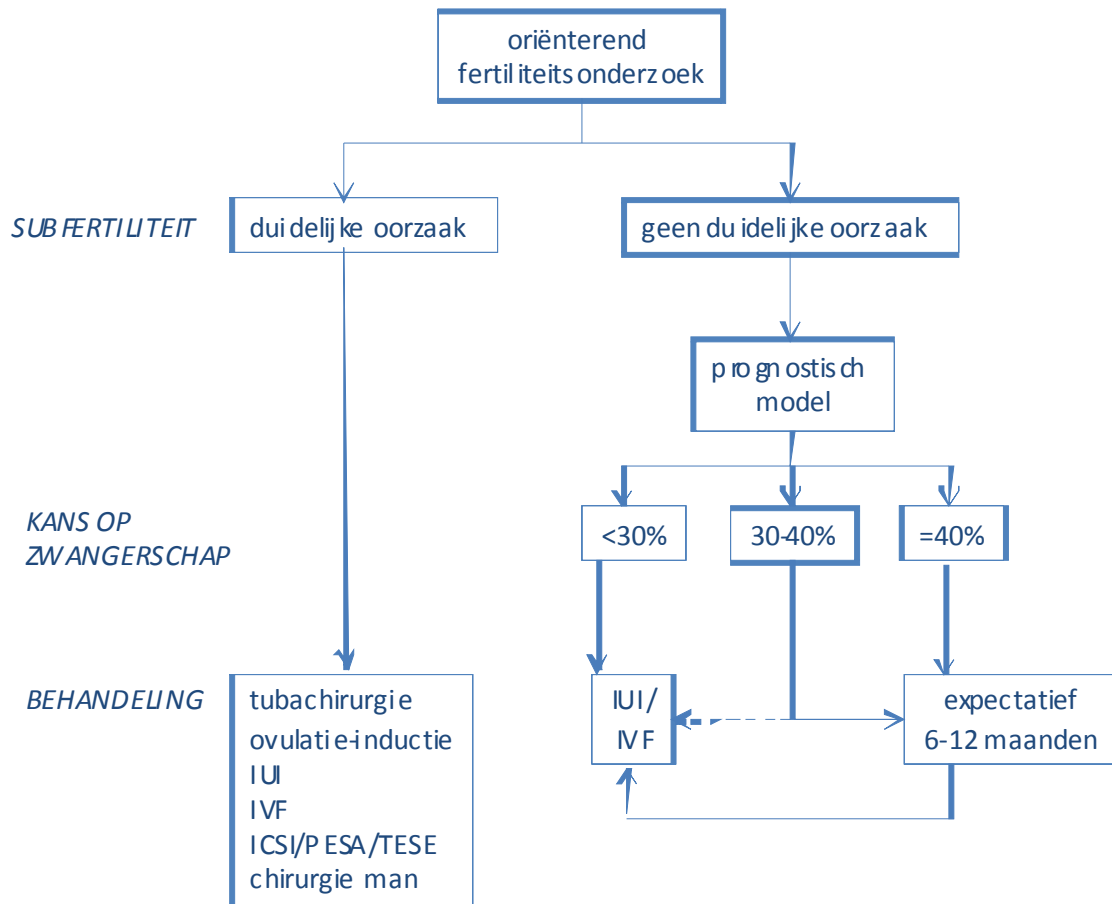
Patiënten doen de volgende aanbevelingen om de zorg rondom fertiliteitsbehandelingen voor hen goed te laten verlopen:

Aanbevelingen	Evidence
Patiënten willen dat behandelingen ook in het weekend plaatsvinden, zowel op zaterdag als zondag.	P
Patiënten willen dat alle leden van het behandelend team op één lijn zitten qua behandeling.	P

Zie voor details over de behandeling van de duidelijke oorzaken de betreffende NVOG deelrichtlijnen over anovulatie, tubopathologie, prematuur ovarieel falen, endometriose en de NVOG-NVU richtlijn mannelijke subfertiliteit. Hieronder volgt een kleine selectie van de aanbevelingen t.a.v. de behandelindicaties gegroepeerd per diagnose.

Voor details rondom de behandeling van onverklaarde subfertiliteit kan gebruik gemaakt worden van de NVOG richtlijn onverklaarde subfertiliteit.





Figuur 2 Schematisch overzicht van de verschillende behandeltrajecten bij onverklaarde subfertiliteit.

### Behandeling van paren met anovulatie

Anovulatie uit zich in oligomenorrhoe (cycluslengte meer dan 35 dagen) of amenorrhoe (uitblijven van menses langer dan 6 maanden). Volgens de criteria vastgesteld door de WHO zijn deze patiënten onder te verdelen in drie categorieën (tabel 3).

Tabel 3 Overzicht WHO classificatie oligo- en amenorrhoe

Onderzoek	WHO-1	WHO-2	WHO-3
Mogelijke bevindingen anamnese of lichamelijk onderzoek	Stress, ernstig gewichtsverlies, overmatige fysieke inspanning	Overgewicht, hirsutisme, polycysteuze ovaria	Prematuur ovarieel falen (POF) in familie, ovariële schade (chemotherapie, bestraling, operatie)
Locatie stoornis	Centraal (hypothalamus, hypofyse)	Disbalans hypofyse-ovarium-as	Ovarium
Endocrinologisch	Hypogonadotroop hypogonadisme (laag FSH, laag oestrogeen)	Normogonadotroop normogonadisme (normaal FSH, normaal oestrogeen)	Hypergonadotroop hypogonadisme (hoog FSH, laag oestrogeen)
Prevalentie	10%	85%	5%

In de meeste gevallen is er sprake van WHO categorie 2, normogonadotroop normogonadisme waaronder ook het polycysteus ovarieel (PCO) syndroom hoort. Het doel van een behandeling bij deze paren is het bewerkstelligen van *mono-ovulatie* en een succesvolle eenlingzwangerschap op de minst belastende en meest kosteneffectieve wijze.

Om anovulatie zo min mogelijk belastend en zo kosteneffectief mogelijk te behandelen, worden de volgende aanbevelingen gedaan:

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog biedt paren waarbij sprake is van anovulatie of oligomenorrhoe WHO categorie 2 ovulatie-inductie m.b.v. anti-oestrogenen aan als behandeling van eerste keus <sup>115</sup> .	A
De gynaecoloog heeft bij voorkeur dagelijks de mogelijkheid een ovulatie-inductiecyclus te monitoren ter controle van de effectiviteit en ter reductie van de kans op complicaties.	D

### **Behandeling van paren met tubapathologie**

Bij tubapathologie wordt onderscheid gemaakt tussen:

- minimale/milde pathologie (vliezige adhaesies, milde occlusie proximaal of distaal) en
- ernstige pathologie (status na tuberculeuze salpingitis of de combinatie van proximale en distale tubapathologie).

In deze netwerkrichtlijn wordt uitgegaan van dubbelzijdige tubapathologie. Welke behandeling hierbij wordt toegepast wordt enerzijds beïnvloed door de ernst van de tubapathologie, maar kan ook beïnvloed worden door de leeftijd van het paar, de ovariële reserve en de aanwezigheid van meerdere diagnoses en de voorkeur van het paar. Het is goed het paar te betrekken in de uiteindelijke keuze<sup>116</sup>. Het voordeel van tubachirurgie kan het herstel van langdurige fertiliteit zijn met het ontstaan van mogelijk meerdere zwangerschappen.

In zijn algemeenheid worden de volgende aanbevelingen gedaan om de kans op zwangerschap bij tubapathologie te vergroten:

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog biedt subfertiele paren met ernstige tubapathologie geen tubachirurgie maar IVF als behandeling van eerste keus aan <sup>80;117-120</sup> .	C
De gynaecoloog komt in geval van milde tubapathologie samen met het paar tot een keuze voor behandeling; tubachirurgie of een IVF-behandeling <sup>80;118-123</sup> .	C
De gynaecoloog biedt paren met tubapathologie en bilateraal echoscopisch zichtbare hydrosalpingen voorafgaand aan een IVF-behandeling een behandeling aan de hydrosalpingen aan d.m.v. tubectomie of proximale tuba occlusie <sup>124;125</sup> .	A

### **Behandeling van paren met endometriose**

Histologie na laparoscopie is de gouden standaard om endometriose te kunnen diagnosticeren. Tijdens de laparoscopie kan aan de hand van de ASRM classificatie een onderscheid worden gemaakt tussen:

- minimale/milde (ASRM graad I en II; oppervlakkig en weinig adhaesies) en
- matige/ernstige endometriose (graad III en IV; uitgebreide adhaesievorming, tubapathologie en diepe infiltraties van de endometriosehaarden).

Wanneer chirurgische behandeling overwogen wordt, zal dit moeten worden afgewogen tegen de risico's van anesthesie, chirurgische complicaties en het verlies van ovariumweefsel. Dit laatste kan namelijk gevolgen hebben voor toekomstige behandelmogelijkheden<sup>126;127</sup>.

De volgende aanbevelingen worden gedaan om de kans op zwangerschap bij endometriose te vergroten:

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog adviseert patiënten met minimale/milde endometriose (ASRM graad I en II) ablatio (met of zonder adhaesiolysis) van de endometriosehaarden <sup>128</sup> .	A
De gynaecoloog biedt een subfertiële patiënte met minimale/milde endometriose geen hormoonbehandeling aan om de fertiliteit te bevorderen <sup>129;130</sup> .	A
De gynaecoloog overweegt bij vrouwen met ovariële endometriomen groter dan 4 cm behandeling hiervan <sup>131-133</sup> .	C
Als de gynaecoloog kiest voor behandeling van een endometrioom groter dan 4 cm dan gebeurt dit d.m.v. een cystectomie <sup>133;134</sup> .	A
De gynaecoloog biedt paren met matige/ernstige endometriose, eventueel na een chirurgische behandeling, een IVF behandeling aan <sup>132;135;136</sup> .	B

### **Behandeling van paren met prematuur ovarieel falen**

Prematuur ovarieel falen (POF) is de uitval van de ovariële functie voor het 40e levensjaar, gekenmerkt door een hypergonadotroop hypogonadisme (serum-FSH > 40 IU/l en serum-estradiol < 100 pmol/l). Na het stellen van deze diagnose zijn de kansen op een zwangerschap heel laag<sup>137</sup>.

De enige behandeling die een reële kans op zwangerschap biedt, is eiceldonatie. In Nederland is het niet mogelijk gebruik te maken van anonieme donoren, dus het paar moet zelf een donor vinden.

Aanbeveling	Evidence
De gynaecoloog bespreekt met het subfertiële paar met prematuur ovarieel falen eiceldonatie als enige mogelijke behandeling om de kans op zwangerschap te vergroten <sup>137-139</sup> .	C

### **Behandeling van paren met mannelijke subfertiliteit**

De behandeling van subfertiliteit met een mannelijke factor zal enerzijds gebeuren op basis van de ernst van de mannelijke factor en anderzijds op basis van de onderliggende oorzaak.

Mannelijke subfertiliteit laat zich d.m.v. de uitslag van semenanalyses in 4 categorieën indelen:

- 1) azoöspermie = volledige afwezigheid van zaadcellen in het ejaculaat
- 2) extreme oligoasthenoteratozoöspermie (OAT) = VCM voor opwerken < 1 miljoen
- 3) matige oligoasthenoteratozoöspermie = VCM voor opwerken 1-3 miljoen
- 4) milde oligoasthenoteratozoöspermie = VCM voor opwerken 3-10 miljoen.

Is de VCM voor opwerken > 10 miljoen zie dan de paragraaf over onverklaarde subfertiliteit.

#### **Ad 1**

Voor de behandeling van een azoöspermie is het belangrijk of deze berust op een aanmaakstoornis (non-obstructief) of het gevolg is van een obstructie. Na bevestiging van de azoöspermie in een tweede semenanalyse worden paren met een azoöspermie dan ook voor verdere diagnostiek verwezen naar de uroloog (zie voor details onder Uroloog).

#### **Ad 2**

Bij een extreme OAT met nog wel progressief bewegende spermatozoa is er een indicatie voor IVF/ICSI. Een extreme OAT op basis van een hypogonadotroop hypogonadisme is ook medicamenteus te behandelen m.b.v. FSH met LH (Menopur®) 75IE 3-4x per week om de dag s.c. afgewisseld met hCG

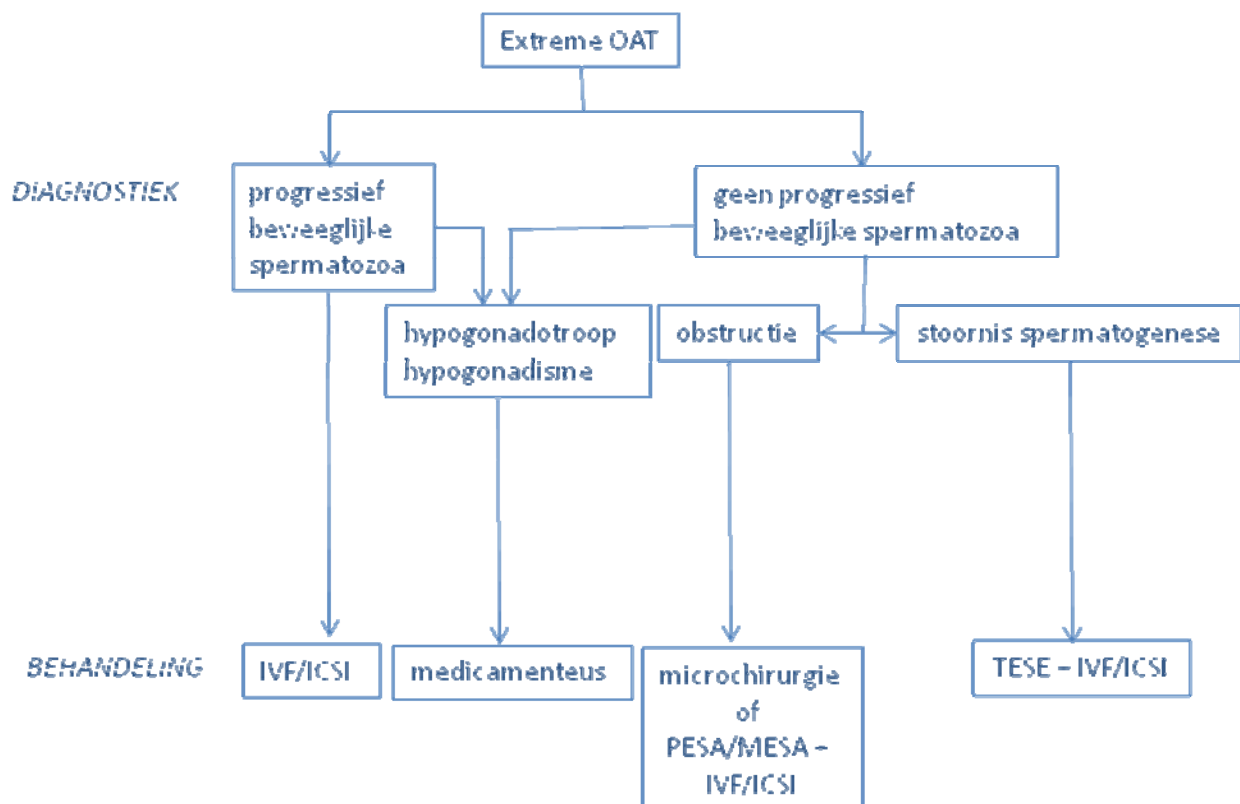
1500 IE 3x per week s.c. om de dag. Pas na 3-4 maanden kan verbetering worden verwacht. De prognose t.a.v. een zwangerschap is afhankelijk van het effect<sup>140;141</sup>.

Voor paren met een extreme OAT zonder progressief bewegende spermatozoa en berustend op een stoornis in de spermatogenese (hypergonadotroop hypogonadisme) kan gekeken worden of er met testiculaire sperma extractie (TESE) spermacellen gevonden kunnen worden voor een IVF/ICSI-behandeling.

De volgende aanbevelingen worden gedaan om de kans op zwangerschap bij subfertiliteit op basis van een extreme OAT te vergroten:

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog biedt paren met een extreme OAT (< 1 miljoen voor opwerken) en aanwezigheid van progressief bewegende spermatozoa een behandeling met IVF/ICSI aan <sup>142-145</sup> .	B
De gynaecoloog bespreekt, afhankelijk van de geschatte kans op succes, met paren met een extreme OAT op basis van een obstructie en zonder progressief bewegende spermatozoa de mogelijkheid van een (micro)chirurgische hersteloperatie door de uroloog <sup>146-149</sup> .	B
De gynaecoloog behandelt samen met de uroloog paren met een extreme OAT zonder progressief bewegende spermatozoa op basis van een obstructie en waarbij geen (micro)chirurgische hersteloperatie gewenst of mogelijk is met IVF/ICSI met chirurgisch verkregen zaad (PESA/MESA) <sup>150-152</sup> .	C
De gynaecoloog behandelt samen met de uroloog paren met een extreme OAT zonder progressief bewegende spermatozoa op basis van een stoornis in de spermatogenese, maar waar bij TESE wel zaadcellen worden verkregen met IVF/ICSI <sup>150;151;153;154</sup> .	C

Zie voor een schematische weergave van het geadviseerde behandelpad figuur 3.



Figuur 3 Schematisch overzicht van de verschillende behandeltrajecten bij een extreme OAT.

### Ad 3

Indien er voor opwerken tussen de 1 en 3 miljoen zaadcellen beschikbaar zijn, is de literatuur niet eenduidig over de eerste keus behandeling. De gynaecoloog weegt met het paar de voor en nadelen van de beschikbare behandelingen, een IVF/ICSI-behandeling en een IUI behandeling in de natuurlijke cyclus, met elkaar af om uiteindelijk samen tot een keuze te komen. In dit afwegingsproces kan dan rekening worden gehouden met de lokale behandel mogelijkheden en behandelresultaten als ook de leeftijd van de vrouw.

Aanbeveling	Evidence
De gynaecoloog overweegt een IUI-behandeling bij paren waarbij sprake is van een matige OAT (VCM 1-3 miljoen voor opwerken) en na opwerken een VCM > 1 miljoen (o.a. op basis van de leeftijd van de vrouw) alvorens een IVF/ICSI-behandeling aan te bieden.	D
De gynaecoloog verricht een IUI-behandeling bij paren waarbij sprake is van een matige OAT (VCM 1-3 miljoen voor opwerken) en na opwerken een VCM > 1 miljoen in de natuurlijke cyclus <sup>155;156</sup> .	B

Hoewel bij mannen met een azoöspermie of OAT frequenter dan bij mannen met normaal sperma sprake is van een (subklinische) varicocele, is de chirurgische behandeling daarvan controversieel. (Zie voor details onder Uroloog)

### Ad 4)

In geval van een milde oligoasthenoteratozoospermie (VCM voor opwerken 3-10 miljoen) dient bij paren behandeling afgewogen te worden tegen hun kans op spontane zwangerschap in de eerst volgende 12 maanden aan de hand van een prognostisch model <http://www.freya.nl/probability.php><sup>76;77</sup>.

Bij een spontane kans op zwangerschap van meer dan 30 procent is er geen indicatie voor onmiddellijke inzet van geassisteerde voortplantingstechnieken en wordt geadviseerd nog tenminste 6 maanden een afwachtende houding aan te nemen en dus niet te gaan behandelen. Bij een spontane kans op zwangerschap van minder dan 30 procent is er direct een indicatie voor intra-uteriene inseminatie in de natuurlijke cyclus.

Om bij paren met milde OAT de kans op zwangerschap te vergroten, maar de belasting te minimaliseren worden de volgende aanbevelingen gedaan:

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog gebruikt bij paren met een milde OAT (= VCM 3-10 miljoen) een prognostisch model ( <a href="http://www.freya.nl/probability.php">http://www.freya.nl/probability.php</a> ) om paren met een lage kans te onderscheiden van paren met een hoge kans op een spontane zwangerschap in de eerst volgende 12 maanden <sup>76;77</sup> .	A
De gynaecoloog volgt bij paren met een milde OAT (= VCM 3-10 miljoen) en een spontane zwangerschapskans groter dan 30% een expectatief beleid voor de duur van ten minste 6 maanden <sup>82</sup> .	A
De gynaecoloog behandelt paren met een milde OAT (= VCM 3-10 miljoen) en een spontane zwangerschapskans kleiner dan 30% d.m.v. IUI in de natuurlijke cyclus <sup>155;156</sup> .	B

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog behandelt paren met een milde OAT (= VCM 3-10 miljoen) en een spontane zwangerschapskans kleiner dan 30% met minimaal 3 en maximaal 9 behandelcycli IUI in de natuurlijke cyclus <sup>157;158</sup> .	C
De gynaecoloog biedt paren met een milde OAT (= VCM 3-10 miljoen) en een zwangerschapskans kleiner dan 30 % pas na tenminste 3 behandelcycli IUI in de natuurlijke cyclus een IVF behandeling aan.	D

### **Behandeling van paren met onverklaarde subfertiliteit**

Onder onverklaarde subfertiliteit verstaan we paren met een subfertiliteit waar bij het oriënterend fertiliteitsonderzoek geen enkele verklaring wordt gevonden voor het uitblijven van een zwangerschap bij het paar of waar bij lichte afwijkingen zijn gevonden, maar waarvan de betekenis niet zodanig groot is dat deze een spontane zwangerschap in de weg staan (8-28%)<sup>55;96;159</sup>. In het laatste geval kan het gaan om bijvoorbeeld éézijdige tubapathologie, een cervixfactor (negatieve postcoïtum test ondanks normaal semen), milde OAT en een volgens de ASRM criteria graad I of II endometriose<sup>160</sup>.

Zonder duidelijke causale oorzaak van de subfertiliteit dient bij paren behandeling afgewogen te worden tegen hun kans op spontane zwangerschap in de eerst volgende 12 maanden (figuur 2). Dit gebeurt met behulp van een prognostisch model, waarin de factoren: leeftijd van de vrouw, duur van de kinderwens, eerdere zwangerschappen, percentage motiele spermatozoa (WHO categorie A+B<sup>98</sup>/progressieve motiele spermatozoa<sup>99</sup>), post-coïtum test en de verwijfsstatus zijn opgenomen (<http://www.freya.nl/probability.php>)<sup>76;77</sup>.

Bij een spontane kans op zwangerschap van meer dan 30 procent is er geen indicatie voor onmiddellijke inzet van geassisteerde voortplantingstechnieken en wordt geadviseerd nog tenminste 6 maanden een afwachtende houding aan te nemen en dus niet te gaan behandelen. Mocht na deze expectatieve periode (6-12 maanden) nog geen zwangerschap tot stand zijn gekomen, komt een paar alsnog voor behandeling in aanmerking.

Bij een spontane kans op zwangerschap van minder dan 30 procent is er direct een indicatie voor gebruik van geassisteerde voortplantingstechnieken.

Om bij paren met onverklaarde subfertiliteit de kans op zwangerschap of levend geborene te vergroten, maar de belasting te minimaliseren worden de volgende aanbevelingen gedaan:

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog gebruikt bij paren met een onverklaarde subfertiliteit een prognostisch model ( <a href="http://www.freya.nl/probability.php">http://www.freya.nl/probability.php</a> ) om paren met een lage kans te onderscheiden van paren met een hoge kans op een spontane zwangerschap in de eerst volgende 12 maanden <sup>76;77</sup> .	A
De gynaecoloog volgt bij paren met een onverklaarde subfertiliteit en een spontane zwangerschapskans groter dan 30% een expectatief beleid voor de duur van ten minste 6 maanden <sup>82</sup> .	A
De gynaecoloog kan bij paren met een onverklaarde subfertiliteit en een initiële spontane zwangerschapskans groter dan 30% en na een expectatief beleid van ten minste 6 maanden dit expectatieve beleid verlengen op geleide van deze prognose.	D
De gynaecoloog behandelt paren met een onverklaarde subfertiliteit en een spontane zwangerschapskans kleiner dan 30% d.m.v. IUI met milde ovariële hyperstimulatie <sup>161;162</sup> .	A

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog behandelt paren met een onverklaarde subfertiliteit en een spontane zwangerschapskans kleiner dan 30% niet met clomifeencitraat in combinatie met coïtus daar het de kans op zwangerschap niet verhoogt <sup>163</sup> .	A
De gynaecoloog behandelt in overleg paren met een onverklaarde subfertiliteit en een spontane zwangerschapskans kleiner dan 30% met minimaal 3 en maximaal 9 behandelcycli IUI met milde ovariële hyperstimulatie <sup>157;158</sup> .	C
De gynaecoloog biedt paren met een onverklaarde subfertiliteit en een zwangerschapskans kleiner dan 30% pas na tenminste 3 en na maximaal 9 behandelcycli IUI met milde ovariële hyperstimulatie een IVF behandeling aan <sup>96;164</sup> .	A
De gynaecoloog bespreekt met paren met een onverklaarde subfertiliteit voorafgaand aan een IUI behandeling met milde ovariële hyperstimulatie de verhoogde kans op een meerlingzwangerschap.	D
De gynaecoloog biedt paren met een onverklaarde subfertiliteit en een vrouw 38 jaar of ouder direct IVF aan in plaats van intra-uteriene inseminatie.	D

Intra-uteriene inseminatie is dus in de meeste gevallen de behandeling van eerste keus. Hoeveel behandelcycli er aangeboden worden is kan mede afhankelijk zijn van de lokale behandelresultaten. De kans op zwangerschap neemt geleidelijk af met het toenemen van het aantal voorafgaande cycli.

### ***Intra-uteriene inseminatie (IUI)***

IUI is een behandeling waarbij rondom de geplande eisprong vooraf bewerkt zaad in de baarmoeder wordt ingebracht. Het betreft hier meestal zaad van de eigen partner (homologe inseminatie). De behandeling kan plaatsvinden in de spontane cyclus of gecombineerd worden met milde ovariële hyperstimulatie. Indicaties voor een IUI behandeling kunnen zijn: een matige OAT (VCM voor opwerken tussen 1-3 miljoen) en een onverklaarde subfertiliteit met een prognose op een spontane zwangerschap < 30%.

Om bij paren de kans op zwangerschap d.m.v. IUI te vergroten, maar de belasting te minimaliseren wordt de volgende aanbeveling gedaan:

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog controleert voorafgaand aan een IUI behandeling of er na opwerking tenminste 0,8-5 miljoen motiele zaadcellen (VCM > 0,8-5 miljoen) beschikbaar zijn voor inseminatie <sup>165</sup> .	A

### ***In vitro fertilisatie (IVF) en intracytoplasmatische sperma injectie (IVF/ICSI)***

Een IVF behandeling oftewel reageerbuisbevruchting bestaat uit de volgende fasen: stimulatie van de ovaria, punctie van de rijpe oöcyten, fertilisatie van de oöcyten in het laboratorium en terugplaatsing van één of twee embryo's. Indicaties voor een IVF behandeling kunnen o.a. zijn: tubopathologie, een vrouwelijke leeftijd van 38 jaar of ouder, en eerdere niet succesvolle IUI-behandelingen.

Een IVF/ICSI behandeling is vergelijkbaar met een IVF behandeling alleen wordt tijdens de fertilisatiefase niet een spontane bevruchting afgewacht, maar een geselecteerde zaadcel in de oöcyt ingebracht. Indicaties voor een IVF/ICSI behandeling kunnen zijn: ernstige OAT (VCM voor opwerken < 1 miljoen) en een eerdere IVF-behandeling zonder fertilisatie.

Tijdens een IVF of IVF/ICSI behandeling ontstaan vaak meerdere embryo's. Wanneer er na terugplaatsing nog embryo's van goede kwaliteit overblijven kunnen die in overleg met het paar

worden ingevroren (cryopreservatie) en in toekomstige cycli terug worden geplaatst. Niet alle embryo's overleven echter de huidige vries- en dooiprocedure.

IVF en IVF/ICSI zijn intensieve behandelingen met een grote betrokkenheid van de paren. Paren willen dan ook graag over alle stappen van de behandeling goed geïnformeerd worden, ook als deze zich buiten hun gezichtsveld (o.a. laboratorium) afspelen. Daarnaast zijn zij goed op de hoogte van alle beschikbare technieken, zoals bijvoorbeeld assisted hatching.

Assisted hatching is het artificieel dunner maken of doorboren van de zona pellucida van het in vitro gecultiveerde embryo met de intentie de innesteling te bevorderen. Tot nu toe leidt het gebruik van assisted hatching echter niet tot meer levend geboren kinderen. Ook niet bij paren met een slechte prognose door bijvoorbeeld een hogere leeftijd of lage ovariële response<sup>166</sup>. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd, want patiënten zijn vaak wel op de hoogte van assisted hatching en willen (na enkele niet geslaagde behandelcycli) gebruik kunnen maken van deze techniek.

Om bij paren de kans op zwangerschap d.m.v. IVF of IVF/ICSI te vergroten, maar de belasting te minimaliseren worden de volgende aanbevelingen gedaan:

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog biedt paren waarbij tijdens een IVF behandeling sprake is van een fertilisatie probleem in vitro (total fertilisation failure) voor een volgende cyclus een IVF/ICSI behandeling aan.	A
Patiënten willen in de dagen dat hun eicellen en sperma in het lab zijn, op de hoogte gehouden worden en in elk geval zo snel mogelijk worden ingelicht als blijkt dat embryo's niet goed doordelen.	P
Patiënten willen dat assisted hatching mogelijk is in Nederland.	P
Patiënten willen informatie over de oorzaken indien de cryo's niet levensvatbaar blijken.	P

### **Behandelcriteria op basis van leeftijd**

De leeftijd van de vrouw is een belangrijke prognostische factor voor de kans op een zwangerschap. Deze leeftijd wordt bepaald door zowel haar kalenderleeftijd als haar biologische leeftijd (ovariële reserve). Over dit laatste kan met verschillende plasma (FSH, anti-Müllerian hormoon, inhibine B) en echoscopische (antrale follikel telling) parameters een indruk worden verkregen. Het verrichten van dergelijke onderzoek wordt echter met name aangeraden bij vrouwen van 40 jaar of ouder. Het doel hierbij is het voorspellen van de te verwachten ovariële response bij een IVF-behandeling. Dit biedt de mogelijkheid de dosering voor ovariële hyperstimulatie af te stemmen op het resultaat van deze test. In geval van een aangetoonde beperkte ovariële reserve kan een subfertil paar voorgelicht worden over het feit dat ovariële hyperstimulatie bij hen waarschijnlijk minder effectief zal zijn of kan zelfs afgezien worden van behandeling. Wanneer er bij gevorderde leeftijd sprake is van een afgenomen ovariële reserve waardoor behandeling niet meer mogelijk is, kan eiceldonatie een alternatief zijn. De Embryowet bepaalt dat de maximumleeftijd voor de acceptor 45 jaar is<sup>167</sup>. Dezelfde wet bepaalt bovendien dat donorschap bij een leeftijd van 41 jaar of ouder verboden is<sup>167</sup>.

Over de leeftijd van de man in relatie tot de kansen op zwangerschap of wenselijkheid van een zwangerschap is weinig bekend. Er is dan ook onvoldoende bewijs om bij mannen boven een bepaalde leeftijd van behandeling af te zien<sup>168</sup>. Bovendien lijkt het ook niet zinvol een grens te hanteren voor het verschil in leeftijd tussen een man en een vrouw.

Om rekening houdend met de leeftijd van vrouwen een kwalitatief goede fertiliteitszorg te kunnen bieden worden de volgende aanbevelingen gedaan:



Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog doet geen ovariële reserve testen om de kans op zwangerschap (met of zonder behandeling) te bepalen <sup>97</sup> .	A
De gynaecoloog doet alleen ovariële reserve testen om vrouwen met een lage response te onderscheiden van vrouwen met een hoge response bij een IVF behandeling <sup>169</sup> .	B
De gynaecoloog krijgt bij een vrouw inzicht in haar ovariële reserve door middel van een antrale follikel telling (AFC) eventueel in combinatie met bepaling van het anti-Müllerian hormoon (AMH) of vroeg folliculair (cyclusdag 3) follikel stimulerende hormoon (FSH) <sup>97;170</sup> .	B
De gynaecoloog is terughoudend in het behandelen van subfertiele paren waarbij de vrouw 41 of ouder is; bij voorkeur vindt behandeling alleen plaats wanneer de ovariële reserve goed is <sup>171-174</sup> .	C
De gynaecoloog ziet bij wet bij subfertiele paren van behandeling af indien de vrouw ouder is dan 45 jaar.	n.v.t.

### Voorlichting

Ter afronding van het oriënterend fertiliteitsonderzoek en ter voorbereiding van een eventuele behandeling worden alle uitslagen en het behandelvoorstel door de gynaecoloog met het paar besproken.

In dit stadium is het naast voorlichting over de kansen op zwangerschap of mogelijke complicaties bij een behandeling ook belangrijk aandacht te besteden aan de aspecten tijd, kosten en eventuele beperkingen in arbeid die een behandeltraject met zich mee kan brengen. Het is raadzaam het paar te adviseren een en ander ook met de werkgever te bespreken. De afgeleide folder 'Vruchtbaarheidsbehandelingen en arbeid' kan ter ondersteuning meegegeven worden (zie bijlage D).

In geval er een expectatief beleid gevolgd gaat worden kan de gynaecoloog voorlichting over de vruchtbare periode, coïtusfrequentie en leefstijlfactoren geven (zie onder Huisarts). Bij paren die gemotiveerd zijn voor leefstijlverandering (bijvoorbeeld stoppen met roken, afvallen) peilt de gynaecoloog de wenselijkheid van begeleiding hierin, zodat in overleg met de huisarts hiervoor hulp kan worden geregeld.

Aanvullend op deze voorlichting tast de gynaecoloog af of het paar de mogelijkheid van adoptie heeft overwogen en wijst hen op de maximum leeftijd en lange doorlooptijd (zie onder Patiëntenvereniging).

In deze zorgfase kan er bij een deel van de patiënten behoefte aan lotgenotencontact zijn. Indien dit niet in de eigen kliniek voorhanden is, kunnen patiënten attent gemaakt worden op het bestaan van patiëntenvereniging 'Freya'<sup>48;51</sup>.

Om paren met subfertiliteit in deze fase goed inzicht te geven in de consequenties van hun behandelkeuze, de begeleidingsmogelijkheden en eventuele alternatieven worden met betrekking tot voorlichting de volgende aanbevelingen gedaan:

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog licht het paar zo vroeg mogelijk in het traject voor over de tijdsinvestering van de onderzoeken en behandelingen en de beperkingen c.q. consequenties die het kan hebben voor het dagelijks functioneren waaronder in het werk.	D

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog wijst het subfertiele paar op de mogelijkheid van adoptie als een alternatieve methode om een kinderwens in vervulling te laten gaan <sup>49-51</sup> .	C
De gynaecoloog informeert het subfertiele paar over de patiëntenvereniging Freya.	D
Patiënten willen voorlichting over het traject en de duur ervan van de gynaecoloog.	P
Patiënten willen dat de gynaecoloog hen informeert over alle mogelijkheden om een kinderwens in vervulling te laten gaan, ook al liggen deze mogelijkheden buiten het ziekenhuis.	P

### Verwijzing

De gynaecoloog verwijst subfertiele paren op indicatie naar een uroloog, psycholoog, maatschappelijk werkende, bedrijfsarts, seksuoloog, klinisch geneticus of diëtist. Bovendien zal de gynaecoloog op enig moment het paar terugverwijzen naar de huisarts al dan niet na het afronden van een behandeling of ter begeleiding bij bijvoorbeeld leefstijlwijzigingen.

De meest voorkomende indicatie voor verwijzing naar de uroloog is een azoöspermie. Daarnaast vindt natuurlijk ook verwijzing naar de uroloog plaats bij afwijkingen in de anatomie gevonden bij lichamelijk onderzoek of disfunctie van het mannelijk genitaal.

De gynaecoloog verwijst in geval van azoöspermie naar een uroloog met wie een goede samenwerkingsrelatie is opgebouwd en die de mogelijkheid heeft microchirurgische epididymale sperma aspiratie (MESA), percutane epididymale sperma aspiratie (PESA) of testiculaire sperma extractie (TESE) uit te (laten) voeren. De verwijzing gaat vergezeld van een verwijsbrief (met kopie aan de huisarts), waarin alle relevante bevindingen met betrekking tot de subfertiliteit vermeld staan.

Aanbeveling	Evidence
De gynaecoloog verwijst het subfertiele paar naar een uroloog indien sprake is van: <ul style="list-style-type: none"> <li>• seksuele disfunctie (waaronder verminderd seksueel verlangen, erectiestoornis, ejaculatiestoornis),</li> <li>• een bij lichamelijk onderzoek gevonden anatomische afwijking aan het genitaal, of</li> <li>• een azoöspermie.</li> </ul>	D

(zie voor details onder psycholoog, seksuoloog of onder arbeid en subfertiliteit)

Bij een op de drie paren leidt behandeling met geassisteerde voortplantingstechnieken niet tot het gewenste resultaat en blijft het paar kinderloos<sup>96;175</sup>. Het besef definitief kinderloos te zullen blijven, leidt bij een aanzienlijk percentage van de vrouwen tot psychische klachten<sup>176</sup>. De behandelend arts peilt bij het zonder succes afsluiten van de behandeling de wijze waarop het falen ervaren wordt en informeert het paar over de mogelijke emotionele effecten die hierbij kunnen optreden. Bovendien attendeert hij/zij het paar op de mogelijkheid van het krijgen van psychologische begeleiding en het belang van het opnemen van contact met de huisarts als zich op dit gebied problemen voordoen (zie onder Psycholoog).

Op dit moment wordt de optie adoptie opnieuw ter sprake gebracht.

### Afstemming van de gynaecoloog met de eerste lijn

Onderlinge afstemming tussen de gynaecoloog en de huisarts van een paar is van groot belang voor zowel het paar als de zorgverleners. De gynaecoloog dient hiertoe op vaste momenten in het (behandel)traject van een paar de bevindingen of plannen schriftelijk aan de huisarts over te dragen.

Als de partners verschillende huisartsen hebben krijgt de huisarts van de partner die geen lijfelijke behandeling hoeft te ondergaan een afschrift van de brief, mits het paar daarin toestemt. Om door onderlinge zorgafstemming de begeleiding van het subfertiele paar te kunnen optimaliseren en de belasting voor het paar te minimaliseren, worden de volgende aanbeveling gedaan:

Aanbevelingen	Evidence
De gynaecoloog stemt schriftelijk de zorg af met de eerste lijn op ten minste de volgende momenten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na afronding van het oriënterend fertiliteitsonderzoek met als resultaat een behandelplan</li> <li>• na afsluiting van een behandelfase (eventueel gevolgd door een vervolgbehandeling)</li> <li>• indien een paar zwanger is</li> <li>• indien zich complicaties voordoen en</li> <li>• indien (tijdelijk) van verdere behandeling wordt afgezien.</li> </ul>	D
De gynaecoloog vermijdt jargon in de schriftelijke afstemming met de huisarts zo veel mogelijk.	D
De gynaecoloog stuurt indien beide partners verschillende huisartsen hebben (na toestemming van het paar) beide huisartsen een schriftelijk verslag.	D
De gynaecoloog beschrijft in zijn/haar eerste brief aan de huisarts de volgende zaken: <ul style="list-style-type: none"> <li>• een overzicht van de ingezette diagnostiek met de uitslagen daarvan</li> <li>• de diagnose van de subfertiliteit</li> <li>• prognose van het paar (bijvoorbeeld kans op zwangerschap de komende 12 maanden)</li> <li>• de beoogde behandeling</li> <li>• een globale aanduiding van de tijd die deze behandeling in beslag zal nemen</li> <li>• de stappen die het paar moet doorlopen in de behandeling</li> <li>• mogelijke complicaties van de behandeling waar de huisarts op bedacht moet zijn</li> <li>• de mogelijke eventuele vervolgbehandelingen bij falen van de eerste behandeling.</li> </ul>	D
Patiënten willen dat er goede communicatie tussen de gynaecoloog en de huisarts is, zodat de huisarts weet wat er speelt.	P

## Uroloog

### Algemeen

In het hoofdstuk van de uroloog wordt de subfertiliteitszorg in de tweede en derde lijns urologiepraktijk beschreven. Dit betekent dan ook dat de hieronder volgende aanbevelingen zowel betrekking hebben op de uroloog en de uroloog in opleiding, hierna alleen aan te duiden als uroloog.

Verwijzing naar de uroloog geschiedt in alle gevallen door de gynaecoloog, met uitzondering van mannen die in aanmerking wensen voor een hersteloperatie na sterilisatie; waar de huisarts de verwijzing kan verzorgen.

Een paar wordt door de gynaecoloog naar een uroloog verwezen indien er sprake is van anatomische of functionele stoornissen van het mannelijk genitaal en bij azoöspermie (zie onder Gynaecoloog –

verwijzing). In dit laatste geval zal het dan voornamelijk gaan om aanvullend onderzoek naar de eventuele oorzaak, maar ook het in kaart brengen of een IVF/ICSI behandeling nog tot de mogelijkheden behoort met het gebruik van chirurgisch verkregen zaad (PESA/MESA/TESE). De uroloog maakt gebruik van de gegevens van de gynaecoloog zoals in de verwijsbrief beschreven. Om het subfertiele paar zo goed mogelijk te kunnen helpen en kwalitatief hoogstaande zorg te kunnen bieden wordt het volgende aanbevolen:

Aanbevelingen	Evidence
Patiënten willen na verwijzing binnen 1 maand een eerste afspraak bij de uroloog hebben.	P
Patiënten willen een vaste uroloog, die verstand heeft van vruchtbaarheidsproblemen.	P
Patiënten willen dat de uroloog hun partner betreft bij het gesprek.	P
Patiënten willen dat de uroloog over empathisch vermogen beschikt en niet alleen het technische of financiële gedeelte beoordeelt.	P
Patiënten willen op meerdere tijden een afspraak kunnen maken, ook in de avond.	P
Subfertiliteit is een aandoening van het paar, daarom betreft de uroloog beide partners in het zorgtraject.	C

### **Anamnese**

De uroloog zal de anamnestiche gegevens, zoals door de gynaecoloog beschreven verder aanvullen (zie NVOG-NVU richtlijn mannelijke subfertiliteit). Aandacht moet worden besteed aan het gebruik van medicatie, seksuele anamnese, aan het contact met spermatoxische stoffen en blootstelling aan belastende factoren in het werk (bijvoorbeeld werken bij hoge temperaturen), die de kwaliteit van het semen negatief kunnen beïnvloeden (zie onder Arbeid en Subfertiliteit). Ook maakt de uroloog een inschatting van: de psychische draagkracht van dit subfertiele paar, de medische zinvolheid van een eventuele behandeling en de aanwezigheid van relevante risicofactoren voor een toekomstig kind (zie voor details Huisarts en bijlage C). De uroloog gaat ook na of er reeds een oriënterend fertiliteitsonderzoek bij de vrouw heeft plaatsgevonden.

### **Lichamelijk onderzoek**

Na het afnemen van de anamnese zal de uroloog een algemeen andrologisch onderzoek uitvoeren (o.a. inspectie van lichaamsbouw en secundaire geslachtskenmerken, volume en consistentie testes, afwijkingen aan vas deferens en epididymis). Speciale aandacht hierbij voor kenmerken die zouden kunnen passen bij het syndroom van Klinefelter zoals: gynaecomastie, verminderde baardgroei, lange armen en benen.

Zie voor details van het lichamelijk onderzoek NVOG-NVU richtlijn mannelijke subfertiliteit.

Het zoeken naar een varicocèle behoort ook tot het andrologisch onderzoek, maar heeft vooralsnog geen therapeutische consequenties in het kader van behandeling bij subfertiliteit (zie onder Uroloog – behandeling).

### **Aanvullend onderzoek**

Doel van het aanvullend onderzoek is primair het onderscheiden van obstructieve en niet obstructieve azoöspermie. Behulpzaam hierbij zijn: lichamelijk, endocrinologisch, chromosoom en DNA onderzoek. Tabel 4 geeft een overzicht van wat bij dergelijke onderzoeken gevonden kan worden.

**Tabel 4** Overzicht mogelijke bevindingen na aanvullend onderzoek bij azoöspermie

Onderzoek	Obstructieve azoöspermie	Non-obstructieve azoöspermie c.q. stoornis in de spermatogenese
Anamnese (voorgeschiedenis)	Epididymitis Inguinale of scrotale chirurgie	Niet scrotale testis Cytostatica, radiotherapie Testistumor
Lichamelijk	Afwijkingen aan epididymis/vas deferens (stuwing/afwezigheid) Normaal testisvolume	Gering testisvolume Gynaecomastie
Endocrinologisch	Normogonadotroop normogonadisme (normaal FSH/LH en testosteron)	Hypergonadotroop hypogonadisme (hoog FSH/LH, (soms) laag testosteron)
Chromosoom	-	47, XXY (Syndroom van Klinefelter) Robertsoniaanse translocaties (bijvoorbeeld 13 en 14)
DNA	Mutaties in het cystic fibrosis transmembraan regulator (CFTR) gen	Y-chromosoom deleties

Aanvullend onderzoek kan ook nodig zijn in geval van palpabele testisafwijkingen. Er is geen plaats voor een diagnostische testisbiopsie in het kader van fertiliteitsonderzoek, aangezien dit geen therapeutische consequenties heeft. Voorafgaand aan een TESE procedure kan wel een testisbiopsie uitgevoerd worden, hierbij moet rekening gehouden worden met de mogelijkheden van de kliniek om het biopt in te vriezen.

In geval van risicofactoren voor een testiscarcinoom (een testisvolume minder dan 15 ml en/of een voorgeschiedenis met cryptorchisme en/of een positieve familie-anamnese voor testiscarcinoom)<sup>105;106</sup> spoort de uroloog deze mannen aan tot zelfonderzoek<sup>107;108</sup>.

Het is niet goed onderzocht bij welke afkapwaarden van de semenanalyse de scrotale echografie duidelijke meerwaarde heeft boven het lichamelijk onderzoek. Gezien het verhoogde risico op een testiscarcinoom wordt bij een azoöspermie gecombineerd met een of meerdere risicofactoren het verrichten van een scrotale echografie aanbevolen.

Om goed te kunnen differentiëren tussen een obstructieve en non-obstructieve azoöspermie of om een maligniteit uit te kunnen sluiten wordt het volgende aanbevolen:

Aanbevelingen	Evidence
De uroloog laat bij mannen met een azoöspermie een FSH, LH en testosteron bepaling uitvoeren <sup>102;103</sup> .	C
De uroloog biedt mannen met een azoöspermie zonder duidelijke oorzaak DNA-onderzoek naar (micro)deleties op het Y-chromosoom aan <sup>100;101;109;109-111</sup> .	C
De uroloog biedt mannen met een nonobstructieve azoöspermie een karyotypering aan <sup>100;101;109;109-111</sup> .	C
De uroloog laat bij een azoöspermie op basis van structurele afwijkingen aan het vas deferens (CBAVD) de man onderzoeken op CFTR mutaties <sup>177</sup> .	A
De uroloog kan in geval van genetische afwijkingen of dragerschap van een mogelijke erfelijke aandoening verwijzen naar de klinisch geneticus voor counselling.	D

Aanbevelingen	Evidence
De uroloog verricht alleen een testisbiopsie als voorbereiding op een TESE procedure in een centrum waar TESE behandelingen worden verricht en cryopreservatie mogelijk is.	D
De uroloog laat bij mannen met een azoöspermie met een palpabele testisafwijking, een testisvolume minder dan 10 ml en/of een voorgeschiedenis met niet scrotale testis en/of een positieve familie-anamnese voor testiscarcinoom echoscopisch onderzoek van het scrotum verrichten <sup>106;112-114</sup> .	B
De uroloog spoort mannen met een azoöspermie met een palpabele testisafwijking, een testisvolume minder dan 10 ml en/of een voorgeschiedenis met niet scrotale testis en/of een positieve familie-anamnese voor testiscarcinoom aan tot maandelijks zelfonderzoek <sup>107;108</sup> .	D
Patiënten willen weten wat er gaat gebeuren aan onderzoek van de uroloog.	P

(Zie voor details NVOG-NVU richtlijn mannelijke subfertiliteit)

### Behandeling

Bij een azoöspermie die berust op een obstructie (normogonadotroop normogonadisme) bestaat de keus uit een (micro)chirurgisch herstel van de doorgankelijkheid (bijvoorbeeld vasovasostomie) en chirurgische spermawinning middels PESA of MESA gevolgd door IVF/ICSI. In zijn algemeenheid heeft een hersteloperatie de voorkeur omdat na een geslaagde ingreep natuurlijke voortplanting weer voor langere tijd tot de mogelijkheden behoort. MESA of PESA dient in deze gevallen dan ook pas aangewend te worden na het falen van een vasovasostomie of indien een (micro)chirurgische hersteloperatie niet tot de mogelijkheden behoort o.b.v. de geschatte kans op succes (zie paragraaf refertilisatie).

Voor paren met subfertiliteit op basis van een azoöspermie, die berust op een stoornis in de spermatogenese (hypergonadotroop hypogonadisme) kan gekeken worden of er met testiculaire sperma extractie (TESE) spermacellen gevonden kunnen worden voor een IVF/ICSI-behandeling. Dit is naast het gebruik van donorzaad de enige behandelmogelijkheid.

Bepaling van het inhibine B is een goede marker voor spermatogenese, maar het heeft geen waarde voor de voorspelling van een positieve TESE<sup>178</sup>.

Een azoöspermie op basis van een hypogonadotroop hypogonadisme is eventueel ook medicamenteus te behandelen m.b.v. pulsatieel GnRH.

Indien het subfertiële paar met een azoöspermie voor behandeling in aanmerking komt, zal de uroloog in overleg met de gynaecoloog tot behandeling overgaan. Om de kans op zwangerschap bij paren met een azoöspermie te vergroten worden de volgende aanbevelingen gedaan:

Aanbevelingen	Evidence
De uroloog behandelt paren met een obstructieve azoöspermie afhankelijk van de geschatte kans op succes bij voorkeur met een (micro)chirurgische hersteloperatie <sup>147-149</sup> .	B
De uroloog kan paren met een obstructieve azoöspermie, waarbij geen (micro)chirurgische hersteloperatie gewenst of mogelijk is een behandeling met chirurgisch verkregen zaad (PESA/MESA) adviseren <sup>150-152</sup> .	C
De uroloog kan paren met een non-obstructieve azoöspermie en waarbij via TESE zaadcellen worden verkregen een behandeling met IVF/ICSI aanbieden <sup>150;151;153;154</sup> .	C
De uroloog bepaalt bij mannen met een azoöspermie voorafgaand aan een TESE procedure geen inhibine B om hiermee de kans op een succesvolle procedure te voorspellen <sup>178</sup> .	B

Aanbevelingen	Evidence
De uroloog verwijst paren met een azoöspermie en waarbij twijfel is of deze obstructief of non-obstructief van aard is naar een centrum waar TESE mogelijk is.	D

(Zie voor details NVOG-NVU richtlijn mannelijke subfertiliteit)

### Refertilisatie

Bij refertilisatie gaat het om het verzoek van een paar, waarbij bij de man in het verleden een vasectomie is uitgevoerd, en een hernieuwde kinderwens bestaat of een accidentele beschadiging van het vas deferens heeft plaatsgevonden. In alle gevallen vindt een volledige anamnese plaats (zie onder anamnese).

De kans op zwangerschap na refertilisatie hangt af van het tijdsinterval tussen vasectomie en refertilisatie<sup>179</sup>, de ervaring van de chirurg met microchirurgie en de prognostische factoren bij de vrouw voor een zwangerschap (o.a. leeftijd en eerdere zwangerschappen of niet)<sup>180</sup>.

(Zie voor details NVOG-NVU richtlijn mannelijke subfertiliteit)

In het bijzonder bij paren waarvan de man relatief kort geleden (minder dan 10 jaar) een vasectomie heeft ondergaan na eerder kinderen te hebben verwekt zijn kansen op herstel van de doorgankelijkheid en op zwangerschap gunstig. Een alternatieve behandeling is een microchirurgische of percutane sperma aspiratie (MESA of PESA) gevolgd door IVF/ICSI. Dit dient echter pas aangewend te worden na het falen van een vasovasostomie of indien een (micro)chirurgische hersteloperatie niet tot de mogelijkheden behoort o.b.v. de geschatte kans op succes.

Bij 15-20% van de geopereerde mannen echter loopt binnen één jaar de spermakwaliteit terug tot azoöspermie of extreme oligozoöspermie<sup>179;181</sup>. Bij een suboptimale kwaliteit kan cryopreservatie van het semen worden aangeboden, waardoor verdere behandeling van de man voorkomen kan worden. Als de semenanalyse na 3 maanden reeds aantoonbaar dat de kans op spontane zwangerschap klein is (bijvoorbeeld VCM voor opwerken < 3 miljoen), dient er op dat moment doorverwijzing naar de gynaecoloog plaats te vinden.

Om kwalitatief goede zorg te kunnen bieden wordt het volgende aanbevolen:

Aanbevelingen	Evidence
De uroloog gaat voor het uitvoeren van een refertilisatie na of er reeds een oriënterend fertiliteitsonderzoek bij de vrouw heeft plaatsgevonden en of dit zonder afwijkingen is.	D
De uroloog licht het paar voorafgaand aan de refertilisatie voor over de afgenomen kans op spontane zwangerschap in vergelijking tot voor de vasectomie.	D
De uroloog verwijst een paar 3 maanden na refertilisatie naar de gynaecoloog als de kans op een spontane zwangerschap klein is.	D

### Varicocèlectomie

De behandeling van varicocèle is controversieel<sup>182</sup>. Dit komt door onduidelijkheid over de exacte relatie tussen de varicocèle en verminderde vruchtbaarheid enerzijds, en over het effect van de varicocèlebehandeling op subfertiliteit anderzijds. Wel laten vergelijkende studies bij adolescenten met

varicocèle zien dat er in de behandelingsgroep een grotere testiculaire groei was dan in de onbehandelde groep<sup>183;184</sup>.

Een meta-analyse laat echter zien dat een behandeling (varicocèlectomie of embolisatie) van een subklinische varicocèle - varicocèle niet palpabel bij lichamelijk onderzoek - bij mannen met een normospermie niet zinvol is<sup>185</sup>.

Mogelijk biedt behandeling van een klinische varicocèle - varicocèle palpabel bij lichamelijk onderzoek - bij mannen met een oligozoöpermie en een infertiliteitsduur langer dan 2 jaar wel voordelen (OR 1.10 (95% CI 0,73-1,68)<sup>186;187</sup>, maar meer onderzoek is nodig om dit te bevestigen.

Aanbeveling	Evidence
De uroloog voert geen varicocèlectomie uit in het kader van behandeling van subfertiliteit in geval van een normospermie, een azoöpermie of een subklinische varicocèle, omdat dit de kans op zwangerschap niet verhoogt <sup>182</sup> .	A
De uroloog laat bij een klinische varicocèle en een oligozoöpermie een varicocèlectomie in het kader van behandeling van subfertiliteit alleen plaatsvinden in het kader van wetenschappelijk onderzoek.	D

### **Afstemming van de uroloog met de eerste & tweede lijn**

Onderlinge afstemming tussen de uroloog en de gynaecoloog en de huisarts van een paar is van groot belang voor zowel het paar als de zorgverleners. Als de partners verschillende huisartsen hebben krijgen beide huisartsen een afschrift van de brief, mits het paar daarin toestemt.

De zorgafstemming is tweeledig. Enerzijds betreft het het informeren van andere zorgverleners over de resultaten van diagnostisch onderzoek of behandelplannen, anderzijds betreft het de logistieke afstemming van behandelingen en onderzoeken die door de uroloog en gynaecoloog gezamenlijk worden uitgevoerd, zoals bij IVF/ICSI na PESA/TESE en het echoscopisch onderzoek in geval van risicofactoren voor testiscarcinoom.

Om door onderlinge zorgafstemming de begeleiding van het subfertiele paar te kunnen optimaliseren en de belasting voor het paar te minimaliseren, worden de volgende aanbeveling gedaan:

Aanbevelingen	Evidence
De uroloog herhaalt niet de reeds verrichte onderzoeken in het kader van het oriënterend fertiliteitsonderzoek door de gynaecoloog.	D
De uroloog stemt schriftelijk de zorg af met de eerste en tweede lijn na afronding van het aanvullend urologisch fertiliteitsonderzoek met als resultaat een behandelplan.	D
Aanbevelingen	Evidence
De uroloog vermijdt jargon in de schriftelijke afstemming met de huisarts en gynaecoloog zo veel mogelijk.	D
De uroloog stuurt indien beide partners verschillende huisartsen hebben (na toestemming van het paar) beide huisartsen een schriftelijk verslag.	D
Patiënten willen een goede communicatie tussen hun uroloog en gynaecoloog.	P



# Semendiagnostiek

## Algemeen

Indien er een indicatie is voor het uitvoeren van een semenanalyse zal de man zich hiervoor melden bij het laboratorium. De KLEM-NVVC richtlijn semenanalyse gaat gedetailleerd in op werkwijze bij de inzameling van semen, de uitvoering van de semenanalyse en de interpretatie van de uitslag. In deze netwerkrichtlijn worden de belangrijkste aanbevelingen samengevat.

## Inzameling van semen

Voor het verzamelen van semen is het van belang de patiënt vooraf duidelijke instructies mee te geven. Deze instructies kunnen worden ondersteund door een folder (zie KLEM-NVVC richtlijn semenanalyse).

Om de semenanalyse op een gestandaardiseerde en kwalitatief goede manier te kunnen uitvoeren of interpreteren worden de volgende aanbevelingen gedaan:

Aanbevelingen	Evidence
De zorgverlener raadt een paar dat in aanmerking komt voor een semenanalyse 2-7 dagen seksuele onthouding aan voor de productie van zaad ten behoeve van het onderzoek <sup>99</sup> .	D
De zorgverlener raadt een paar dat in aanmerking komt voor een herhaalde semenanalyse een zelfde seksuele onthoudingsperiode aan als bij de voorafgaande semenanalyse.	D
De zorgverlener informeert een paar dat in aanmerking komt voor een semenanalyse over het feit dat het niet uitmaakt of het sperma thuis of in het ziekenhuis wordt ingezameld, mits de analyse van de motiliteit binnen 1 uur na ejaculatie kan plaatsvinden <sup>188-190</sup> .	B
De laboratoriummedewerker start de motiliteitsanalyse binnen 1 uur na ejaculatie <sup>188-190</sup> .	B
De zorgverlener raadt een paar dat in aanmerking komt voor een semenanalyse het gebruik van een latex-houdend condoom om sperma op te vangen voor analyse af <sup>191</sup> .	B
De zorgverlener raadt een paar dat in aanmerking komt voor een semenanalyse het onderbreken van geslachtsgemeenschap als manier om sperma op te vangen voor analyse af.	D
De zorgverlener kan paren waarbij het opvangen van sperma middels masturbatie tot problemen leidt een niet latex houdend condoom adviseren <sup>191</sup> .	C
De zorgverlener raadt een paar dat in aanmerking komt voor een semenanalyse aan om voor het transport van sperma het dicht tegen het lichaam (tussen kamertemperatuur en lichaamstemperatuur) te dragen.	D
De zorgverlener instrueert een paar dat in aanmerking komt voor een semenanalyse om het sperma op te vangen in een potje dat door het laboratorium is aangewezen.	D
De behandelend arts vraagt in geval van een afwijkende semenanalyse of de man voorafgaand aan de semenanalyse koorts heeft gehad (3 maanden voorafgaand aan de analyse), ziek is geweest of medicijnen heeft gebruikt <sup>37;40;192</sup> .	B
De behandelend arts vraagt alvorens een semenanalyse aan te vragen naar het gebruik van geneesmiddelen en anabole steroïden en heroverweegt de medicatie zo nodig . C	C
De laboratoriummedewerker vraagt bij het in ontvangst nemen van het semen monster het tijdstip van productie en of het de man gelukt is het gehele ejaculaat op te vangen	D

en rapporteert de antwoorden.

### ***Uitvoering van de semenanalyse***

Een initiële semenanalyse bevat de bepaling van: het volume (ml), de concentratie (aantal miljoenen spermatozoa/ml), de morfologie (%), de motiliteit (classificatie) en de aanwezigheid van andere cellen in het semen. Bovendien worden het volume, de concentratie en motiliteit (WHO categorie A en B=progressieve motiele spermatozoa) gebruikt om de VCM (volume x concentratie x % motiliteit/100) te berekenen, welke noodzakelijk is voor de schatting van de zwangerschapskansen met behulp van het eerder genoemde prognostisch model. De analyse van de motiliteit moet binnen 1 uur na ejaculatie beginnen. Voor de technische details van de uitvoering van de semenanalyse wordt verwezen naar de WHO manual<sup>99</sup>.

Het analyseren van semen gebeurt momenteel niet volgens een uniforme procedure in Nederland. Voor de meeste laboratoria geldt echter dat zij goede en uitwisselbare resultaten leveren, zeker in relatie tot de enorme biologische spreiding in veel semen parameters. Dit kan op grond van het landelijke kwaliteitsprogramma voor semenanalyse (o.a. rondzendingen) van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML) worden geconcludeerd.

Ten aanzien van de uitvoering van een semenanalyse bevindt de kwaliteit van zorg zich zowel in de mate van belasting voor het paar als in de kwaliteit waarmee de semenanalyse wordt uitgevoerd. De NVKC-KLEM werkgroep 'semen' formuleert momenteel de kwaliteitseisen voor een semenanalyse. Om de belasting voor paren tot een minimum te beperken en om een kwalitatief goede en doelmatige semenanalyse te kunnen verrichten worden de volgende aanbevelingen gedaan:

<b>Aanbevelingen</b>	<b>Evidence</b>
De laboratoriummedewerker bepaalt bij een initiële semen analyse: het volume, de concentratie, de morfologie, de motiliteit en de aanwezigheid van andere cellen.	D
De laboratoriummedewerker start de motiliteitsanalyse binnen 1 uur na ejaculatie <sup>99;190</sup> .	B
De zorgverlener herhaalt een semenanalyse alleen wanneer deze afwijkend is <sup>193</sup> .	C
De zorgverlener informeert een subfertil paar met een eenmalige afwijkende semenanalyse over de grote biologische variaties in semen parameters om de psychologische belasting te minimaliseren <sup>194;195</sup> .	C
Een laboratorium dat semenanalyses uitvoert dient CCKL (ISO15189) geaccrediteerd te zijn.	D
Een laboratorium kan de concentratie en motiliteit van het semen zowel handmatig als geautomatiseerd bepalen, mits voor beide procedures interne en externe kwaliteitscontrole plaatsvindt.	D
De zorgverlener overweegt het semen te laten opwerken (SOT; sperma opwerk test) wanneer overgegaan wordt tot behandeling middels geassisteerde voortplanting en de VCM voor opwerken >1 miljoen bedraagt <sup>142-145;165</sup> .	C
De zorgverlener laat geen L-carnitine-, L-acetylcarnitine-, fructose-, folaat- en zink-concentraties bepalen in het semen en/of plasma, omdat dit geen bruikbare informatie oplevert voor diagnose of behandeling <sup>196-201</sup> .	C
De zorgverlener laat bij mannen met een azoöspermie niet routinematig $\alpha$ -glucosidase (neutraal of totaal) activiteit in het semenplasma bepalen om onderscheid te maken te maken tussen een obstructieve of niet obstructieve azoöspermie.	D
De laboratoriummedewerker voert bij een initiële semen analyse geen pH bepaling uit.	D

De laboratoriummedewerker voert bij een initiële semen analyse geen ASA- test (ASA; Anti Sperma Antilichamen) uit <sup>202</sup> , omdat deze niet voorspellend is voor de kans op zwangerschap.	A
De laboratoriummedewerker kan een ASA- test adviseren bij een opvolgende semenanalyse indien de initiële semenanalyse daartoe aanleiding geeft. LOE D	
Patiënten willen dat de verschillende laboratoria de protocollen naast elkaar leggen en van elkaars ervaringen leren.	P

### Interpretatie van de uitslag

De kwaliteit van het semen is mede bepalend voor de kans van een paar op zwangerschap. Toch bestaat er geen goede definitie voor normospermie. Dit heeft te maken met de lineaire correlatie tussen een aantal semen parameters en de kans op zwangerschap. Dit wil zeggen dat de kansen op zwangerschap steeds verder afnemen bij het slechter worden van de zaadkwaliteit. De door de WHO gebruikte afkappunten voor normospermie zijn echter<sup>99</sup>:

- volume > 1,5 ml
- concentratie > 15 x 10<sup>6</sup> zaadcellen/ml
- motiliteit > 32% progressieve motiele zaadcellen (vroegere graad A en B)
- morfologie >4% zaadcellen met een normale morfologie
- totaal aantal spermatozoa per ejaculaat >39 x 10<sup>6</sup> zaadcellen

In deze richtlijn wordt meer nadruk gelegd op de afkappunten voor een zwangerschapsprognose. Uit onderzoek blijkt namelijk dat de kans op een spontane zwangerschap van een paar, behalve door de kwaliteit van het semen, in belangrijke mate afhankelijk is van parameters zoals de leeftijd van de betrokken vrouw en de duur van de subfertiliteit. Een en ander betekent dat het de voorkeur heeft semen parameters niet los van andere gegevens te interpreteren, maar geïntegreerd zoals bijvoorbeeld door gebruik te maken van een prognostisch model (<http://www.freya.nl/probability.php>)<sup>76;77</sup>. Kanttekening hierbij is dat het prognostisch model alleen geschikt is voor paren met in totaal meer dan 3 miljoen motiele spermatozoa in het ejaculaat. De keus voor gebruik van het prognostisch model in deze richtlijn maakt ook het meeleveren van een interpretatie van de semenparameters aan de aanvragend arts overbodig.

Aanbeveling	Evidence
De zorgverlener interpreteert de resultaten van de semenanalyse uit het oriënterend fertiliteitsonderzoek samen met andere parameters in een prognostisch model ( <a href="http://www.freya.nl/probability.php">http://www.freya.nl/probability.php</a> ) om zo paren met een lage kans te onderscheiden van paren met een hoge kans op een spontane zwangerschap in de eerst volgende 12 maanden <sup>76;77</sup> .	A

### Rapportage

De uitslag van de initiële semenanalyse wordt schriftelijk medegedeeld aan de aanvragend arts. Deze rapportage bevat tenminste gegevens over het volume (ml), de concentratie (aantal miljoenen spermatozoa/ml), de motiliteit (vier klassen variërend van progressief bewegend – stilliggend), de morfologie (%) alsmede het totale aantal motiele spermatozoa (VCM; WHO categorieën A en B<sup>98</sup>/progressieve motiele zaadcellen<sup>99</sup>) in het ejaculaat. Alle resultaten worden gecombineerd met de normaalwaarden voor deze bepalingen.

Met name de VCM en het % progressieve motiele spermatozoa zijn van belang voor het verdere beleid. Bij voorkeur worden deze uitslagen dan ook prominenter (bijv. cursief, in kleur of vetgedrukt) in de rapportage aangeduid.

De rapportage wordt voor de eerste lijn vervolgens uitgebreid met een conclusie gebaseerd op de VCM. In geval een VCM < 3 miljoen is, betreft dit een advies voor verwijzing naar de gynaecoloog. Indien de VCM ≥ 3 miljoen is, kan aangegeven worden dat gebruik gemaakt kan worden van een prognostisch model om de spontane kans op zwangerschap van dit paar te berekenen.

Voor de tweede/derde lijn kan naast de VCM en het % motiele spermatozoa ook aanvullende informatie omtrent de semenanalyse van belang zijn voor het verdere beleid. Ook het verloop van deze gegevens in de tijd geeft belangrijke aanvullende informatie. Om dit mogelijk te maken wordt zowel aan de eerste als de tweede/derde lijn deze volledige rapportage verstrekt.

Ook voor de tweede/derde lijn wordt de rapportage uitgebreid met een conclusie. Bij azoöspermie wordt aangegeven dat dit een reden is voor verwijzing naar de uroloog. Als de VCM < 3 miljoen is kan geadviseerd worden het semen op te laten werken om zo tot een behandelkeuze te komen. Wanneer de VCM ≥ 3 miljoen is, kan aangegeven worden dat gebruik gemaakt kan worden van een prognostisch model om de spontane kans op zwangerschap van dit paar te berekenen.

Aanbeveling	Evidence
<p>Het laboratorium rapporteert over een initiële semenanalyse tenminste:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• volgens welke criteria de semenanalyse is uitgevoerd (versie WHO handboek, ESHRE SIGA etc.)</li> <li>• de gevonden waarden (inclusief normaalwaarden volgens de betreffende criteria) voor: <ul style="list-style-type: none"> <li>• het volume (ml)</li> <li>• de concentratie (aantal x 10<sup>6</sup> zaadcellen/ml)</li> <li>• de motiliteit (% progressief motiele zaadcellen) inclusief de verdeling volgens classificatie (WHO 2010)<sup>99</sup></li> <li>• de morfologie (% en volgens welke criteria verricht (WHO 2010<sup>99</sup>))</li> </ul> </li> <li>• het totaal aantal motiele spermatozoa in het ejaculaat (=VCM voor opwerken) volgens de formule: het volume (ml) x de concentratie (10<sup>6</sup>/ml) x % progressief motiele zaadcellen/100.</li> <li>• De aanwezigheid van andere cellen in het semen</li> </ul>	D

## Psycholoog

### Algemeen

De emotionele impact van subfertiliteit en de behandeling ervan is voornamelijk bij vrouwen aanzienlijk<sup>65-67</sup>. Eén op de vijf vrouwen vertoont psychische klachten zoals angst en depressie na een niet succesvolle IVF/ICSI behandeling<sup>176</sup>. Deze vrouwen hebben hierdoor een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige psychopathologie. Zij stoppen ook vaker voortijdig met een behandeling en hebben meer werkverzuim<sup>94;203;204</sup>.

Het tijdig herkennen van risicofactoren voor deze psychosociale problematiek maakt behandeling of preventie in een vroeg stadium mogelijk bij deze vrouwen. Screening is daarom belangrijk en kan plaatsvinden aan de hand van een goede psychosociale anamnese door een arts en/of met behulp van een screenende vragenlijst (zie bijlage B).

### Screening

Zowel de huisarts als de gynaecoloog maken gedurende het gehele subfertiliteitstraject, zowel met behulp van daartoe ontwikkelde gestandaardiseerde instrumenten als met behulp van een psychosociale anamnese een inschatting van de draagkracht en de kans op het ontstaan van psychosociale problematiek gedurende de behandeling. Bekende risicofactoren op het ontstaan van latere problematiek zijn reeds aanwezige psychische problemen (somberheid of spanning), beperkte steun vanuit de sociale omgeving of van de partner en een sterk focus op de kindwens<sup>205</sup>. De uitkomst(en) van een dergelijke screening kan aanleiding zijn voor een verwijzing naar een psycholoog dan wel maatschappelijk werkende.

Aanbevelingen	Evidence
De huisarts en gynaecoloog screenen beiden een subfertiliteit paar op risicofactoren voor ernstige psychosociale problematiek (tijdens of na de behandeling voor subfertiliteit) om vroegtijdige behandeling mogelijk te maken <sup>205</sup> .	B
De huisarts en gynaecoloog maken in het kader van psychosociale screening bij een subfertiliteit paar tenminste een inventarisatie van de <sup>205</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• bestaande psychische problematiek</li> <li>• beschikbaarheid van sociale steun</li> <li>• beschikbaarheid van steun door de partner en</li> <li>• de mate van focus op de kindwens.</li> </ul>	B

### Verwijzen

Wanneer de psychosociale screening aanleiding geeft voor verwijzing wordt het volgende aanbevolen om mensen de juiste zorg te kunnen bieden:

Aanbevelingen	Evidence
De zorgverlener adviseert het subfertiele paar bij aanwezigheid van subklinische psychische problematiek (d.w.z. psychische klachten maar nauwelijks interferentie met werk en sociale relaties) een behandeling bij een maatschappelijk werkende.	D
De zorgverlener adviseert het subfertiele paar bij aanwezigheid van klinische problematiek (d.w.z. psychische klachten met interferentie met werk en/ of sociale relaties) een behandeling bij een psycholoog.	D
De zorgverlener adviseert het subfertiele paar bij gebrek aan sociale steun, problemen in de partnerrelatie en/of sterke focus op de kindwens, maar zonder bijgaande psychische problematiek een behandeling met een maatschappelijk werkende.	D

### Organisatie van psychosociale zorg

De psychologische en psychosociale zorg voor paren met ongewenste kinderloosheid vraagt specifieke deskundigheid van een medisch psycholoog of medisch maatschappelijk werkende. De effectiviteit van een behandeling voor paren met vruchtbaarheidsproblemen is wisselend. Behandelingen met psycho-

educatie en cognitieve gedragstherapie laten de beste resultaten zien<sup>68</sup>. Verwijzing naar een psycholoog of maatschappelijk werkende met ervaring op het gebied van subfertiliteit is niet altijd gemakkelijk.

Voor de begeleiding van paren die uitbehandeld zijn voor vruchtbaarheidsproblemen, beschikt het FIOM over deskundige en ervaren maatschappelijk werkenden. Om de psychosociale zorg voor of tijdens behandeling in de toekomst beter te kunnen organiseren en monitoren stelt de PAZ momenteel kwaliteitscriteria op voor deze psychosociale zorg aan paren met subfertiliteit. Daarnaast heeft de PAZ een bijscholingsprogramma in voorbereiding om psychologen en maatschappelijk werkenden hiervoor op te kunnen leiden.

## Seksuoloog

Subfertiliteit en seksualiteit zijn op twee manier met elkaar verbonden. Enerzijds kan seksuele disfunctie een (mede-)oorzaak zijn van de subfertiliteit, anderzijds kan subfertiliteit ook een druk leggen op de seksuele relatie en deze negatief beïnvloeden<sup>206</sup>.

In een beperkt aantal gevallen is seksuele disfunctie de oorzaak van de subfertiliteit<sup>55;96;207</sup>. Dit kan het geval zijn bij erectie en ejaculatiestoornissen, anorgasmie, vaginisme, libido verlies, genitale pijnklachten en bekkenbodempertone.

Zie voor meer details ten aanzien van een gestoorde seksuele response cyclus bij de man de NVOG-NVU richtlijn mannelijke subfertiliteit.

In bovengenoemde gevallen verdient het de voorkeur, zeker wanneer intravaginale ejaculatie niet mogelijk is, een verwijzing naar een seksuoloog te overwegen. Echter, in sommige gevallen kan het niet in vervulling gaan van de kinderwens een seksuologische behandeling bemoeilijken, waardoor het van belang kan zijn om allereerst of tegelijkertijd de onvervulde kinderwens te behandelen o.a. met behulp van geassisteerde voortplanting

Omgekeerd kan subfertiliteit en de daaruit voortvloeiende behandelingen een grote impact hebben op het seksueel functioneren van een paar<sup>208-210</sup>. Om te voorkomen dat problemen chronisch worden of een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven bij subfertiele paren, is het van belang dat elke behandelend arts bij een subfertiel paar aandacht besteedt aan de seksualiteit en zonodig verwijst naar een seksuoloog. Een systematische seksuologische anamnese en voorlichting over de gewenste coïtusfrequentie spelen hierbij een belangrijke rol<sup>206;211</sup>.

Aanbevelingen	Evidence
Elk behandelend arts neemt een systematische seksuologische anamnese af bij een subfertiel paar <sup>55;96;206;207;209</sup> .	C
Elk behandelend arts geeft een subfertiel paar voorlichting over o.a. de volgende punten: <ul style="list-style-type: none"><li>vrijwel alle zwangerschappen ontstaan door een coïtus op dag 8-14 van de normale cyclus (de 6 dagen voorafgaand aan de eisprong)<sup>87;88</sup></li><li>een coïtusfrequentie van 2-3 keer per week in deze periode is voldoende voor een goede zwangerschapskans<sup>89-92</sup></li><li>de consistentie en helderheid van het cervixslijm geven een goede indicatie voor</li></ul>	C

de vruchtbare periode: normaal pre-ovulatoir cervixslijm is kristalhelder en heeft een hoge rekbaarheid ( $\geq 10$  cm)<sup>89;93</sup>.

# Arbeid & Subfertiliteit

## Algemeen

Werk kan mede oorzaak zijn van subfertiliteit. Psychische belasting, onregelmatige diensten, biologische agentia, fysische factoren (warmte en straling), chemische stoffen (oplosmiddelen en bestrijdingsmiddelen), metalen en laswerkzaamheden kunnen leiden tot verminderde fertiliteit bij vrouwen en mannen<sup>58;212-214</sup>.

De chemische stoffen en metalen die vooral genoemd worden in relatie tot subfertiliteit zijn<sup>58;215;216</sup>:

- dibromochloropropaan (DBCP)
- ethyleen dibromide (EDB)
- ethyleen glycol ethers
- koolstofdisulfide (CS<sub>2</sub>)
- lood
- kwik
- chroom

Zowel de huisarts, de gynaecoloog als de uroloog screenen hierop tijdens de anamnese en verwijzen zo nodig naar de bedrijfsarts om te zien of de blootstelling eraan aangepast kan worden.

Een traject van onderzoek en behandeling van subfertiliteit is psychisch en lichamelijk belastend en kost veel tijd door frequent ziekenhuisbezoek. Deze factoren kunnen werk belemmeren en tot arbeidsverzuim en/of verminderde productiviteit leiden<sup>94;217</sup>. Daarbij zijn subfertiliteit en de benodigde onderzoeken en behandelingen niet makkelijk bespreekbaar, ook niet op het werk.

## Blootstelling in werk

Elke werkgever is wettelijk verplicht een goed arbeidsomstandighedenbeleid te voeren, zodat werknemers veilig en gezond kunnen werken. Iedere werkgever dient een risico-inventarisatie en -evaluatie (RI&E) te hebben van specifiek arbeidsgebonden risico's, met name ook van reprotoxische stoffen, met extra aandacht voor kwetsbare groepen zoals werknemers in de vruchtbare leeftijd. Zie voor een overzicht de lijsten kankerverwekkende stoffen, mutagene stoffen en voor de voortplanting giftige stoffen van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid ([http://docs.minszw.nl/pdf/27/2009/27\\_2009\\_2\\_21074.pdf](http://docs.minszw.nl/pdf/27/2009/27_2009_2_21074.pdf)). De werkgever is wettelijk verplicht (Arbowet (2007) er alles aan te doen om alle mogelijke schade te voorkomen en bovendien de werknemers over risico's en te nemen maatregelen te informeren en naleving van de maatregelen te controleren. Vooral paren met kindwens dienen geïnformeerd te worden over de gevaren van werken met voor voortplanting schadelijke stoffen<sup>218</sup>.

Het tijdig herkennen van belastende factoren in het werk maakt het mogelijk maatregelen te nemen om blootstelling in werk te vermijden of beperken.

Aanbeveling	Evidence
Huisarts, gynaecoloog en/of uroloog verwijzen bij verdenking op blootstelling aan schadelijke omstandigheden c.q. stoffen in het werk het paar naar de bedrijfsarts <sup>58;212-214</sup> .	D



### Participeren en/of functioneren in werk

Ten aanzien van subfertiliteit spelen wettelijke bepalingen een rol rond ziekteverzuim en de vrije toegang tot een bedrijfsarts. Er zijn (nog) geen wettelijke bepalingen rond subfertiliteitsonderzoek of behandelingen zoals die rond zwangerschap bestaan. Er is daarom op dit moment geen juridische onderbouwing voor het legitiem vrij krijgen voor diagnostiek en/of behandeling in het kader van subfertiliteit<sup>219</sup>.

Aanbeveling	Evidence
Een werkneemster is in het kader van een IVF/ICSI behandeling, als zij dit zelf aangeeft, op de dag van punctie en/of op de dag embryo terugplaatsing niet arbeidsgeschikt, vooral vanwege respectievelijk de lichamelijke en psychische belasting.	D

Hoewel werkgevers niet meer wettelijk verplicht zijn werknemers de gelegenheid te geven op eigen initiatief het arbeidsomstandighedensprekuur van een bedrijfsarts te bezoeken met vragen over veiligheid, gezondheid en welzijn in relatie tot werk, biedt vrije toegang van werknemers tot een goed geïnformeerde bedrijfsarts wel de kans eventuele beperkingen en werkaanpassingen tijdig te bespreken.

Aanbeveling	Evidence
Huisarts, gynaecoloog en/of uroloog wijzen het subfertiele paar op de mogelijkheid van een arbeidsomstandighedensprekuur bij de bedrijfsarts om tijdig eventuele beperkingen en mogelijkheden in het werk te bespreken.	D

Het is aannemelijk dat sociale steun op de werkplek en aanpassingen in het werk het participeren en/of functioneren in het werk van werknemers die subfertiliteitonderzoek en/of -behandelingen ondergaan bevorderen<sup>220-222</sup>. Sociale steun van werkgever (en collega's) kan ontstaan of toenemen door open communicatie over subfertiliteit en de gevolgen. Hierdoor zijn ook benodigde aanpassingen in werktijden en/of werkzaamheden te bespreken<sup>222</sup>. Omdat subfertiliteit en de benodigde onderzoeken en behandelingen ook op het werk niet makkelijk bespreekbaar zijn kan de bedrijfsarts een rol vervullen in het gesprek tussen werknemer en werkgever.

Aanbevelingen	Evidence
Behandelaars dienen het paar zo vroeg mogelijk in het traject voor te lichten over de tijd die de onderzoeken en behandelingen kosten en de beperkingen c.q. consequenties die daarbij voor het dagelijks functioneren waaronder het werk kunnen ontstaan.	D
Behandelaars adviseren een werknemer om voordat een subfertiliteitsbehandeling start met werkgever (en collega's) het traject, de verwachte beperkingen en de noodzakelijke aanpassingen open te bespreken <sup>222</sup> .	B
De bedrijfsarts kan op verzoek van een werknemer in het gesprek tussen werknemer en werkgever een rol vervullen als onafhankelijk intermediair.	D

De voorlichtingsfolder 'Vruchtbaarheidsbehandelingen en arbeid' kan inzicht in de aandoening en de consequenties van een onderzoek- en behandelingstraject bevorderen en de communicatie tussen werknemer en werkgever ondersteunen (bijlage D).

# Patiëntenverenigingen

## Algemeen

Patiëntenverenigingen voor mensen met vruchtbaarheidsstoornissen kunnen een belangrijk rol vervullen voor paren. Enerzijds bieden patiëntenverenigingen paren algemene achtergrondinformatie en de mogelijkheid om steun te ervaren door het uitwisselen van ervaringen. Anderzijds treden zij op als belangenbehartiger in de richting van politiek, beroepsverenigingen, zorgverzekeraars e.d.. Patiëntenverenigingen zijn er zowel voor mensen met vragen over vruchtbaarheid en problemen met zwanger worden, als voor definitieve ongewilde kinderloosheid.

## Werkverzuim

Belangrijk speerpunt in het kader van deze netwerprichtlijn is het inzicht in de tijdsinvestering die een fertiliteitstraject met zich meebrengt voor de patiënt. Met name de combinatie van subfertiliteit met werk is niet zelden een probleem. Wil een paar met de werkgever kunnen overleggen over werkaanpassingen of te verwachten werkverzuim dan moet minstens inzichtelijk worden hoeveel tijd onderzoek en behandeling ongeveer in beslag kunnen nemen en duidelijkheid worden verschaft over de beperkingen, waaronder die binnen het werk, die het traject op kan leveren. Met name de gynaecoloog speelt een belangrijk rol in de voorlichting hierover (zie onder Gynaecoloog).

(zie voor details onder Arbeid en Subfertiliteit)

## Adoptie

Ook adoptie vraagt om tijdige voorlichting<sup>223</sup>. Temeer gezien de leeftijdsrestrictie van 41 jaar voor beide adoptie-ouders en de looptijd van de procedure die kan oplopen van 3-6 jaar.

Omdat adoptie niet vanzelfsprekend is, maar wel een optie kan zijn, wordt hierover het volgende aanbevolen om paren hierover tijdig en op de juiste manier te informeren:

Aanbevelingen	Evidence
Zorgverleners brengen adoptie op de volgende momenten ter sprake <sup>49-51;223</sup> : <ul style="list-style-type: none"><li>• de huisarts wanneer hij/zij een paar naar de gynaecoloog verwijst</li><li>• de gynaecoloog wanneer na afsluiting van het oriënterend fertiliteitsonderzoek hij/zij het behandelplan bespreekt</li><li>• de gynaecoloog/verpleegkundige/maatschappelijk werkende/psycholoog gedurende het behandeltraject wanneer het gaat om keuzes ten aanzien van stoppen/doorgaan met behandelen</li><li>• de gynaecoloog in het nagesprek bij beëindiging van het behandeltraject zonder resultaat.</li></ul>	C
Zorgverleners vertellen wanneer adoptie ter sprake komt het volgende <sup>224</sup> : <ul style="list-style-type: none"><li>• leeftijdsgrens van 41 jaar voor beide adoptie-ouders d.w.z. dat vanaf 42 jaar men niet meer in aanmerking kan komen voor adoptie dit in tegenstelling tot pleegzorg waar geen leeftijdsgrenzen gehanteerd worden</li><li>• lange wachttijden; doorgaans neemt dit 3-6 jaar in beslag</li><li>• meer informatie op <a href="http://www.adoptie.nl">www.adoptie.nl</a> of <a href="http://www.freya.nl">www.freya.nl</a></li><li>• de vergelijking met pleegzorg (geen leeftijdsgrens; <a href="http://www.pleegzorg.nl">www.pleegzorg.nl</a>) .</li></ul>	D

# Bijlagen

---

## Bijlage A

### Patiënten aanbevelingen verkregen via WikiFreya

Via WikiFreya hebben subfertiele paren hun wensen en meningen ten aanzien van de subfertiliteitszorg in Nederland kenbaar gemaakt door het formuleren van aanbevelingen. Vervolgens zijn deze paren uitgenodigd deze aanbevelingen per zorgdomein te prioriteren d.m.v. het maken van een top 5. De uiteindelijke keuze voor welke aanbevelingen in de netwerkrichtlijn zijn opgenomen is gemaakt op basis van zowel de plaats van een aanbeveling in de top 5 als het totaal aantal stemmen voor een aanbeveling.

De gekozen aanbevelingen kregen namelijk punten voor hun plaats in de top 5: nummer 1 5 punten, nummer 2 4 punten, nummer 3 3 punten etc. Per aanbeveling kon zo een gemiddelde weging berekend worden (totaal aantal punten/totaal aantal keer geselecteerd).

Door deze gemiddelde weging te vermenigvuldigen met het totaal aantal stemmen voor deze aanbeveling werd er een eindscore berekend.

De op basis van deze eindscore geselecteerde aanbevelingen worden hieronder per domein gepresenteerd.

#### **Algemene zorg**

Ik wil dat verzekeraars 6 pogingen vergoeden\*.

Ik wil dat verzekeraars een poging pas tellen als er een punctie of zelfs een terugplaatsing heeft plaatsgevonden\*.

Ik wil dat mijn dokter over empathisch vermogen beschikt en niet alleen het technische of financiële gedeelte beoordeelt.

Ik wil gescheiden wachtkamers tussen zwangeren en patiënten die met een fertiliteitsbehandeling bezig zijn.

Ik wil op meerdere tijden een afspraak kunnen maken, ook in de avond.

*\*aangezien zorgverzekeraars niet een doelgroep zijn van deze richtlijn, zijn deze aanbevelingen niet opgenomen in de netwerkrichtlijn*

#### **Huisarts**

Ik wil een goede communicatie tussen mijn gynaecoloog en huisarts, zodat mijn huisarts weet wat er speelt.

Ik wil dat mijn huisarts mij direct doorverwijst na één jaar actief proberen om zwanger te worden.

Ik wil binnen 1 maand een eerste afspraak bij mijn gynaecoloog.

Ik wil dat mijn huisarts goed op de hoogte is van mogelijke oorzaken bij vruchtbaarheidsproblemen, zowel van de vrouw als man.

Ik wil dat mijn huisarts let op niet-medische aspecten, zoals stress, angst, relatieproblemen en seksualiteit.

### ***Gynaecoloog***

Ik wil dat behandelingen ook in het weekeinde plaatsvinden, zowel op zaterdag als zondag.

Ik wil dat alle leden van het behandelend team op één lijn zitten qua behandeling.

Ik wil dat de fertiliteitsarts mij informeert over alle mogelijkheden om een kinderwens in vervulling te laten gaan, ook al liggen deze mogelijkheden buiten het ziekenhuis.

Ik wil voorlichting over het traject en de duur ervan van mijn gynaecoloog.

Ik wil dat assisted hatching mogelijk is in Nederland.

### ***Uroloog***

Ik wil een goede communicatie tussen mijn uroloog en gynaecoloog.

Ik wil weten wat er gaat gebeuren aan onderzoek van de uroloog.

Ik wil een vaste uroloog die verstand heeft van vruchtbaarheidsproblemen.

Ik wil binnen 1 maand een eerste afspraak bij mijn uroloog.

Ik wil dat mijn uroloog mijn partner betreft bij het gesprek.

### ***Laboratorium***

Ik wil in de dagen dat onze eicellen en sperma in het lab zijn, op de hoogte gehouden worden en in elk geval zo snel mogelijk worden ingelicht als blijkt dat embryo's niet goed doordelen.

Ik wil dat de verschillende laboratoria de protocollen naast elkaar leggen en van elkaars ervaringen leren.

Ik wil informatie over de oorzaken indien de cryo's niet levensvatbaar blijken.

## Bijlage B

### H.A.D.S (Hospital Anxiety and Depression Scale)

© A.S. Zigmond en R.P. Snaith

Het is bekend dat emoties bij de meeste ziektes een belangrijke rol spelen.

Deze vragenlijst dient ervoor om te weten te komen hoe u zich voelt. Lees iedere vraag goed door en geef uw antwoord aan met een kruisje in het hokje dat het beste weergeeft hoe u zich gedurende **de afgelopen week** gevoeld heeft.

Denk niet te lang na over een antwoord. Het gaat bij deze uitspraken om uw eigen indruk. Er bestaan geen foute antwoorden, elk antwoord is goed, zolang het maar uw eigen indruk weergeeft.

- 
- |   |  |
|---|--|
| 1. Ik voel me gespannen:<br><input type="checkbox"/> meestal<br><input type="checkbox"/> vaak<br><input type="checkbox"/> af en toe, soms<br><input type="checkbox"/> helemaal niet   | 8. Ik heb het gevoel dat alles moeizamer gaat:<br><input type="checkbox"/> bijna altijd<br><input type="checkbox"/> heel vaak<br><input type="checkbox"/> soms<br><input type="checkbox"/> helemaal niet   |
| 2. Ik geniet nog steeds van de dingen waar ik vroeger van genoot:<br><input type="checkbox"/> zeker zo veel<br><input type="checkbox"/> wel wat minder<br><input type="checkbox"/> duidelijk minder<br><input type="checkbox"/> eigenlijk nauwelijks nog                          | 9. Ik heb een soort angstig, gespannen gevoel in mijn buik:<br><input type="checkbox"/> helemaal niet<br><input type="checkbox"/> soms<br><input type="checkbox"/> vrij vaak<br><input type="checkbox"/> heel vaak   |
| 3. Ik heb een soort angstgevoel alsof er iets vreselijks zal gebeuren:<br><input type="checkbox"/> jazer, en vrij erg<br><input type="checkbox"/> ja, maar niet zo erg<br><input type="checkbox"/> een beetje, maar het hindert me niet<br><input type="checkbox"/> helemaal niet | 10. Het interesseert me niet meer hoe ik eruit zie:<br><input type="checkbox"/> inderdaad, helemaal niet meer<br><input type="checkbox"/> niet meer zoveel als eigenlijk zou moeten<br><input type="checkbox"/> het interesseert me wel, maar iets minder dan vroeger<br><input type="checkbox"/> het interesseert me nog net zoveel als vroeger |
| 4. Ik kan best lachen en de dingen van de vrolijke kant zien:<br><input type="checkbox"/> net zoveel als vroeger<br><input type="checkbox"/> nu wel wat minder<br><input type="checkbox"/> duidelijk minder<br><input type="checkbox"/> helemaal niet                             | 11. Ik ben onrustig en voel dat ik iets te doen moet hebben:<br><input type="checkbox"/> inderdaad, heel duidelijk<br><input type="checkbox"/> duidelijk<br><input type="checkbox"/> enigszins<br><input type="checkbox"/> helemaal niet   |
| 5. Ik maak me ongerust:<br><input type="checkbox"/> heel erg vaak<br><input type="checkbox"/> vaak<br><input type="checkbox"/> af en toe, maar niet zo vaak<br><input type="checkbox"/> heel soms   | 12. Ik verheug me van tevoren op dingen die komen gaan:<br><input type="checkbox"/> net zoveel als vroeger<br><input type="checkbox"/> een beetje minder dan vroeger<br><input type="checkbox"/> veel minder dan vroeger<br><input type="checkbox"/> bijna nooit   |
| 6. Ik voel me opgewekt:<br><input type="checkbox"/> helemaal niet<br><input type="checkbox"/> heel af en toe<br><input type="checkbox"/> soms<br><input type="checkbox"/> meestal   | 13. Ik raak plotseling in paniek:<br><input type="checkbox"/> inderdaad, zeer vaak<br><input type="checkbox"/> tamelijk vaak<br><input type="checkbox"/> soms<br><input type="checkbox"/> helemaal nooit   |
| 7. Ik kan best rustig zitten en me ontspannen:<br><input type="checkbox"/> jazer<br><input type="checkbox"/> meestal<br><input type="checkbox"/> af en toe<br><input type="checkbox"/> helemaal niet  | 14. Ik kan van een goed boek genieten, of van zoiets als een radio- of televisieprogramma:<br><input type="checkbox"/> vaak<br><input type="checkbox"/> tamelijk vaak<br><input type="checkbox"/> af en toe<br><input type="checkbox"/> heel zelden  |

## H.A.D.S Data

© A.S. Zigmond en R.P. Snaith

Naam: .....

Datum invullen: .....

HAD-depression = 02: .... + 04: .... + 06: .... + 08: .... + 10 .... + 12: .... + 14: .... = .....

HAD-anxiety = 01: .... + 03: .... + 05: .... + 07: .... + 09 .... + 11: .... + 13: .... = .....

Afzonderlijke scores boven de 8 of gezamenlijke score boven de 12 geven aanleiding tot verdere exploratie klachten cq consult psycholoog.

**A 01.** gespannen:

- 3
- 2
- 1
- 0

**D 08.** alles moeizamer:

- 3
- 2
- 1
- 0

**D 02.** vroeger van genoot:

- 0
- 1
- 2
- 3

**A 09.** angstig, gespannen gevoel in mijn buik:

- 0
- 1
- 2
- 3

**A 03.** vreselijks zal gebeuren:

- 3
- 2
- 1
- 0

**D 10.** interesseert me niet mee:

- 3
- 2
- 1
- 0

**D 04.** vrolijke kant /lachen:

- 0
- 1
- 2
- 3

**A 11.** moet iets te doen hebben/onrustig:

- 3
- 2
- 1
- 0

**A 05.** ongerust:

- 3
- 2
- 1
- 0

**D 12.** verheug:

- 0
- 1
- 2
- 3

**D 06.** opgewekt:

- 3
- 2
- 1
- 0

**A 13.** paniek:

- 3
- 2
- 1
- 0

**A 07.** rustig zitten / ontspannen:

- 0
- 1
- 2
- 3

**D 14.** genieten:

- 0
- 1
- 2
- 3

## Bijlage C

### Checklist voor morele contra-indicaties bij vruchtbaarheidsbehandelingen

#### *medische en psychosociale contra-indicaties bij de wensouders*

- zwakbegaafdheid
- psychiatrische instabiliteit
- verslavingsproblematiek
- instabiele relatie
- bekend met eerder kindermishandeling, seksueel misbruik of verwaarlozing van kinderen
- eerdere uithuisplaatsing
- erfelijke belasting met een bekend risico op het krijgen van een kind met een ernstige erfelijke aandoening
- ernstige (levensbedreigende) medische aandoening

#### *beschermende factoren bij de wensouders*

- *gezonde partner*
- *betrokken mantelzorger(s)*
- *stabiele positieve relatie*
- *aanwezigheid sociaal netwerk*
- *veerkrachtige persoonlijkheid*
- *goede socio-economische situatie*

## Bijlage D

### Vruchtbaarheidsbehandelingen en werk

*Informatie voor de werkgever*

#### Inleiding

Wanneer een werknemer meldt dat hij/zij vruchtbaarheidsonderzoek en/of -behandelingen moet ondergaan, roept dit ongetwijfeld vragen op:

- Wat houden vruchtbaarheidsonderzoek en/of -behandelingen in?
- Wat zijn de consequenties voor het werk?
- Welke rechten en plichten hebben werkgever en werknemer?
- Op welke manier kan ik mijn werknemer ondersteunen?

In deze brochure worden bovenstaande vragen behandeld.

#### Vruchtbaarheidsbehandelingen

Eén op de zes paren wordt geconfronteerd met vruchtbaarheidsproblemen. Als zwanger worden niet vanzelf gaat kan men naar de huisarts gaan voor een verwijzing naar een specialist. Er volgt een traject van diverse onderzoeken waarvoor ziekenhuisbezoek noodzakelijk is. Na de diagnose wordt een behandelplan opgesteld in overleg met de specialist.

Daar waar het hebben van een kindwens een keuze is, is het ondergaan van vruchtbaarheidsbehandelingen geen eigen keuze. Een vruchtbaarheidsbehandelingen zijn behandelingen voor een medisch probleem.

#### Het medisch traject

Voor iedereen zal het medische traject anders zijn, maar over het algemeen geldt dat de vrouw voor één vruchtbaarheidsbehandeling meestal 3-6 keer naar het ziekenhuis moet voor doorgaans kortdurende onderzoeken/behandelingen. Het behandeltraject is afhankelijk van de cyclus van de vrouw en vindt meestal plaats in een periode van 2-3 weken.

Ziekenhuisbezoeken kunnen nodig zijn voor echocontrole, laboratoriumonderzoek, inseminatie, eicelpunctie en embryoterugplaatsing. Behandelingen vinden meestal plaats op tijdstippen die niet vooraf te plannen zijn, omdat ze afhankelijk zijn van de hormoonstatus.

#### *Lichamelijke belasting*

Vruchtbaarheidsbehandelingen kunnen lichamelijk belastend zijn. In veel gevallen moet de vrouw ter ondersteuning van de behandeling hormonen gebruiken die bijwerkingen kunnen hebben. Tijdens een ivf-behandeling ondergaat de vrouw een eicelpunctie. Dit is een belastende ingreep waarbij pijnstilling wordt toegediend. In welke mate de vrouw hiervan last ondervindt, verschilt van persoon tot persoon.

Afhankelijk van de diagnose kan het zijn dat ook de man een medische ingreep moet ondergaan, mogelijk met plaatselijke verdoving of onder volledige narcose.

#### *Psychische belasting*

Wanneer de diagnose verminderde vruchtbaarheid wordt gesteld, luidt dit een onzekere periode in. Iets wat voorheen vanzelfsprekend leek (het krijgen van kinderen) wordt ineens een medisch traject waarin hoop en vrees elkaar afwisselen. Naast de lichamelijke en psychische belasting van de behandelingen kan de angst kinderloos te blijven een rol spelen. De kindwens is voor veel mensen een belangrijke levensinvulling. Onzekerheid hierover is psychisch belastend.



Het hebben van een kinderwens speelt zich normaal gesproken af binnen een relatie en heeft te maken met intimiteit en seksualiteit. Wanneer die wens door een vruchtbaarheidsprobleem buiten de sfeer van de intimiteit komt, kan dit als extra belastend ervaren worden.

Veel mensen vinden het moeilijk om over vruchtbaarheidsproblemen te praten. Openheid tussen werkgever en werknemer kan sociale steun bieden en wederzijds begrip creëren.

### **Gevolgen voor het werk**

Een vruchtbaarheidsbehandeling vindt plaats op basis van een medische indicatie. Voor een optimaal en veilig verloop van de behandeling is herhaaldelijk bezoek aan de specialist noodzakelijk. Het kan hierbij gaan om onderzoeken, controles en behandelingen. De afspraken zijn meestal niet vooraf in te plannen en afhankelijk van het behandelingschema van de patiënt en de planning door het ziekenhuis. Hierdoor is het meestal niet mogelijk om ziekenhuisbezoeken te plannen.

Het ondergaan van vruchtbaarheidsbehandelingen kan de belastbaarheid van vrouwelijke en in mindere mate van mannelijke werknemers beïnvloeden. Het kan werk belemmeren en leiden tot arbeidsverzuim en/of verminderde productiviteit. Maak als werkgever afspraken met de werknemer over het traject, de verwachte beperkingen en de noodzakelijke aanpassingen in werktijden en/of werkzaamheden. Daarnaast is het raadzaam ook te bespreken in hoeverre de situatie wordt toegelicht aan collega's.

### **Rechten en plichten**

Onderzoek naar de wettelijke bepalingen met betrekking tot arbeidsverzuim door vruchtbaarheidsbehandelingen toont aan dat er geen specifieke regelingen zijn waar dit verlof onder valt. Dit in tegenstelling tot wet- en regelgeving rondom zwangerschap. De wijze waarop het arbeidsverzuim bij vruchtbaarheidsbehandelingen geregeld wordt hangt af van onderlinge afspraken tussen werkgever en werknemer. De werknemer kan zich ziekmelden als deze als gevolg van een ingreep vanuit medisch oogpunt niet in staat is om werkzaamheden uit te oefenen. De door de medische beroepsgroepen opgestelde *multidisciplinaire netwerprichtlijn subfertiliteit* adviseert dat een werknemer in het kader van een ivf-behandeling, als zij dit zelf aangeeft, op de dag van punctie en/of op de dag van de embryoterugplaatsing niet arbeidsgeschikt is, vooral vanwege respectievelijk de lichamelijke en psychische belasting.

Als in de cao-afspraken gemaakt zijn over artsenbezoek, kunnen werkgever en werknemer hierop terugvallen. Het blijft dan van belang afspraken te maken over het traject, de verwachte beperkingen en de noodzakelijke aanpassingen in werktijden en/of werkzaamheden.

### **Hoe kan de werkgever de werknemer ondersteunen**

Hieronder staan enkele handreikingen voor een gesprek met een werknemer die vruchtbaarheidsonderzoek en -behandelingen ondergaat of zal ondergaan:

- Ga het gesprek aan met een open houding. Maak ruimte voor het bespreken van de situatie waarin de werknemer zich bevindt.
- Toon begrip voor de lichamelijke en psychische belasting van de behandelingen waarmee uw werknemer geconfronteerd wordt.
- Inventariseer samen de beperkingen en mogelijkheden als gevolg van de onderzoeken en behandelingen.
- Bespreek wat de consequenties zijn voor het werk.
- Zoek naar redelijke oplossingen.

## **Sociale steun**

Sociale steun van werkgever (en collega's) kan het participeren en/of functioneren in het werk van werknemers die vruchtbaarheidsonderzoek en/of -behandelingen ondergaan bevorderen en leiden tot minder arbeidsverzuim en productiviteitsverlies. Sociale steun kan ontstaan of toenemen door open de verminderde vruchtbaarheid en de lichamelijke en psychische belasting te bespreken.

Indien u samen met uw werknemer niet komt tot een oplossing, kunt u advies vragen aan de bedrijfsarts. De bedrijfsarts kan ook een rol vervullen in het gesprek tussen werknemer en werkgever. Daarnaast kunt u uw werknemer ook zelf de mogelijkheid bieden om met de bedrijfsarts in gesprek te gaan.

De voorkeur gaat daarbij uit naar een geregistreerd bedrijfsarts. Een geregistreerd bedrijfsarts heeft een erkende opleiding afgerond.

## **Bedrijfsarts**

De bedrijfsarts is de professional op het raakvlak van gezondheid en werk. Voor vragen over veiligheid, gezondheid en welzijn in relatie tot werk kan de werknemer een afspraak maken op het arbeidsomstandighedensprekuur van de bedrijfsarts. Hoewel werkgevers niet meer wettelijk verplicht zijn werknemers de gelegenheid te geven op eigen initiatief het arbeidsomstandighedensprekuur van een bedrijfsarts te bezoeken, biedt vrije toegang van werknemers tot een goed geïnformeerde bedrijfsarts wel de kans eventuele beperkingen en mogelijkheden tijdig te bespreken. De bedrijfsarts bespreekt met de werknemer het traject en inventariseert de mogelijkheden, beperkingen en werkgebonden factoren. De bedrijfsarts adviseert de werknemer (en met toestemming ook de werkgever) over noodzakelijke aanpassingen in het werk. De bedrijfsarts kan desgewenst als onafhankelijk intermediair in het gesprek tussen werknemer en werkgever een rol vervullen.

## **Medisch beroepsgeheim**

De bedrijfsarts werkt volgens wettelijke regels en heeft geheimhoudingsplicht. Zonder expliciete toestemming van de werknemer mag de bedrijfsarts geen medische gegevens doorgeven aan de werkgever. Als er sprake is van arbeidsverzuim en een gerichte aanvraag verzuimbegeleiding door de werkgever is gedaan, mag de bedrijfsarts de werkgever wel informeren over de mogelijkheden, de beperkingen en de prognose van de werkhervatting van de werknemer.

## **Meer informatie**

### *Freya*

Freya is de landelijke, onafhankelijke vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen. Freya biedt nieuws, achtergrondinformatie, ervaringsverhalen en contact over vruchtbaarheid, problemen met zwanger worden en ongewilde kinderloosheid. Ook kunt u hier informatie vinden over arbeidsverzuim en vruchtbaarheidsproblemen.

[www.freya.nl](http://www.freya.nl)

### *Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)*

De NVAB heeft als doel het bevorderen van de arbeids- en bedrijfsgeneeskunde in de ruimste zin, als wetenschap en beroepsuitoefening. Daarnaast bevordert de NVAB de professionele belangen van haar leden en anderen die werkzaam zijn op het gebied van de arbeids- en bedrijfsgeneeskunde.

<http://nvab.artsennet.nl>

### *Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB)*

Het NCvB is een landelijk kennisinstituut voor Arbo-professionals, werkgevers- en werknemersorganisaties, overheidsinstellingen en beleidsmakers. Het NCvB maakt deel uit van het Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid van het Academisch Medisch Centrum, Divisie Klinische Methoden en Public Health van de Universiteit van Amsterdam.

Het NCvB bevordert de kwaliteit van preventie, (vroeg)diagnostiek, behandeling en begeleiding van beroepsziekten en arbeidsgebonden aandoeningen.

[www.beroepsziekten.nl](http://www.beroepsziekten.nl)

[www.amc.nl/corone!](http://www.amc.nl/corone!)

# Referenties

---

1. ZonMw. Vruchtbaarheidsstoornissen. Kansen voor doelmatiger zorg. 2005.
2. Beurskens MP, Maas JW, Evers JL. [Subfertility in South Limburg: calculation of incidence and appeal for specialist care]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:235-8.
3. Improving the 21st century healthcare system. In: Institute of Medicine, ed. *Crossing the quality chasm. A new health system for the 21st century*. Washington DC: National Academy Press, 2001:39-60.
4. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004;81:384-92.
5. 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* 2010;25:253-64.
6. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Saez-Lloret I, Bisanti L. Body mass index and delayed conception: a European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol* 2000;151:1072-9.
7. Gesink L, Maclehorse RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22:414-20.
8. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007;22:1634-7.
9. Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA et al. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ* 1993;306:484-7.
10. 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.
11. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 2008;23:324-8.
12. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502-5.
13. Clark AM, Ledger W, Galletley C et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;10:2705-12.
14. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:105-11.
15. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* 2003;18:1928-32.
16. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994;61:35-43.
17. Merino G, Lira SC, Martinez-Chequer JC. Effects of cigarette smoking on semen characteristics of a population in Mexico. *Arch Androl* 1998;41:11-5.
18. Gaur DS, Talekar M, Pathak VP. Effect of cigarette smoking on semen quality of infertile men. *Singapore Med J* 2007;48:119-23.
19. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod* 2007;22:188-96.
20. Collodel G, Capitani S, Pammolli A, Giannerini V, Geminiani M, Moretti E. Semen Quality of Male Idiopathic Infertile Smokers and Nonsmokers: An Ultrastructural Study. *J Androl* 2009.
21. Colagar AH, Jorsaraee GA, Marzony ET. Cigarette smoking and the risk of male infertility. *Pak J Biol Sci* 2007;10:3870-4.
22. 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.
23. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998;13:1532-9.
24. 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.
25. Cornelius MD, Day NL. Developmental consequences of prenatal tobacco exposure. *Curr Opin Neurol* 2009;22:121-5.
26. Rogers JM. Tobacco and pregnancy: overview of exposures and effects. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2008;84:1-15.
27. Shi M, Wehby GL, Murray JC. Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2008;84:16-29.

28. 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.
29. Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:24-41.
30. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG* 2007;114:243-52.
31. Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, McSharry JE, Hellenbrand K, Leo-Summers L. Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. *Fertil Steril* 1990;53:315-22.
32. Knuth UA, Maniera H, Nieschlag E. Anabolic steroids and semen parameters in bodybuilders. *Fertil Steril* 1989;52:1041-7.
33. Torres-Calleja J, Gonzalez-Unzaga M, Celis-Carrillo R, Calzada-Sanchez L, Pedron N. Effect of androgenic anabolic steroids on sperm quality and serum hormone levels in adult male bodybuilders. *Life Sci* 2001;68:1769-74.
34. Wang C, Cui YG, Wang XH et al. Transient scrotal hyperthermia and levonorgestrel enhance testosterone-induced spermatogenesis suppression in men through increased germ cell apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3292-304.
35. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160:610-9.
36. Grodstein F, Goldman MB, Ryan L, Cramer DW. Self-reported use of pharmaceuticals and primary ovulatory infertility. *Epidemiology* 1993;4:151-6.
37. Marmor D. The effects of sulphasalazine on male fertility. *Reprod Toxicol* 1995;9:219-23.
38. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:513-33.
39. Sawyer D, Conner CS, Scalley R. Cimetidine: adverse reactions and acute toxicity. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:188-97.
40. Hayashi T, Miyata A, Yamada T. The impact of commonly prescribed drugs on male fertility. *Hum Fertil (Camb)* 2008;11:191-6.
41. Habal FM, Ravindran NC. Management of inflammatory bowel disease in the pregnant patient. *World J Gastroenterol* 2008;14:1326-32.
42. Tuccori M, Testi A, Antonioli L et al. Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. *Clin Ther* 2009;31:1426-53.
43. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. *Teratology. Obstet Gynecol* 2009;113:166-88.
44. Kumar S, Kumari A, Murarka S. Lifestyle factors in deteriorating male reproductive health. *Indian J Exp Biol* 2009;47:615-24.
45. Zampieri N, Zamboni C, Ottolenghi A, Camoglio FS. The role of lifestyle changing to improve the semen quality in patients with varicocele. *Minerva Urol Nefrol* 2008;60:199-204.
46. Palomba S, Giallauria F, Falbo A et al. Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Hum Reprod* 2008;23:642-50.
47. Sundby J, Olsen A, Schei B. Quality of care for infertility patients. An evaluation of a plan for a hospital investigation. *Scand J Soc Med* 1994;22:139-44.
48. van Empel I, Nelen WL, Tepe ET, van Laarhoven EA, Verhaak CM, Kremer JA. Weaknesses, strengths and needs in fertility care according to patients. *Hum Reprod* 2010;25:142-9.
49. Schmidt L. Infertile couples' assessment of infertility treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:649-53.
50. Halman LJ, Abbey A, Andrews FM. Why are couples satisfied with infertility treatment? *Fertil Steril* 1993;59:1046-54.
51. Hammarberg K, Astbury J, Baker H. Women's experience of IVF: a follow-up study. *Hum Reprod* 2001;16:374-83.
52. Souter VL, Penney G, Gorman DR. A survey of infertility practices in primary care in Scotland. *Br J Gen Pract* 1997;47:727-8.
53. Child-rearing ability and the provision of fertility services. *Fertil Steril* 2009;92:864-7.
54. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert AM. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 1997;27:363-70.
55. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1693-7.
56. Neubert D. Reproductive toxicology: the science today. *Teratog Carcinog Mutagen* 2002;22:159-74.



57. Queiroz EK, Waissmann W. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad Saude Publica* 2006;22:485-93.
58. Jensen TK, Bonde JP, Joffe M. The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup Med (Lond)* 2006;56:544-53.
59. Cherry N, Moore H, McNamee R et al. Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. *Occup Environ Med* 2008;65:708-14.
60. Correa A, Gray RH, Cohen R et al. Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am J Epidemiol* 1996;143:707-17.
61. Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Hum Reprod Update* 2005;11:43-57.
62. Ahlborg G, Jr., Axelsson G, Bodin L. Shift work, nitrous oxide exposure and subfertility among Swedish midwives. *Int J Epidemiol* 1996;25:783-90.
63. Paul M, Himmelstein J. Reproductive hazards in the workplace: what the practitioner needs to know about chemical exposures. *Obstet Gynecol* 1988;71:921-38.
64. Frazier LM. Workplace reproductive problems. *Prim Care* 2000;27:1039-56.
65. Verhaak CM, Smeenk JM, Evers AW, Kremer JA, Kraaiaam FW, Braat DD. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Hum Reprod Update* 2007;13:27-36.
66. Volgsten H, Skoog SA, Ekselius L, Lundkvist O, Sundstrom P, I. Prevalence of psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 2008;23:2056-63.
67. Schmidt L. Psychosocial burden of infertility and assisted reproduction. *Lancet* 2006;367:379-80.
68. Boivin J. A review of psychosocial interventions in infertility. *Soc Sci Med* 2003;57:2325-41.
69. Arnow BA. Relationships between childhood maltreatment, adult health and psychiatric outcomes, and medical utilization. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 12:10-5.
70. Cuijpers P, Langendoen Y, Bijl RV. Psychiatric disorders in adult children of problem drinkers: prevalence, first onset and comparison with other risk factors. *Addiction* 1999;94:1489-98.
71. Steinhausen HC, Blattmann B, Pfund F. Developmental outcome in children with intrauterine exposure to substances. *Eur Addict Res* 2007;13:94-100.
72. Weitoft GR, Hjern A, Haglund B, Rosen M. Mortality, severe morbidity, and injury in children living with single parents in Sweden: a population-based study. *Lancet* 2003;361:289-95.
73. Mesman J, Koot HM. Early preschool predictors of preadolescent internalizing and externalizing DSM-IV diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1029-36.
74. de Vries, J. N., Willems, D. L., Isarin, J., and Reinders, J. S. *Samenspel van factoren. Inventariserend onderzoek naar de ouderschapscompetenties van mensen met een verstandelijke handicap.* 2005. Amsterdam.
75. World Health Organization. *WHO Manual for the standardised investigation and diagnosis of the infertile couple.* Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
76. Hunault CC, Habbema JD, Eijkemans MJ, Collins JA, Evers JL, te Velde ER. 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.
77. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ et al. Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Hum Reprod* 2007;22:536-42.
78. Coppus SF, Opmeer BC, Logan S, van d, V, Bhattacharya S, Mol BW. 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;22:1353-8.
79. Mol BW, Dijkman B, Wertheim P, Lijmer J, van d, V, Bossuyt PM. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1997;67:1031-7.
80. Akande VA, Cahill DJ, Wardle PG, Rutherford AJ, Jenkins JM. The predictive value of the "Hull & Rutherford" classification for tubal damage. *BJOG* 2004;111:1236-41.
81. 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.
82. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG 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;368:216-21.
83. Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 1992;19:185-92.
84. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003;21:243-54.

85. Koivunen R, Pouta A, Franks S et al. Fecundability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo-amenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Hum Reprod* 2008;23:2134-9.
86. Matorras R, Diez J, Corcostegui B et al. Spontaneous pregnancy in couples waiting for artificial insemination donor because of severe male infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;70:175-8.
87. Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ* 2000;321:1259-62.
88. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333:1517-21.
89. Dunson DB, Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. *Hum Reprod* 1999;14:1835-9.
90. Stanford JB, White GL, Hatasaka H. Timing intercourse to achieve pregnancy: current evidence. *Obstet Gynecol* 2002;100:1333-41.
91. Ferreira-Poblete A. The probability of conception on different days of the cycle with respect to ovulation: an overview. *Adv Contracept* 1997;13:83-95.
92. Agarwal SK, Haney AF. Does recommending timed intercourse really help the infertile couple? *Obstet Gynecol* 1994;84:307-10.
93. Scarpa B, Dunson DB, Colombo B. Cervical mucus secretions on the day of intercourse: an accurate marker of highly fertile days. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:72-8.
94. Bouwmans CA, Lintsen BA, Al M et al. Absence from work and emotional stress in women undergoing IVF or ICSI: an analysis of IVF-related absence from work in women and the contribution of general and emotional factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1169-75.
95. Souter VL, Penney G, Hopton JL, Templeton AA. Patient satisfaction with the management of infertility. *Hum Reprod* 1998;13:1831-6.
96. Brandes M, Hamilton CJ, de Bruin JP, Nelen WL, Kremer JA. The relative contribution of IVF to the total ongoing pregnancy rate in a subfertile cohort. *Hum Reprod* 2010;25:118-26.
97. 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.
98. WHO 1999. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction - 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
99. WHO 2010. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen -5th ed. Switzerland: 2010.
100. Tuerlings JH, de France HF, Hamers A et al. Chromosome studies in 1792 males prior to intracytoplasmic sperm injection: the Dutch experience. *Eur J Hum Genet* 1998;6:194-200.
101. Vincent MC, Daudin M, De MP et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl* 2002;23:18-22.
102. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4177-88.
103. Bhasin S. Approach to the infertile man. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1995-2004.
104. Keck C, Gerber-Schafer C, Clad A, Wilhelm C, Breckwoldt M. Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options. *Hum Reprod Update* 1998;4:891-903.
105. Kanto S, Hiramatsu M, Suzuki K et al. Risk factors in past histories and familial episodes related to development of testicular germ cell tumor. *Int J Urol* 2004;11:640-6.
106. Shaw J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Physician* 2008;77:469-74.
107. Kanto S, Takahashi K, Maehara I, Fukuzaki A, Kyono K, Arai Y. Incidental testicular cancers that subsequently developed in oligozoospermic and azoospermic patients: report of three cases. *Fertil Steril* 2007;88:1374-6.
108. American Cancer Society. Can testicular cancer be found early? 2007.
109. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998;70:397-411.
110. Krausz C, Quintana-Murci L, Barboux S et al. A high frequency of Y chromosome deletions in males with nonidiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3606-12.
111. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997;336:534-9.
112. Peng X, Zeng X, Peng S, Deng D, Zhang J. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. *PLoS One* 2009;4:e5591.
113. Negri L, Benaglia R, Fiamengo B, Pizzocaro A, Albani E, Levi Setti PE. Cancer risk in male factor-infertility. *Placenta* 2008;29 Suppl B:178-83.

114. Phillips N, Jequier AM. Early testicular cancer: a problem in an infertility clinic. *Reprod Biomed Online* 2007;15:520-5.
115. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD002249.
116. Gomel V, Taylor PJ. In vitro fertilization versus reconstructive tubal surgery. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:306-9.
117. Patton PE, Williams TJ, Coulam CB. Results of microsurgical reconstruction in patients with combined proximal and distal tubal occlusion: double obstruction. *Fertil Steril* 1987;48:670-4.
118. Singhal V, Li TC, Cooke ID. An analysis of factors influencing the outcome of 232 consecutive tubal microsurgery cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:628-36.
119. Wu CH, Gocial B. A pelvic scoring system for infertility surgery. *Int J Fertil* 1988;33:341-6.
120. Marana R, Quagliarello J. Distal tubal occlusion: microsurgery versus in vitro fertilization--a review. *Int J Fertil* 1988;33:107-15.
121. Pandian Z, Akande VA, Harrild K, Bhattacharya S. Surgery for tubal infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006415.
122. Gomel V, McComb PF. Microsurgery for tubal infertility. *J Reprod Med* 2006;51:177-84.
123. Marana R, Quagliarello J. Proximal tubal occlusion: microsurgery versus IVF--a review. *Int J Fertil* 1988;33:338-40.
124. Johnson NP, Mak W, Sowter MC. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002125.
125. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;90:S66-S68.
126. Demiroglu A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2006;12:639-43.
127. Matalliotakis IM, Cakmak H, Mahutte N, Fragouli Y, Arici A, Sakkas D. Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. *Fertil Steril* 2007;88:1568-72.
128. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001398.
129. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000155.
130. Hughes E, Brown J, Tiffin G, Vandekerckhove P. Danazol for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000069.
131. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1488-504.
132. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1127:92-100.
133. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 2002;8:591-7.
134. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD004992.
135. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review. *J Reprod Med* 2006;51:164-8.
136. Dechaud H, Dechanet C, Brunet C, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B. Endometriosis and in vitro fertilisation: a review. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:717-21.
137. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999;5:483-92.
138. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:129-40.
139. Meskhi A, Seif MW. Premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:418-26.
140. Farhat R, Al-zidjali F, Alzahrani AS. Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotropic hypogonadism. *Pituitary* 2010;13:105-10.
141. Foresta C, Bettella A, Spolaore D, Merico M, Rossato M, Ferlin A. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. *Hum Reprod* 2004;19:1431-7.
142. Rhemrev JP, Lens JW, McDonnell J, Schoemaker J, Vermeiden JP. The postwash total progressively motile sperm cell count is a reliable predictor of total fertilization failure during in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2001;76:884-91.
143. Repping S, van Weert JM, Mol BW, de Vries JW, van d, V. Use of the total motile sperm count to predict total fertilization failure in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;78:22-8.



144. Tournaye H. Management of male infertility by assisted reproductive technologies. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:423-35.
145. Verheyen G, Tournaye H, Staessen C, De VA, Vandervorst M, Van SA. Controlled comparison of conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in patients with asthenozoospermia. *Hum Reprod* 1999;14:2313-9.
146. Pryor JP, Hendry WF. Ejaculatory duct obstruction in subfertile males: analysis of 87 patients. *Fertil Steril* 1991;56:725-30.
147. Tanrikut C, Goldstein M. Obstructive azoospermia: a microsurgical success story. *Semin Reprod Med* 2009;27:159-64.
148. Meng MV, Greene KL, Turek PJ. Surgery or assisted reproduction? A decision analysis of treatment costs in male infertility. *J Urol* 2005;174:1926-31.
149. Heidenreich A, Altmann P, Engelmann UH. Microsurgical vasovasostomy versus microsurgical epididymal sperm aspiration/testicular extraction of sperm combined with intracytoplasmic sperm injection. A cost-benefit analysis. *Eur Urol* 2000;37:609-14.
150. Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD002807.
151. Dohle GR, Ramos L, Pieters MH, Braat DD, Weber RF. Surgical sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection as treatment of obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1998;13:620-3.
152. Meniru GI, Gorgy A, Batha S, Clarke RJ, Podsiadly BT, Craft IL. Studies of percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA) and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod Update* 1998;4:57-71.
153. Houwen J, Lundin K, Soderlund B, Bergh C, Kremer JA, Ekerhovd E. Efficacy of percutaneous needle aspiration and open biopsy for sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1033-8.
154. Salihu HM, Aliyu MH. Sperm retrieval in infertile males: comparison between testicular sperm extraction and testicular sperm aspiration techniques. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115:370-9.
155. Bendsdorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000360.
156. Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Looman CW, Habbema JD. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study. *Hum Reprod* 1998;13:1553-8.
157. 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.
158. Custers IM, Steures P, Hompes P et al. Intrauterine insemination: how many cycles should we perform? *Hum Reprod* 2008;23:885-8.
159. Thonneau P, Marchand S, Tallec A et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6:811-6.
160. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817-21.
161. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Te VE, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001838.
162. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000;355:13-8.
163. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a716.
164. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril* 2010.
165. van Weert JM, Repping S, Van Voorhis BJ, van d, V, Bossuyt PM, Mol BW. Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004;82:612-20.
166. Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MM. Assisted hatching on assisted conception (IVF and ICSI). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD001894.
167. Modelreglement. Embryowet. 2004. Alphen aan den Rijn, Van Zuiden Communications B.V.
168. Romkens M, Gordijn B, Verhaak CM, Meuleman EJ, Braat DD. [No arguments to support an age limit for men entering an in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection programme]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:992-5.

169. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009;30:465-93.
170. Verhagen TE, Hendriks DJ, Bancsi LF, Mol BW, Broekmans FJ. The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008;14:95-100.
171. Dovey S, Sneeringer RM, Penzias AS. Clomiphene citrate and intrauterine insemination: analysis of more than 4100 cycles. *Fertil Steril* 2008;90:2281-6.
172. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 2002;8:141-54.
173. Henne MB, Stegmann BJ, Neithardt AB et al. The combined effect of age and basal follicle-stimulating hormone on the cost of a live birth at assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2008;89:104-10.
174. van DJ, Eijkemans MJ, Klinkert ER, te Velde ER, Fauser BC, Broekmans FJ. Cumulative live birth rates following IVF in 41- to 43-year-old women presenting with favourable ovarian reserve characteristics. *Reprod Biomed Online* 2007;14:455-63.
175. Pinborg A, Hougaard CO, Nyboe AA, Molbo D, Schmidt L. Prospective longitudinal cohort study on cumulative 5-year delivery and adoption rates among 1338 couples initiating infertility treatment. *Hum Reprod* 2009;24:991-9.
176. Verhaak CM, Smeenk JM, van MA, Kremer JA, Kraaimaat FW. A longitudinal, prospective study on emotional adjustment before, during and after consecutive fertility treatment cycles. *Hum Reprod* 2005;20:2253-60.
177. De BM, Ferec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod* 1996;2:669-77.
178. Vernaev V, Brugnion F, Tournaye H. [Inhibin B, predictive factor for testicular sperm recovery?]. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:767-70.
179. Belker AM, Thomas AJ, Jr., Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol* 1991;145:505-11.
180. Gerrard ER, Jr., Sandlow JI, Oster RA, Burns JR, Box LC, Kolettis PN. Effect of female partner age on pregnancy rates after vasectomy reversal. *Fertil Steril* 2007;87:1340-4.
181. Silber SJ, Grotjan HE. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. *J Androl* 2004;25:845-59.
182. Evers JH, Collins J, Clarke J. Surgery or embolisation for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD000479.
183. Laven JS, Haans LC, Mali WP, te Velde ER, Wensing CJ, Eimers JM. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril* 1992;58:756-62.
184. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *World Health Organization. Fertil Steril* 1992;57:1289-93.
185. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol* 1996;155:1636-8.
186. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G et al. Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane Review—a contrary opinion. *Eur Urol* 2006;49:258-63.
187. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S et al. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril* 2007;88:639-48.
188. Elzanaty S, Malm J. Effects of ejaculation-to-analysis delay on levels of markers of epididymal and accessory sex gland functions and sperm motility. *J Androl* 2007;28:847-52.
189. Licht RS, Handel L, Sigman M. Site of semen collection and its effect on semen analysis parameters. *Fertil Steril* 2008;89:395-7.
190. Makler A, Zaidise I, Paldi E, Brandes JM. Factors affecting sperm motility. I. In vitro change in motility with time after ejaculation. *Fertil Steril* 1979;31:147-54.
191. Gerris J. Methods of semen collection not based on masturbation or surgical sperm retrieval. *Hum Reprod Update* 1999;5:211-5.
192. Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia* 2007;39:203-15.
193. Opsahl MS, Dixon NG, Robins ER, Cunningham DS. Single vs. multiple semen specimens in screening for male infertility factors. A comparison. *J Reprod Med* 1996;41:313-5.
194. Keel BA. Within- and between-subject variation in semen parameters in infertile men and normal semen donors. *Fertil Steril* 2006;85:128-34.
195. Tielemans E, Heederik D, Burdorf A, Loomis D, Habbema DF. Intraindividual variability and redundancy of semen parameters. *Epidemiology* 1997;8:99-103.

196. Sigman M, Glass S, Campagnone J, Pryor JL. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2006;85:1409-14.
197. Lenzi A, Lombardo F, Sgro P et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril* 2003;79:292-300.
198. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2002;77:491-8.
199. Lewis-Jones DI, Aird IA, Biljan MM, Kingsland CR. Effects of sperm activity on zinc and fructose concentrations in seminal plasma. *Hum Reprod* 1996;11:2465-7.
200. Elzanaty S, Richthoff J, Malm J, Giwercman A. The impact of epididymal and accessory sex gland function on sperm motility. *Hum Reprod* 2002;17:2904-11.
201. Chia SE, Ong CN, Chua LH, Ho LM, Tay SK. Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. *J Androl* 2000;21:53-7.
202. Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P et al. Immunoglobulin G antisperm antibodies and prediction of spontaneous pregnancy. *Fertil Steril* 2009;92:1659-65.
203. Smeenk JM, Verhaak CM, Stolwijk AM, Kremer JA, Braat DD. Reasons for dropout in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril* 2004;81:262-8.
204. Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod* 2008;23:2050-5.
205. Verhaak CM, Smeenk JM, Evers AW, van MA, Kremer JA, Kraaimaat FW. Predicting emotional response to unsuccessful fertility treatment: a prospective study. *J Behav Med* 2005;28:181-90.
206. Read J. Sexual problems associated with infertility, pregnancy, and ageing. *BMJ* 2004;329:559-61.
207. Khademi A, Alleyassin A, Amini M, Ghaemi M. Evaluation of sexual dysfunction prevalence in infertile couples. *J Sex Med* 2008;5:1402-10.
208. Boivin J, Takefman JE, Brender W, Tulandi T. The effects of female sexual response in coitus on early reproductive processes. *J Behav Med* 1992;15:509-18.
209. Shindel AW, Nelson CJ, Naughton CK, Ohebshalom M, Mulhall JP. Sexual function and quality of life in the male partner of infertile couples: prevalence and correlates of dysfunction. *J Urol* 2008;179:1056-9.
210. Monga M, Alexandrescu B, Katz SE, Stein M, Ganiats T. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. *Urology* 2004;63:126-30.
211. Rantala ML, Koskimies AI. Sexual behavior of infertile couples. *Int J Fertil* 1988;33:26-30.
212. Baste V, Riise T, Moen BE. Radiofrequency electromagnetic fields; male infertility and sex ratio of offspring. *Eur J Epidemiol* 2008;23:369-77.
213. Mollerlokken OJ, Moen BE. Is fertility reduced among men exposed to radiofrequency fields in the Norwegian Navy? *Bioelectromagnetics* 2008;29:345-52.
214. Brand, T. and Stinis, H. P. J. *Themanummer Voortplanting, zwangerschap en werk. Tijdschr.Bedrijfs.Verzekeringsgeneesk.* 14[9], 385-432. 2006.
215. Roeleveld, N. *Epidemiologisch onderzoek naar reproductiestoornissen en beroepsmatige blootstelling in Nederland. Tijdschr.Bedrijfs.Verzekeringsgeneesk.* 14[9], 391-395. 2006.
216. Sallmén, M. and Lindbohm, M. L. *Pesticides, lead and solvents: pregnancy outcome and fertility. Tijdschr.Bedrijfs.Verzekeringsgeneesk.* 14[9], 396-400. 2006.
217. Fiddellers AA, van Montfoort AP, Dirksen CD et al. Single versus double embryo transfer: cost-effectiveness analysis alongside a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 2006;21:2090-7.
218. Dutch Health Council. *Occupational exposure to organic solvents: effects on human reproduction.* 2008.
219. Ijsendoorn, F. *Arbeidsverzuim door vruchtbaarheidsbehandelingen.* 2009. Utrecht, Kennispunt recht, economie, bestuur en organisatie.
220. Detaille SI, Haafkens JA, van Dijk FJ. What employees with rheumatoid arthritis, diabetes mellitus and hearing loss need to cope at work. *Scand J Work Environ Health* 2003;29:134-42.
221. Detaille SI, Haafkens JA, Hoekstra JB, van Dijk FJ. What employees with diabetes mellitus need to cope at work: views of employees and health professionals. *Patient Educ Couns* 2006;64:183-90.
222. Varekamp I, Haafkens JA, Detaille SI, Tak PP, van Dijk FJ. Preventing work disability among employees with rheumatoid arthritis: what medical professionals can learn from the patients' perspective. *Arthritis Rheum* 2005;53:965-72.
223. Appleton, T. C., Baetens, P., Baron, J., Bitzer, J., Boivin, J., Corrigan, E., Daniels, K. R., Darwish, J., Guerra Diaz, D., Hammar, M., Kentenich, H., McWhinnie, A., Strauss, B., Thorn, P., and Wischmann, T. *Guidelines for counselling in infertility.* 2001.
224. ACOG committee opinion. Number 368. June 2007. Adoption. *Obstet Gynecol* 2007;109:1507-10.