



Indicaties voor IVF

1 OMSCHRIJVING VAN HET PROBLEEM

In het Planningsbesluit van 1989 wordt 'vermoeden van tubapathologie' beschouwd als de indicatie voor IVF. Daarnaast wordt voorzien in uitbreiding op termijn van de indicatiestelling met endometriose, onbegrepen subfertiliteit en mannelijke subfertiliteit. In het jaaradvies 1991 van de Gezondheidsraad wordt geconstateerd dat deze uitbreiding heeft plaatsgevonden, maar dat nog onduidelijkheid bestaat over de definitie van de verschillende indicaties (1). In 1993 heeft de Werkgroep IVF van de NVOG een indicatielijst geformuleerd die ook door de Nederlandse IVF-centra is geaccepteerd (2):

Tubapathologie: IVF is direct aangewezen als beide eileiders volledig geblokkeerd zijn en als aannemelijk is dat IVF een hogere succeskans heeft dan tubachirurgie. Bij verminderde tubafunctie, al dan niet na operatie, komt IVF in aanmerking na (minimaal) twee jaar onvervulde kinderwens.

Endometriose: Afhankelijk van de ernst is medicamenteuze of operatieve behandeling aangewezen. IVF komt in aanmerking als er na twee tot vier jaar (bij lichte vormen) en na behandeling geen zwangerschap is ontstaan.

Mannelijke subfertiliteit: IVF is aangewezen na ten minste 3 jaar onvervulde kinderwens.

Hormonale stoornissen: IVF komt pas in aanmerking nadat andere behandelingen (met name ovulatie-inductie) geen resultaat hebben gehad en de infertiliteitsduur ten minste twee jaar is.

Onbegrepen subfertiliteit: IVF komt in aanmerking na vier jaar onvervulde kinderwens.

Therapieresistente 'cervical hostility': IVF komt in aanmerking nadat IUI-behandelingen gedurende tenminste 6 cycli niet tot zwangerschap hebben geleid.

In deze indicatielijst spelen echter alleen de diagnostische categorie en de duur van de fertiliteitsstoornis een rol. In hoeverre dienen andere factoren invloed te hebben op de indicatiestelling? Bij welke indicaties moeten eerst andere, minder belastende en risicovolle behandelingen geprobeerd worden? Sinds 1993 is er nieuwe kennis over deze vragen gekomen. Daardoor zijn er in de verschillende IVF-centra grote verschillen in indicatiestelling ontstaan (3). In deze richtlijn wordt op basis van de ter beschikking staande kennis een poging gedaan om bovenstaande vragen te beantwoorden en op grond daarvan te komen tot aanpassing van de indicatielijst.

2 ANALYSE VAN DE BESCHIKBARE KENNIS

2.1 Inleiding

Om te evalueren voor welke indicaties IVF geïndiceerd is, zou men volgens de principes van evidence-based medicine voor elke indicatie een meta-analyse van randomized controlled trials (RCT) of een grote multicentre studie moeten verrichten. Ook al zou uit zo'n studie blijken dat IVF leidt tot een zwangerschapskans die significant verhoogd is ten opzichte van de spontane kans op zwangerschap of ten opzichte van de kans op zwangerschap na conventionele behandeling,

dan nog is niet zeker of IVF de voorkeur verdient. Dit zou moeten blijken uit een kosten/baten-analyse waarin de verhoogde kans op zwangerschap afgezet zou moeten worden tegen de nadelen, de risico's en de kosten van IVF. Helaas bestaat er geen enkele RCT waarin de kans op zwangerschap na IVF vergeleken wordt met de spontane kans voor welke indicatie dan ook. Twaalf tot vijftien jaar geleden was een gerandomiseerde studie 'IVF versus afwachten' voor de meest voorkomende indicaties – tubapathologie, onbegrepen subfertiliteit en mannelijke subfertiliteit – misschien nog mogelijk geweest. In deze tijd lijkt dat niet meer haalbaar, omdat IVF een algemeen geaccepteerde behandeling is en de meeste infertiele paren (en hun artsen) van mening zijn dat zij recht hebben op deze behandeling wanneer ze lang genoeg hebben gewacht op het spontaan optreden van een zwangerschap.

Ten aanzien van ernstige tubapathologie en ernstige endometriose lijkt het biologisch plausibel om aan te nemen dat, indien chirurgische of medicamenteuze behandeling niet (meer) in aanmerking komt, IVF beter is dan wachten op een spontane zwangerschap.

Ten aanzien van de indicatie cervical hostility bestaat er geen algemeen aanvaarde definitie. Wat de een als een cervixfactor beschouwt, zal een ander zien als een vorm van mannelijke of zelfs onbegrepen subfertiliteit, of wijten aan onzorgvuldige timing van de postcoitum-test. Het is hier niet de plaats om op dit probleem in te gaan. Als men aanneemt dat cervical hostility een aparte entiteit is, betreft het een klein indicatiegebied, waar intra-uteriene inseminatie (IUI) de eerste vorm van behandeling is, zoals verwoord in de IVF-indicatielijst uit 1993 (2). Een soortgelijk door vraagtekens gekenmerkt, klein indicatiegebied betreft immunologische subfertiliteit. Omdat zowel bij cervical hostility als bij immunologische subfertiliteit sprake is van een gestoorde interactie tussen zaad en slijm, worden zij hier in één indicatiegebied opgenomen (4).

Ten aanzien van de indicatie cyclusstoornissen bestaat er algemene overeenstemming over het behandeltraject: IVF komt pas in aanmerking als ovulatie-inductie lang genoeg geprobeerd is (zie de NVOG-richtlijn Anovulatie en kinderwens). De grootste onzekerheid blijft bestaan over de indicaties onbegrepen subfertiliteit en mannelijke subfertiliteit. Wij zullen hier trachten een indruk te

geven van de effectiviteit van IVF voor deze twee grote indicatiegebieden.

2.2 Observationale studies

Het is bijzonder moeilijk om goede en betrouwbare informatie uit observationele studies te verkrijgen.

Dit komt door de volgende factoren:

- vaak is niet duidelijk wat bedoeld wordt met zwangerschap: positieve zwangerschapstest, klinische zwangerschap, doorgaande zwangerschap, of een zwangerschap die leidt tot de geboorte van een kind;
- vaak wordt niet duidelijk of het zwangerschapscijfer gerelateerd wordt aan de stimulatiefase, de follikelpunctie of de embryotransfer; de vermelde succesansen kunnen daarom veel positiever lijken dan ze in werkelijkheid zijn;
- vaak is er geen informatie over de indicatie tot IVF en als deze wel wordt genoemd, ontbreekt meestal de definitie;
- meestal wordt het cumulatieve zwangerschapscijfer na een aantal pogingen volgens de lifetable-methode berekend. Een aanname van deze methode is dat paren die niet doorgaan met de behandeling dezelfde kans op succes gehad zouden hebben als paren die wel doorgaan. Dit blijkt niet zo te zijn: paren die stoppen met verdere behandeling hebben gemiddeld een lagere kans op succes indien ze waren doorgegaan (5). Hiermee rekening houdend konden Stolwijk et al. een correctiefactor van de cumulatieve zwangerschapscijfers na meerdere cycli berekenen (6).

Om een realistische indruk te krijgen van de succesansen na IVF voor de indicaties onbegrepen subfertiliteit en mannelijke subfertiliteit zijn de resultaten verzameld van twee gezaghebbende, grote en (relatief) duidelijk gedefinieerde buitenlandse publicaties (7, 8) en twee grote publicaties van eigen bodem (6, 9). Uit deze studies blijkt het volgende: de overall kans op een doorgaande zwangerschap per eerste begonnen IVF-poging varieert van 12-20%. De cumulatieve kans op doorgaande zwangerschap na drie IVF-pogingen varieert gemiddeld voor alle indicaties van 30-40%.

Deze kans is hoger voor de indicatie onbegrepen subfertiliteit en lager voor de indicatie mannelijke subfertiliteit.

Uit deze cijfers is duidelijk dat IVF wegens onbegrepen subfertiliteit en mannelijke subfertiliteit tot zwangerschappen leidt, maar of (en zo ja hoeveel) de spontane zwangerschapskans hierdoor verbetert, is onbekend. Met behulp van prognostische modellen is het wel mogelijk hier een indruk over te krijgen.

2.3 Schatting van de spontane kans en de kans na IVF met behulp van prognostische modellen

Met behulp van prognostische modellen kan een schatting gemaakt worden van de kans op zwangerschap – zowel spontaan als na IVF – binnen een bepaalde periode. Door middel van een multivariate analyse wordt een combinatie van prognostische factoren geselecteerd die de kans op zwangerschap voorspelt. Voorwaarde voor een prognostisch model is dat gecorrigeerd wordt voor de meestal sterke samenhang tussen de prognostische factoren en voor verschillen in duur van de follow-up. Verder dienen prognostische factoren van de vrouw en van de man in het model te worden betrokken. De modellen van Collins et al. (10), Eimers et al. (11) en Snick et al. (12) voldoen het beste aan de hierboven gestelde voorwaarden om de spontane kans te schatten.

Er bestaan drie prognostische modellen die de kans op zwangerschap na IVF voorspellen. Het eerste is ontwikkeld door Haan en gebaseerd op een grote, prospectieve, multicentre-studie die in ons land verricht is gedurende de tweede helft van de jaren tachtig (13).

Het tweede model is gebaseerd op alle door de Human Fertilization Embryology Authority (HFEA) tussen augustus 1991 en april 1994 ($n \approx 37.000!$) in het Verenigd Koninkrijk geregistreerde 'gewone' IVF-cycli (14). De 'overall succeskans' wordt uitgedrukt als het percentage geboren kinderen als gevolg van zwangerschap in de eerste IVF-cyclus. De variatie van deze succeskans tussen de centra is groot: 9-26%. Dit percentage is voor de leeftijd van de vrouw, de indicatie en duur van de fertiliteitsstoornis gecorrigeerd, dat wil zeggen dat de verschillen niet verklaard kunnen worden door een gunstiger resp. ongunstiger samenstelling van de patiëntengroep.

Het derde model is van Stolwijk et al. (15) en komt in grote lijnen overeen met het Britse model.

Uit de resultaten van de modellen die de spontane kans op zwangerschap inschatten, blijkt dat deze sterk beïnvloed wordt door de diagnostische categorie, de leeftijd van de vrouw, de duur van de fertiliteitsstoornis en de vraag of er binnen de

relatei een eerdere zwangerschap tot stand is gekomen of niet.

In de IVF-resultaten van het model-Haan valt in de eerste plaats op de grote en negatieve invloed van de diagnostische categorie mannelijke subfertiliteit ten opzichte van onbegrepen subfertiliteit (13).

Hierbij moet echter bedacht worden dat het model-Haan stamt uit een tijd dat ICSI nog niet bestond.

De resultaten van standaard-IVF zullen daarom nu beter zijn dan vroeger toen – ook bij zeer ernstige mannelijke subfertiliteit – IVF de enige mogelijkheid was om een eigen kind te krijgen.

Daarom gaan de uitkomsten van het model-Haan voor deze tijd niet meer op. Op grond van de resultaten van de hiervoor genoemde

observationele studies kan geconcludeerd worden dat voor de matige vormen van mannelijke

subfertiliteit waarvoor 'gewone' IVF nog steeds is geïndiceerd, de kans op zwangerschap lager is

dan voor de indicatie onbegrepen subfertiliteit.

Ook voor IVF zien we dat de factoren leeftijd, duur fertiliteitsstoornis en primair t.o.v. secundair de kans op zwangerschap sterk beïnvloeden.

Worden de door de modellen geschatte kansen op zwangerschap – spontaan en na IVF – met elkaar

vergeleken, dan valt op hoe groot de kans op spontane zwangerschap, ook na vele jaren

infertiliteit, nog kan zijn. Dit geldt in het bijzonder voor onbegrepen en milde mannelijke subfertiliteit

wanneer de vrouw nog relatief jong is. Voor een aantal situaties is het nog maar de vraag of een

beperkt aantal IVF-cycli de kans op spontane zwangerschap binnen een periode van

bijvoorbeeld 1 jaar voldoende verhoging om een risicovolle behandeling als IVF te rechtvaardigen.

Deze vraag is des te dringender nu uit de Britse gegevens blijkt dat er tussen IVF-klinieken grote

verschillen in succeskans kunnen bestaan. Deze kennis noopt tot terughoudendheid ten aanzien

van IVF. In daarvoor geëigende situaties moet het subfertiële paar aangemoedigd worden hun

spontane kans voldoende tijd te gunnen.

2.4 Intra-uteriene inseminatie met opgewerkt zaad vooraf laten gaan aan IVF?

Voor de indicatie mannelijke subfertiliteit is een meta-analyse gepubliceerd (16) waaruit blijkt dat

intra-uteriene inseminatie t.o.v. getimed coïtus de kans op zwangerschap verhoogt. Of lichte ovariële

hyperstimulatie deze kans verder gunstig beïnvloedt, is nog niet zeker. Voor de indicatie

'onbegrepen' geeft de literatuur duidelijke aanwijzingen dat intra-uteriene inseminatie in

combinatie met ovariële hyperstimulatie de kans op zwangerschap verhoogt (18).

Omdat intra-uteriene inseminatie (al dan niet gecombineerd met lichte ovariële hyperstimulatie) in vergelijking met IVF weinig belastend en risicovol is, lijkt het zinvol om voor de indicaties onbegrepen en mannelijke subfertiliteit intra-uteriene inseminatie aan IVF vooraf te laten gaan. Nadere details over zo'n beleid zullen verwoord worden in een binnenkort te verwachten NVOG-richtlijn Intra-uteriene inseminatie.

3 MINIMAAL VEREISTE ZORG

Het zal nu duidelijk zijn dat er nog veel onzeker is en dat de hieronder voorgestelde indicatielijst in de toekomst – op grond van resultaten van nieuw onderzoek – ongetwijfeld weer bijgesteld zal moeten worden. Wel dient de thans vigerende indicatielijst uit 1993 (1) aangepast te worden, omdat zij alleen is gebaseerd op de diagnostische categorieën en de duur van de fertiliteitsstoornis. Uit de analyse van de beschikbare kennis komt naar voren dat ook de leeftijd van de vrouw en het gegeven of de fertiliteitsstoornis primair of secundair is, van belang zijn. Sinds 1993 is de rol van ICSI als zeer succesvolle behandeling bij ernstige mannelijke subfertiliteit uitgekristalliseerd en zijn meer gegevens over de kans op zwangerschap na intra-uteriene inseminatie beschikbaar gekomen. Ten aanzien van de leeftijd van de vrouw is duidelijk dat zowel de spontane kans als de kans na IVF sterk afneemt. De kansen met IVF zijn toch nog zoveel hoger (althans in klinieken met redelijke tot goede succeskansen) dat jaren wachten op een spontane zwangerschap bij vrouwen die 36 jaar of ouder zijn, moet worden afgeraden. Boven het 40e jaar zijn deze kansen zo afgenomen dat de behandeling niet meer opweegt tegen risico's, kosten en belasting. Als het in de toekomst mogelijk zou worden om de invloed van ovariële veroudering te meten, zal deze leeftijdsgrens wellicht geïndividualiseerd kunnen worden. Zolang dit niet het geval is, raden wij IVF boven het 40e levensjaar nadrukkelijk af. Ten aanzien van de andrologische subfertiliteit is het moeilijk om de kans op zwangerschap in te schatten op basis van een semenanalyse. Een relatief vaak gebruikte parameter die een aantal semenparameters combineert, is de VCM (volume × concentratie × % graad I en II motiele zaadcellen) (18). Met de huidige kennis is het onmogelijk om de morfologie van de spermatozoa

te betrekken bij de indicatiestelling van IVF, zodat hiervan is afgezien.

Of in het verleden al wel of geen zwangerschap tot stand is gekomen, is een belangrijke prognostische factor. Het is echter lastig om aan te geven op welke wijze dit gegeven bij de indicatiestelling een rol moet spelen. Voor het paar is het moeilijk te begrijpen en vaak niet acceptabel als het na een abortus of een EUG te horen krijgt dat om die reden nog langer afgewacht zou moeten worden. Bovendien is de groep met een secundaire fertiliteitsstoornis relatief klein. Om deze redenen hebben wij geen poging ondernomen om de factor 'secundair' in de indicatielijst te verwerken. Deze indicatielijst geldt dus alleen voor *primaire fertiliteitsstoornissen*.

Voor de individuele counseling is het gegeven primair versus secundair wel belangrijk en is het aan te bevelen om bij een secundaire fertiliteitsstoornis langer te wachten, als dit nog acceptabel is.

Of er in Nederland net zulke grote verschillen in succeskans zijn als in Groot-Brittannië, is niet bekend. Dit gegeven kan daarom geen invloed uitoefenen op de hier bepleite indicatielijst. Wel is het van belang om hier gegevens over te verzamelen. Een verplichte registratie en een centrale interpretatie van IVF-gegevens, met een regelmatige feedback naar de centra, is daarom onontbeerlijk.

Bepaling van vroegfolliculair FSH of uitvoeren van ovariële reservetesten kan overwogen worden, vooral bij onbegrepen subfertiliteit. Bij een duidelijk verhoogde FSH-spiegel kan IVF worden afgeraden. Bij welke grenswaarde dit het geval is, hangt af van de gebruikte assay (zie in dit verband: 19)

De hieronder voorgestelde indicatielijst moet gezien worden als een compromis tussen de vaak aanwezige sterke wens van het paar om zo snel mogelijk behandeld te worden, en de noodzakelijke terughoudendheid die gewenst is om de spontane kans op zwangerschap voldoende tijd te gunnen. De voorgestelde wachttijden zijn minimum wachttijden die ten minste aangehouden moeten worden.

Voor de indicaties waarvoor nog steeds een reële kans op zwangerschap bestaat, kan langer afwachten in het algemeen aangemoedigd worden.

Op grond van deze overwegingen zijn de volgende indicaties voor IVF geformuleerd waarbij de aard van de infertiliteit, de leeftijd van de vrouwelijke partner en de duur van de infertiliteit de doorslaggevende parameters zijn.

3.1 Tubapathologie

Indien reconstructieve tubachirurgie bij een absolute tubafactor niet zinvol wordt geacht, kan het paar direct geaccepteerd worden voor IVF. Bij verminderde tubafunctie maar geen dubbelzijdige afsluiting, of soms na tubachirurgie, kan IVF plaatsvinden na twee jaar kinderwens of resp. een tot twee jaar postoperatief. Indien de vrouw 36 jaar of ouder is, worden deze perioden ingekort tot een jaar.

3.2 Onverklaarde subfertiliteit

IVF wordt aangeboden na ten minste drie jaar bestaande kinderwens. Indien de vrouw 36 jaar is of ouder: na ten minste twee jaar. Als de vrouw tegen de 40 loopt, kan deze periode verkort worden als zou blijken dat zij twee jaar later het 40e levensjaar gepasseerd is en om die reden niet meer in aanmerking zou kunnen komen voor IVF. Voorafgaand aan IVF dient in een aantal cycli intra-uteriene inseminatie te hebben plaatsgevonden (voor details zie de NVOG-richtlijn Intra-uteriene inseminatie).

3.3 Andrologische subfertiliteit

De volgende groepen kunnen in de praktijk een leidraad zijn:

$VCM \leq 1 \times 10^6$
primair ICSI

$VCM 1-10 \times 10^6$
IVF na twee jaar (leeftijd vrouw ≥ 36 jaar na een jaar); voorafgaand aan IVF dient in een aantal cycli intra-uteriene inseminatie verricht te worden (zie NVOG-richtlijn Intra-uteriene inseminatie)

$VCM > 10 \times 10^6$
beleid als bij onverklaarde subfertiliteit

3.4 Endometriose

Bij minimale en lichte endometriose (eventueel na adequate behandeling) wordt het beleid gevoerd zoals bij onverklaarde subfertiliteit. Bij ernstige

endometriose is de indicatiestelling identiek aan die bij tubapathologie.

3.5 Cervixfactor/immunologische subfertiliteit

Na een infertiliteitsduur van twee jaar wordt de indicatie voor IVF gesteld tenzij de vrouw (bijna) 40 is (zie de opmerking bij 3.2, onverklaarde subfertiliteit). Hieraan voorafgaand zal in een aantal cycli intra-uteriene inseminatie worden verricht zonder ovariële hyperstimulatie (zie NVOG-richtlijn Intra-uteriene inseminatie).

3.6 Hormonale stoornissen

Eerst ovulatie-inductie volgens de NVOG-richtlijn Anovulatie en kinderwens. Dit betekent dat tot IVF kan worden overgegaan na 12 cycli ovulatie-inductie met gonadotrofinen. Of ook hier intra-uteriene inseminatie aan IVF vooraf dient te gaan, zal besproken worden in de NVOG-richtlijn Intra-uteriene inseminatie. Indien tijdens de behandeling met gonadotrofinen bij herhaling sprake is van het staken van cycli in verband met een dreigend ovariëel hyperstimulatiesyndroom of abnormale follikelgroei resp. het niet optreden van ovulatie, kan reeds eerder besloten worden tot IVF. Bij een lage ovariële respons (ook met hogere doses gonadotrofinen) moet IVF worden ontraden.

4 VUISTREGELS

- 1 IVF dient pas toegepast te worden wanneer de kans op zwangerschap daardoor in belangrijke mate groter wordt dan de spontane zwangerschapskans.
- 2 De kans op een spontane zwangerschap is dikwijls groter dan men op het eerste gezicht zou denken en de kans op zwangerschap na IVF is veelal kleiner dan wordt ingeschat.
- 3 Of IVF voor een bepaald paar de moeite loont, hangt sterk af van de overall succeskans van het desbetreffende IVF-centrum.
- 4 Zolang meting van de individuele ovariële veroudering niet betrouwbaar uitgevoerd kan worden, is toepassing van IVF na de 41e verjaardag niet zinvol.

LITERATUUR

- 1 Gezondheidsraad. Beraadsgroep Geneeskunde. Jaaradvies Gezondheidszorg 1991. Den Haag: Gezondheidsraad 1992; publicatie nr 1991/24.
- 2 Jansen CAM. Indicaties voor IVF. Ned Tijdschr Obstet Gynaecol 1993; 106: 35-6.
- 3 Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997;/03, p 44.
- 4 Te Velde ER, van Kooij RJ, Waterreus JJH. Intrauterine insemination of washed husband's spermatozoa: a controlled study. Fertil Steril 1989; 51: 182-5.
- 5 Te Velde ER, Koudstaal J, Eimers JM. Assisted conception for infertility (letter). BMJ 1992; 305: 1097-8.
- 6 Stolwijk AM, Hamilton CJCM, Hollanders JMG, Bastiaans LA, Zielhuis GA. A more realistic approach to the cumulative pregnancy rate after in-vitro fertilization. Hum Reprod 1996; 11: 3, 660-3.
- 7 FIVNAT (French In Vitro National). French national IVF registry: analysis of 1986 to 1990 data. Fertil Steril 59; 3: 1993, 587-95.
- 8 Lin Tan S, Royston P, Campbell S, Jacobs HS, Betts J, Mason B, Edwards RG. Cumulative conception and livebirth rates after in-vitro fertilisation. The Lancet 1992; 339: 1390-4.
- 9 Haan GHMG. Effekten en kosten van in-vitro-fertilisatie, een prospectieve multicenter studie. Dissertatie 13-10-1989, Maastricht.
- 10 Collins JA, Burrows EA, Willan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. Fertil Steril 1995; 64: 1, 22-8.
- 11 Eimers JM, Te Velde ER, Gerritse R, Vogelzang ET, Looman CWN, Habbema JDF. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. Fertil Steril 1994; 61: 1, 44-51.
- 12 Snick HKA, Snick TS, Evers JLH, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. Hum Reprod 1997; 12: 1582-8.
- 13 Haan G, Bernardus RE, Hollanders JMG, Leerentveld RA, Prak FM, Naaktgeboren N. Results of IVF from a prospective multicentre study. Hum Reprod 1991; 6: 6, 805-10.
- 14 Templeton A, Morris JM, Parslow W. Factors that affect outcome of in vitro fertilisation treatment. Lancet 1996; 34: 1402-6.
- 15 Stolwijk AM, Zielhuis GA, Hamilton CJCM, Straatman H, Hollanders JMG, Goverde HJM, Van Dop PA, Verbeek ALM. Prognostic models for the probability of achieving an ongoing pregnancy after IVF and the importance of testing their predictive value. Hum Reprod 1996; 11: 2298-303.
- 16 Cohlen BJ. Intrauterine insemination for treating male subfertility or cervical hostility. Dissertatie december 1997, Utrecht, p 149-215.
- 17 Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intra-uterine insemination in the treatment of persistent infertility. Hum Reprod 1997; 12: 1865-72.
- 18 Glazener CMA, Kelly NJ, Weir MJA, David JSE, Cornes JS, Hull MGR. The diagnosis of male infertility-prospective time; specific study of conception rates related to seminal analysis and post-coital sperm mucus penetration and survival. Hum Reprod 1987; 2: 665-71.
- 19 Te Velde ER, Bancsi L, Broekmans FJMM. Leeftijd en infertiliteit. In: Evers JLH, Heineman MJ, red. Fertilitiestoornissen. Utrecht: Bunge, 1997.

© 1998 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 559e ledenvergadering d.d. 9 mei 1998 te Leeuwarden. Deze richtlijn is namens de Werkgroep Voortplantingsendocrinologie en Fertiliteit (sectie IVF) opgesteld door een stuurgroep onder leiding van prof.dr.E.R. te Velde. NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening 9 mei 1998

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE
Lomanlaan 103
Postbus 20061, 3502 LB Utrecht.
<http://www.nvog.nl>