
Fertiliteitsonderzoek en behandel mogelijkheden

Doel

Met deze richtlijn willen we hulpverleners de tools bieden bij het onderzoek en beleid van en voor sub- en infertiele paren. Het doel van de richtlijn is het bewerkstelligen van continuïteit en consistentie van zorg op een optimale manier voor subfertiele paren.

Doelgroep

Gynaecologen, arts- assistenten en verpleegkundigen werkzaam op de polikliniek gynaecologie/ fertiliteit

Inhoud

1. Inleiding
2. Definities
3. Oorzaken
4. Anamnese
5. Onderzoek
 - OFO flowchart
6. Mannelijke subfertiliteit; semenanalyse
7. Cyclusstoornissen
 - Oligo- /amenorroe flowchart
8. Resultaten flowchart
9. Behandel mogelijkheden

1. Inleiding

De fertiliteit van een paar hangt van meerdere factoren af. Deze factoren, zowel bij de man als bij de vrouw, bepalen de zwangerschapskans van een paar.

De belangrijkste prognostische factoren voor het uitblijven van een spontane zwangerschap zijn leeftijd van de vrouw, het resultaat van de semenanalyse, de duur van de subfertiliteit en of er sprake is van primaire of secundaire subfertiliteit.

In Suriname is sub- en infertiliteit vaak nog een taboe, waardoor de exacte incidentie moeilijk te bepalen is. Uit internationale cijfers blijkt dat ongeveer 1 op de 6 paren te maken krijgt met subfertiliteit⁴.

2. Definities

Infertiliteit: Het onvermogen tot voortplanting

Subfertiliteit²:

- Meer dan 12 maanden uitblijven van zwangerschap bij op conceptie gerichte coïtus bij vrouwen ≤ 35 jaar
- Meer dan 6 maanden uitblijven van zwangerschap bij op conceptie gerichte coïtus bij vrouwen > 35 jaar

Op conceptie gerichte coïtus: geslachtsgemeenschap ten tijde van de ovulatie

Oligomenorroe: interval tussen de menstruaties >35 dagen en < 6 maanden

Amenorroe: uitblijven menstruatie > 6 maanden

Oligo-/anovulatie: niet (regelmatig) plaatsvinden van een eisprong in de vruchtbare levensfase. Anovulatie uit zich in oligomenorroe of amenorroe.

Ovulatie-inductie : behandeling van vrouwen met cyclusstoornissen en anovulatie

Clomifeenresistentie: onvoldoende follikelgroei bij een dosering van 150mg/dag op CD 3 t/m 5

Afkortingen

OFO: Oriënterend Fertiliteits Onderzoek

PCT = Postcoïtale test

VCM = Volume x Concentratie x Motiliteit: Totaal aantal bewegende zaadcellen per ejaculaat

CC = Clomifeencitraat (Clomid)

OVIN = ovulatie-inductie

IUI = intra uteriene inseminatie

MOH = milde ovariële hyperstimulatie

3. Oorzaken

Vrouw¹

Leeftijd (meest voorkomende oorzaak)

De meest voorkomen oorzaak in de afgelopen jaren is de leeftijd. Vanaf 35 jaar oud worden nemen de problemen om zich voort te planten toe (ovariële reserve verminderd, kwaliteit eicellen verminderd) Tegelijkertijd worden de risico's op miskramen en foetale misvormingen hoger

Anovulatoire cycli

Aandoeningen uterus/adnexen

- Endometriose
- Anovulatoire cycli (zoals PCOS, prematuur ovarieel falen)
- Aangeboren oorzaken (chromosomaal, genetisch)
- Structurele afwijkingen (uterusanomalieën, myomen, syndroom van Asherman)
- Tubafactor (hydrosalpinx)

Leefstijlfactoren (BMI, roken, alcohol)

Man⁴

De mannelijke factor is vaak moeilijk te beoordelen gezien het sperma onderzoek niet altijd het probleem toelicht.

- Levensstijlfactoren (roken, alcohol en drugs, slechte voedingspatronen, overgewicht, aanraking giftige stoffen in het beroep)
- Doorgemaakte testis ontsteking of orchitis. Parotitis of bof tijdens de puberteit kan tevens de mannelijke vruchtbaarheid beïnvloeden.
- Aangeboren aandoeningen en cryptorchisme (niet ingedaalde testikels). Hoe later die achterhaald worden hoe moeilijker het is voor de man om zich voort te planten.
- Chromosomale en genetische oorzaken

Onbekend

Helaas kan een algemeen fertiliteitsonderzoek vaak niet al de oorzaken treffen en blijven deze onbekend

4. Anamnese

4.1 Vrouw

- Leeftijd
- Duur subfertiliteit
- Algemene voorgeschiedenis
- Reproductieve voorgeschiedenis;
 - o Eerdere zwangerschappen + verloop? Zelfde partner?
- Intoxicaties
- Cyclusanamnese (zie hoofdstuk cyclusstoornissen)
- Seksuele anamnese
 - o Coïtusfrequentie (ovulatiegericht?)
 - o Dyspareunie
- Seksueel overdraagbare aandoening in de voorgeschiedenis
- Mogelijke pathologie in het kleine bekken; endometriose
- Medicatiegebruik en inname foliumzuur
- Familieanamnese
 - o Aangeboren/ chromosomale afwijkingen
 - o Leeftijd overgang moeder

4.2 Man

- Mogelijke oorzaken verminderde zaadkwaliteit
 - o Beroep; toxische stoffen? Lange periodes weg van huis waardoor minder exposure?
 - o Medicatiegebruik; chemostatica
 - o Intoxicaties; roken en veelvuldig alcoholgebruik
 - o Warme baden, stoelverwarming
- Voorgeschiedenis, o.a.:
 - o Doorgemaakte SOA: orchitis
 - o Trauma testis
 - o Cryptorchisme (uni/bilateraal, duur, behandeling)
- Familieanamnese
 - o Aangeboren afwijkingen
 - o Fertiliteitsproblemen
- Seksuele anamnese
 - o Problemen ejaculeren (bloedbijmenging, praecox, anejaculatie), erectieproblemen
- Mictie problemen; zwakke straal, residugevoel, hematurie, persen, infectie

Aanbeveling

Neem in het OFO-traject zowel bij de vrouw als de man een volledige anamnese af

5. Onderzoek

5.1 Vrouw

Lichamelijk onderzoek

- BMI, beharingspatroon, secundaire geslachtskenmerken
- Gynaecologisch onderzoek, inclusief transvaginale echo

Aanvullend onderzoek

- Chlamydiatetest
- HSG / diagnostische laparoscopie (indien mogelijk)

Overweeg in plaats van de HSG een diagnostische laparoscopie uit te voeren als sprake blijkt te zijn van gecompliceerde buikoperatie, intra- abdominale ontstekingen of endometriose in de voorgeschiedenis of als klinisch sprake lijkt te zijn van ernstige endometriosis externa of echografisch zichtbare hydrosalpingen

Aanbeveling

Neem bij alle vrouwen in het OFO traject een chlamydia PCR af

Aanbeveling

Overweeg, indien beschikbaar, een diagnostische laparoscopie bij vrouwen met een verhoogd risico op adhesies in het kleine bekken

5.2 Man

- Semenanalyse

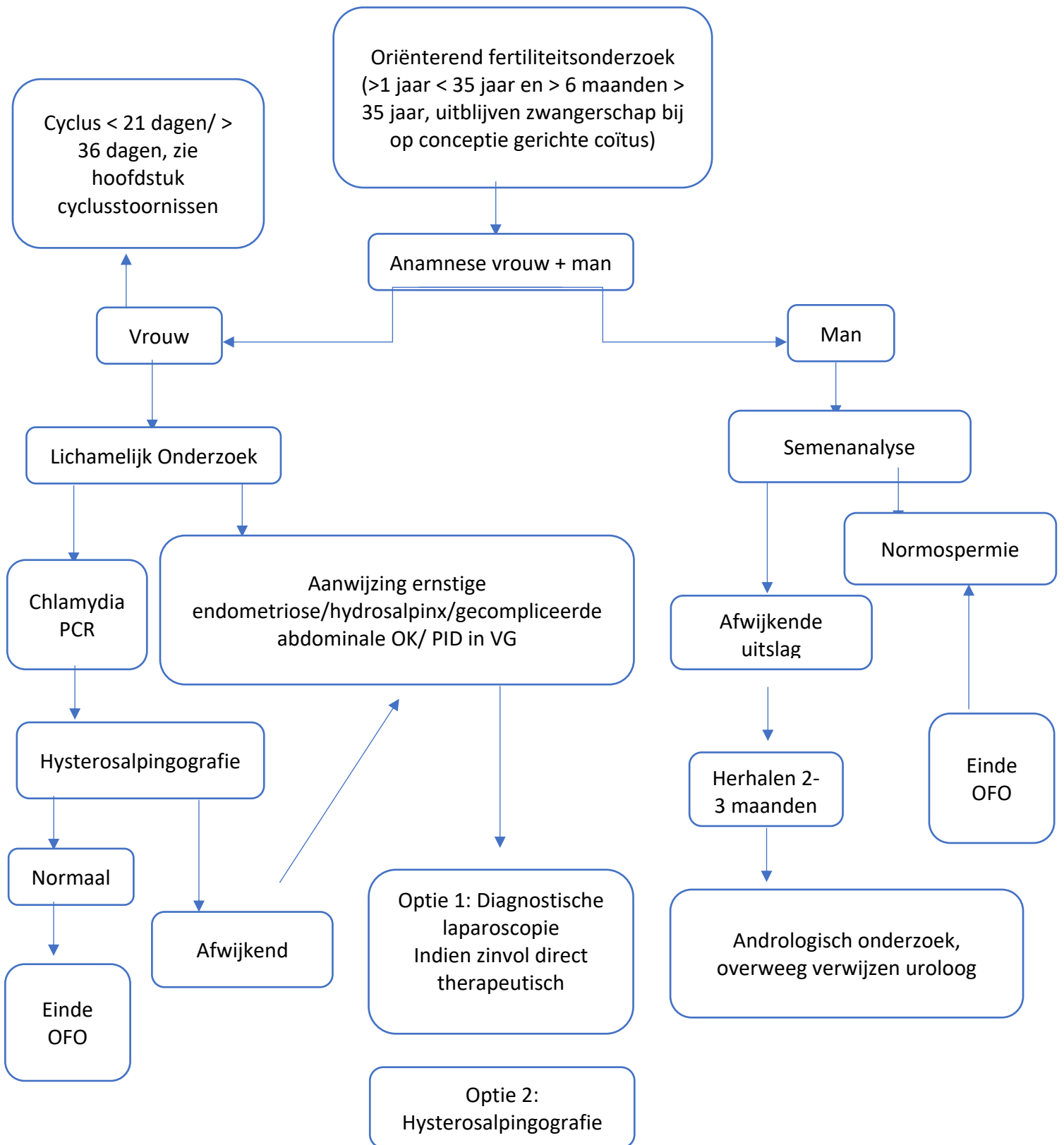
Overweeg bij alle mannen in het OFO traject een semenanalyse uit te voeren. Dit kan eventueel uitgesteld worden indien er sprake is van secundaire subfertiliteit bij de man en er geen risicofactoren voor verminderde zaadkwaliteit uit de anamnese blijken.

Indien in dit traject er geen andere oorzaak voor de subfertiliteit van het paar gevonden wordt, wordt alsnog geadviseerd de semenanalyse uit te voeren

Aanbeveling

Overweeg bij alle mannen in het OFO traject een semenanalyse uit te voeren

OFO Flowchart



6. Mannelijke subfertiliteit⁵

De factoren die zijn geassocieerd met mannelijke subfertiliteit zijn;

- Testiculaire insufficiëntie (niet-scrotale testis, (virale) orchitis, torsio testis, cytotoxische therapie (chemotherapie), radiotherapie)
- Genetische afwijkingen (klinefeltersyndroom, Y-chromosoomdeleties)
- Endocriene stoornissen (hypogonadotrop hypogonadisme)
 - Primair: syndroom van Kallmann, idiopathisch
 - Secundair: hypofysaire aandoeningen (adenoom, infectie)
 - Anabole steroïden
 - Morbide obesitas
- Obstructies van de tractus genitalis (prostaatcyste, epididymisobstructie na chirurgie van lies of scrotum)
- Urogenitale infecties
- Seksuele problemen/ejaculatiestoornissen
- Idiopathisch

Als diagnosticum wordt in de eerste instantie een semen analyse verricht.

Vóór de aanvraag van een semenanalyse is het van belang dat patiënten paren goed voorgelicht worden over de manier van opvangen van het semen.

Semenanalyse

Instructies:

- Seksuele onthouding (1-3 dagen), waarbij niet is aangetoond dat dit het effect op de kwaliteit verbeterd. De kwantiteit is na een periode van onthouding wel beter ²⁷
- Beoordeeltijd binnen 1 uur na ejaculatie
- Opvangen van zaad met een condoom afraden (bevat zaaddodende middelen)
- Geen opvang na onderbroken gemeenschap (contaminatie)
- Vraag naar koorts (kan na 3 maanden nog effect hebben op het semen)
- Vervoerswijze en temperatuur: Het advies in de WHO-richtlijn luidt: 'keeping it warm in a pocket near your body' in een door het laboratorium aangewezen potje

Het laboratorium onderzoekt en beoordeeld (<1 uur na opvang) het semen.

De door de WHO gebruikte afkappunten voor normospermie zijn:

- Volume > 1,5 ml
- Concentratie > 15×10^6 zaadcellen/ml ⁴
- Totaal aantal spermatozoa per ejaculaat > 39×10^6 zaadcellen
- Motiliteit > 32% progressieve motiele zaadcellen (graad A en B)
- Totale motiliteit (progressief en non-progressief) > 40%
- Morfologie > 4% zaadcellen met een normale morfologie

VCM = Volume van het ejaculaat (V) x zaadcel concentratie (C) x percentage goed (type A en B) bewegende zaadcellen (M)

In de dagelijkse praktijk is het van belang om een onderscheid te maken tussen een:

- Azoöspermie (geen zaadcellen aanwezig in het ejaculaat)
- Oligozoöspermie (concentratie < 15 miljoen zaadcellen/ml)

- Asthenozoöspermie (A en B motiliteit < 32% motiele zaadcellen)
- Teratozoöspermie (< 4% normale vormen, strikte criteria)

Vaak komen de laatste drie afwijkingen gezamenlijk voor als het OAT-syndroom (oligoasthenoteratozoöspermie).

Een OAT wordt hier onderverdeeld in:

- Milde OAT (VCM 3-10 miljoen)
- Matige OAT (VCM 1-3 miljoen)
- Extreme OAT (VCM < 1 miljoen)

Aanbeveling

Geef de man instructies m.b.t. voorbereiding, opvang en vervoer van het semen alvorens de semenanalyse te verrichten

Aanbeveling

Beoordeel in de semenanalyse (m.b.v. WHO-criteria) het volume, de concentratie, de motiliteit en de morfologie

7. Cyclusstoornissen ¹⁰

In de fertile leeftijd vindt er normaal gesproken regelmatig (26- 36 dagen) een menstruatie plaats. Dan is er sprake van een ovulatoire cyclus.

Anovulatoire cycli gaan samen met een onregelmatige menstruatie. Een afwijkende of schommelende tijdsduur (<21 of > 36 dagen) tussen de menstruaties kan hier een aanwijzing voor zijn.

Van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een onvervulde kinderwens heeft 20- 25% de diagnose anovulatie. Met dit hoofdstuk willen we u een handleiding geven hoe deze cyclusstoornissen te classificeren (volgens de WHO) en te behandelen met het oog op vruchtbaarheid.

7.1 Anamnese

Voorgeschiedenis: Appendicitis/salpingitis/gynaecologische (buik) operaties

Obstetrische voorgeschiedenis

Medicatie, intoxicaties

Familieanamnese: Leeftijd menopauze moeder: oma, zussen eventueel

Menarche jaar, cyclus na menarche:

Anticonceptie (huidig en in verleden): OAC/IUD/Depo- provera

Huidige cyclus met cyclusduur:

Intermenstrueel bloedverlies, dysmenorroe

Premenstruele tekenen:

Galactorroe:

Hirsutisme:

Acne:

Haaruitval:

Climacteriële klachten; flushes/nachtzweeten

Gewicht stabiel:

Sporten:

7.2 Onderzoek

Voorafgaand aan hormonaal onderzoek dient een zwangerschap te worden uitgesloten.

Stak hormonale therapie voor het verrichten van het onderzoek (voorkeur minimaal twee maanden). Verricht het onderzoek tussen cyclusdag 1 en 5.

Het is niet zinvol om hormonaal bloedonderzoek binnen een week na een onttrekkingsbloeding te verrichten; een 'at random'-sample bij ernstige oligo-/amenorroe geeft dan betere informatie.

Op cyclus dag 1 – 5:

Lichamelijk onderzoek

Bloeddruk, lengte, gewicht, BMI, acne, beharingspatroon beoordelen (Ferriman Gallway score). Primaire amenorroe: beoordelen vagina, cervix

Bloedonderzoek:

- Gonadotrope as: FSH, LH, E2, Progesteron
- Thyreotrope as: TSH, indien afwijkend vrij T4 nabepalen

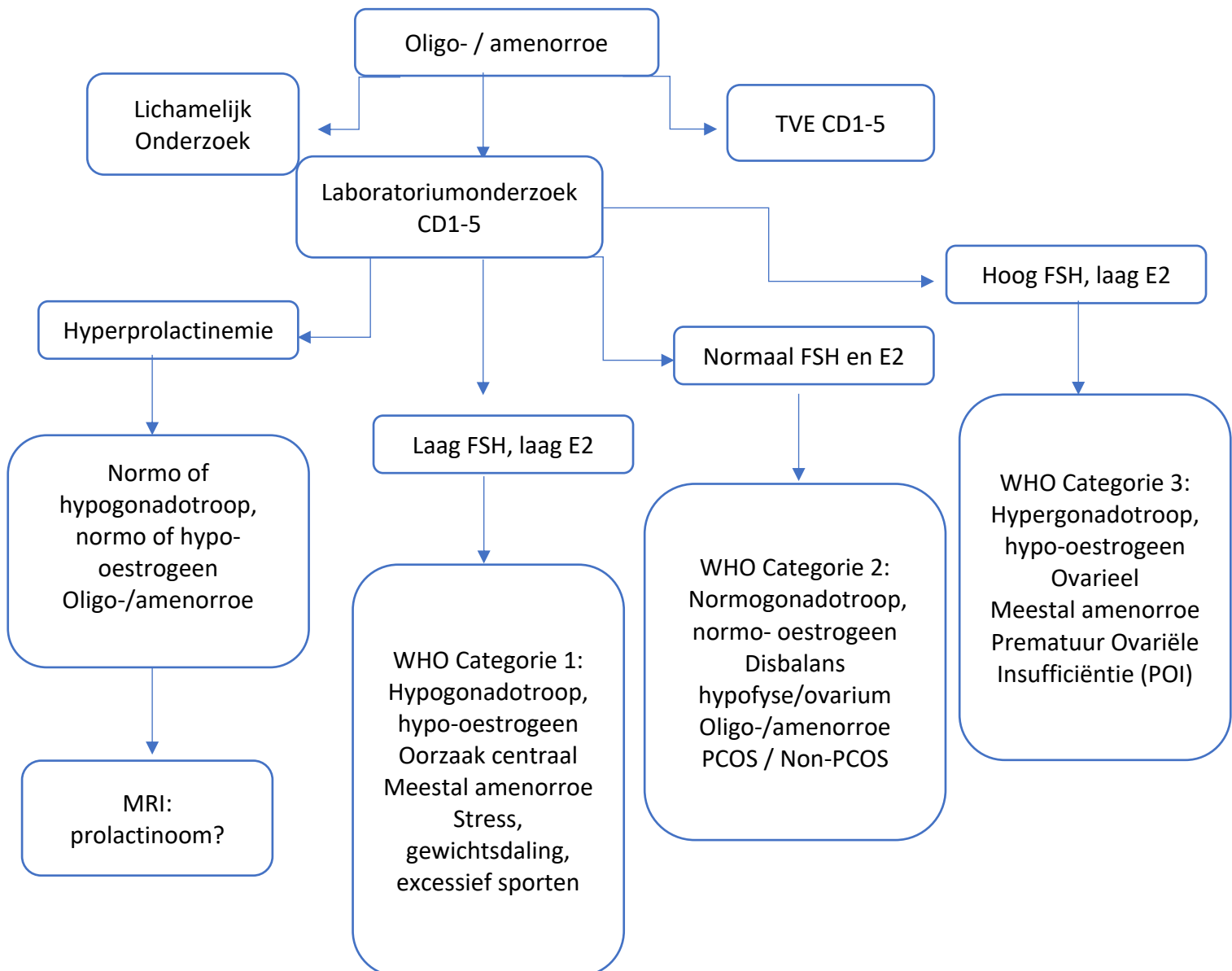
- Metabool: Insuline, op indicatie diabetesdiagnostiek
- Prolactine (nuchter, < 10u)
- Op indicatie androgenen: Testosteron, SHBG

Transvaginale echo

- Endometrium: dikte, aspect (dens, 3 lagig), regelmaat
- Myometrium: minimale dikte, niches, myomen, aanwijzingen adenomyosis
- Cavum douglasi: vrij vocht
- Adnexa: grootte ovaria, aantal follikels 0-5 en 5-10 mm en daarboven per ovarium, cystes, aspect, grootte.

Polycysteuze ovaria: Minimaal 1 ovarium met een volume >10ml en/of > 12 follikels (2-9 mm)

Flowchart oligo-amenorroe

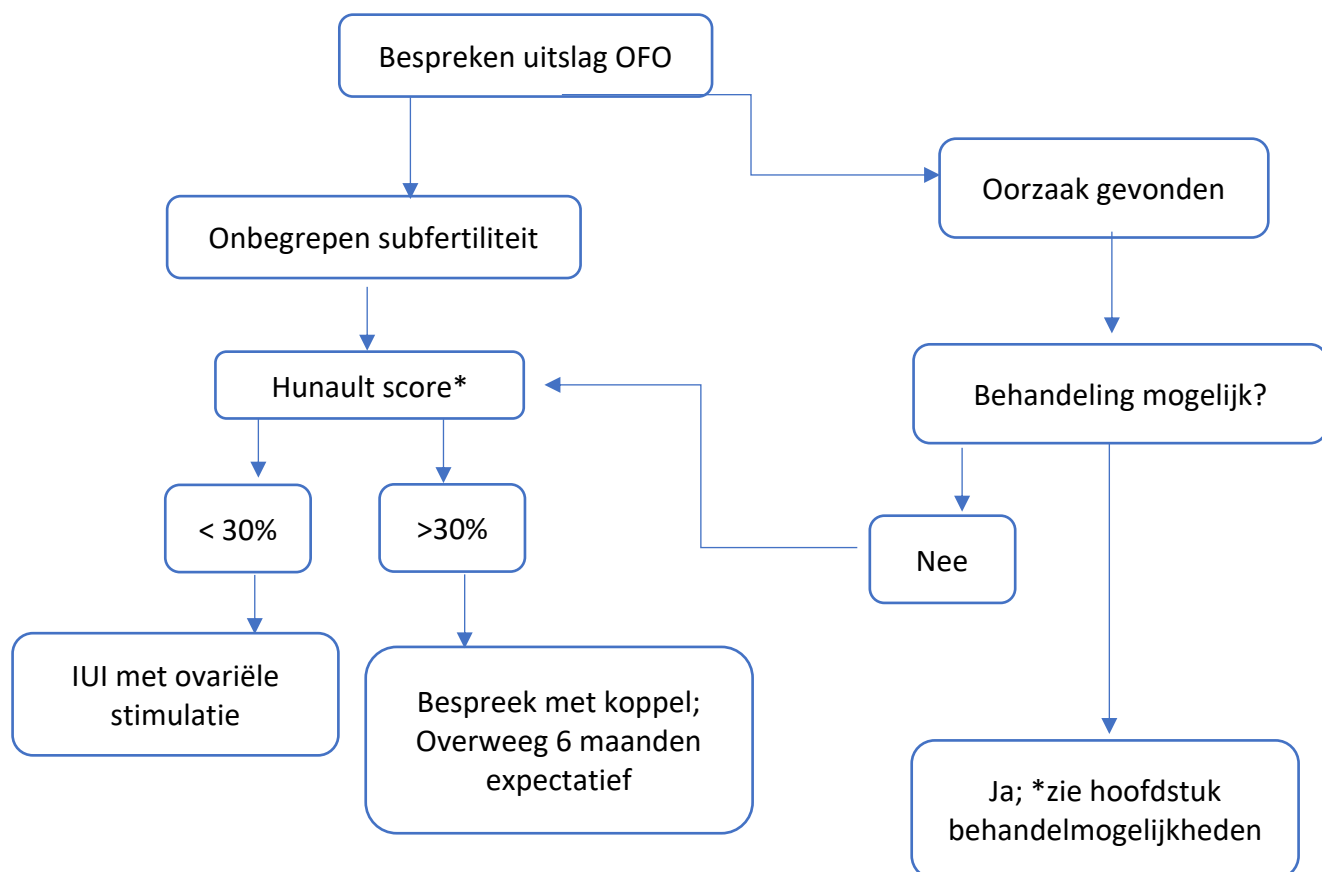


8. Resultaten OFO

Na afronding van het OFO zijn de volgende uitkomsten mogelijk:

- Er is sprake van een onverklaarde subfertiliteit
- Er is een duidelijke oorzaak voor subfertiliteit gevonden
 - o Anovulatie
 - o Dubbelzijdige tubapathologie
 - o Ernstige mannelijke factor
- Er is een relatief verklaarde subfertiliteit
 - o Belemmerende factoren (intracavitaire myomen/poliepen)
 - o (Milde) Endometriose
 - o Eenzijdige tubapathologie
 - o Milde mannelijke factor

Bij een relatief verklaarde subfertiliteit en een onverklaarde subfertiliteit volgt berekening van de Hunault score



*zie volgend hoofdstuk

9. Behandel mogelijkheden

De behandeling van tubapathologie, endometriose, uterus myomatosis en intracavitaire poliepen zijn buiten beschouwing van deze richtlijn gelaten.

Deze richtlijn adviseert over onbegrepen subfertiliteit, anovulatie en mannelijke subfertiliteit. Het advies is bij complexe casus patiënten te verwijzen naar gynaecologen met fertiliteit als aandachtgebied voor optimale zorg en behandel mogelijkheden

9.1 Onbegrepen fertiliteit ³

Leefstijlfactoren

Omgevingsfactoren en een ongezonde leefstijl kunnen de vruchtbaarheid van paren negatief beïnvloeden. Het is daarom van belang om leefstijladvies te geven vòòr een fertiliteitsbehandeling te starten

- Obesitas: bij subfertiele vrouwen met een regelmatige cyclus is er een duidelijke relatie tussen de BMI en de kans op spontane zwangerschap. Vanaf een BMI van 29kg/m^2 neemt de kans op zwangerschap af. (BMI 35kg/m^2 26% lagere kans, BMI 40kg/m^2 46% lagere kans op een spontane zwangerschap)
- Alcohol; bij de man is uit onderzoek naar voren gekomen dat excessief alcoholgebruik (meer dan 20 glazen per week) de vruchtbaarheid zou kunnen verminderen. Bij vrouwen is dit echter niet aangetoond
- Roken heeft een negatief effect op de kans op zowel spontane zwangerschap en op succes bij fertiliteitsbehandelingen

Leeftijd De leeftijd van de vrouw speelt een belangrijke rol in de kans op zwangerschap bij onverklaarde subfertiliteit. Vanaf 31 jaar neemt de kans op een spontane zwangerschap met ongeveer 8% per jaar af en neemt het risico op miskramen substantieel toe

Exposure Geef paren duidelijke uitleg over op ovulatie gerichte coïtus

Aanbeveling

Adviseer het koppel over leefstijl- en omgevingsfactoren die zwanger worden (en blijven) negatief kunnen beïnvloeden

De hunault score is een prognostisch model dat de spontane zwangerschapskans in 1 jaar (resultierend in een levend geboren kind) berekend. Maak de berekening op:

<https://www.freya.nl/kinderwens/zwangerworden/spontane-zwangerschapskans-2/spontane-zwangerschapskans/>

Deze berekening geldt **niet** in geval van:

- Oligo-/anovulatie
- Matige of ernstige OAT
- 2-zijdige tubapathologie
- < 1 jaar subfertil

- Leeftijd vrouw > 38 jaar

Als de prognose goed is (kans > 30 % op een spontane doorgaande zwangerschap in het komende jaar), is het bewezen zinvol het paar minimaal 6 maanden af te laten wachten. Proberen spontaan zwanger te worden geeft even veel zwangerschappen als starten met IUI-behandelingen¹¹

Intra- uteriene inseminatie (IUI)

Intra-uteriene inseminatie is waarschijnlijk de meest toegepaste techniek bij de behandeling van paren met een onverklaarde subfertiliteit. In een IUI cyclus wordt semen opgewerkt in een laboratorium en motiele spermatozoa worden geconcentreerd in een klein volume.

Er is onvoldoende bewijs dat IUI zonder ovariële hyperstimulatie het percentage doorgaande zwangerschappen verhoogt in vergelijking met een afwachtend beleid bij paren met onverklaarde subfertiliteit ¹². Het toevoegen van milde ovariële hyperstimulatie (MOH) bij IUI vergoot de kans op een levend geboren kind wel significant bij patiënten met een onbegrepen fertiliteitsstoornis of milde mannelijke subfertiliteit²⁴

Milde Ovariële hyperstimulatie (MOH)^{15, 25}

- Clomifeencitraat (CC)
- Letrozol
- Gonadotrofines

Bij het maken van een keus in het middel van stimulatie is het belangrijk de voor- en nadelen met elkaar af te wegen. In een retrospectieve cohortstudie is gebleken dat het percentage levend geboren kinderen in een cyclus gestimuleerd met CC, Letrozol en gonadotrofines respectievelijk 8.9% (cumulatief na 3 cycli 25.7%), 9.4% (26.2%) en 9.5% (23.7%) was. Het risico op een meerling bedroeg respectievelijk 4.6%, 1.3% en 4.2%.

Complicatie: OHSS (Ovarium hyperstimulatie syndroom) is een ernstige complicatie van ovulatie inductie, maar komt vrijwel alleen voor na gonadotrofine en hCG toediening of na GnRH agonisten toediening. De incidentie OHSS na CC en Letrozol toediening is laag (<1%)

De vakgroep adviseert het gebruik van gonadotrofines **alleen** door gynaecologen met het aandachtsgebied fertiliteit

Indicaties:

- Bij vrouwen van < 36 jaar bestaat er een indicatie tot het verrichten van een IUI-behandeling gedurende 6-9 cycli
- Bij vrouwen van 36 tot 38 jaar en een VCM \geq 5 wordt IUI gedurende maximaal 4 cycli verricht
- Bij vrouwen ouder dan 38 jaar zijn de succesansen van IUI en MOH dusdanig laag, dat in meteen IVF wordt geadviseerd

De verschillende medicamenteuze (CC, Letrozol en Gonadotrofines) behandel mogelijkheden zullen in hoofdstuk 9.2 uitgebreid behandeld worden

Werkwijze:

Plan de inseminatie met in acht neming van onderstaande gegevens:

- De LH-piek is 36 uur voor ovulatie in serum en 24 uur voor ovulatie in urine detecteerbaar
- Een oocyt kan tot 24 uur na ovulatie bevrucht worden
- Semen is tot 48 uur na inbrengen het best capabel tot bevruchting

Clomid gestimuleerde cyclus

Indien ovariële stimulatie met Clomid bij onbegrepen subfertiliteit is het effect van een hCG trigger niet bewezen²⁶.

Het advies is om vanaf cyclus dag 10 met LH testen de LH-piek op te sporen en de IUI na 24-36 uur later te plannen. Echografisch vervolgen van de follikels is minder betrouwbaar, maar kan overwogen worden indien LH testen niet beschikbaar zijn

Letrozol gestimuleerde cyclus

Letrozol wordt nog weinig gebruikt voor deze indicatie waardoor literatuuronderzoek ontbreekt en onbekend is of hCG trigger een toename in het aantal zwangerschappen geeft

FSH gestimuleerde cyclus

Echografisch vervolgen van de follikels vanaf CD 12;

Indien een follikel 15-18mm groot is, wordt 5000-10.000 IU hCG subcutaan of intramusculair toegediend als ovulatietrigger. De IUI wordt 36 uur na hCG trigger verricht

Aanbeveling

Bereken de Hunault score bij koppels met onbegrepen subfertiliteit om de spontane zwangerschapskans in 1 jaar te berekenen en bepaal aan de hand van de score welk beleid u voert

Aanbeveling Overweeg bij koppels met onbegrepen subfertiliteit en een lage kans (<30%) op spontane zwangerschap binnen het komende jaar IUI met ovariële stimulatie (Clomid, Letrozol, recombinant FSH)

Aanbeveling Overweeg hCG trigger toe te dienen bij ovariële stimulatie middels Clomid bij onbegrepen subfertiliteit. Het effect is echter niet bewezen

Aanbeveling Indien beschikbaar ovariële hyperstimulatie in IUI+MOH traject voorkeur voor Clomid om zwangerschapskansen te optimaliseren en risico's en kosten te beperken

Aanbeveling Counsel vrouwen > 38 jaar met een onbegrepen subfertiliteit over lage succeschansen met IUI met MOH. Het advies is te starten met IVF

Aanbeveling De vakgroep adviseert om gonadotrofines alleen door gynaecologen met aandachtsgebied fertiliteit te gebruiken

9.2 Anovulatie

Ovulatie-inductie is geïndiceerd bij vrouwen met een anovulatoire cyclus. IUI wordt alleen toegevoegd indien de kwaliteit van het zaad hier aanleiding toe geeft. Hieronder is een behandelingschema bij verschillende oorzaken van anovulatoire cycli weergegeven.

WHO categorie	Oorzaken	Behandeling
WHO 1 (10%)	Stress, excessief sporten, gewichtsval	Gewichtscorrectie bij BMI < 19 <i>**Pulsatief GnRH</i> <i>**Gonadotrofinen: FSH/LH preparaat (Menopur) in combinatie met hCG (Pregnyl)</i>
WHO 2 (85%)	PCOS, non- PCOS	Gewichtsreductie bij BMI > 28 Clomifteen citraat (Clomid) Letrozol Clomid i.c.m. insuline sensitizer (Metformine) Laparoscopische coagulatie van de ovaria (LEO)/ ovariumdrilling Gonadotrofinen: recombinant-FSH (Puregon) in combinatie met hCG (pregnyl)
WHO 3 (5%)	Premature ovariële insufficiëntie	<i>**IVF met eiceldonatie</i>
Hyperprolactinemie	Primaire hypothyreïdie, medicatie, prolactinoom	Dopamine agonisten

***Niet in Suriname beschikbaar*

Gezien de beperkte mogelijkheden in Suriname richt dit protocol zich verder alleen op de WHO – 2 ovulatiestoornis.

Gewichtsreductie

Lichaamsgewicht heeft een belangrijke invloed op de menstruele cyclus. Overgewicht (BMI > 30) is een bewezen oorzaak van fertiliteitsproblemen: deze vrouwen doen er langer over om zwanger te worden, zelfs als er wordt gecorrigeerd voor cyclusproblemen¹⁶

Gewichtsreductie kan herstel van een spontane ovulatie en een toename van het aantal spontane zwangerschappen bewerkstelligen. Bij alle vormen van fertiliteitsbehandeling worden de uitkomsten positief beïnvloed door reductie van overgewicht¹⁶

Boven een BMI van 35 (morbiditas) is ovulatie-inductie af te raden vanwege de beperkte mogelijkheden tot goede monitoring, het toegenomen risico op complicaties van

de behandeling, de verminderde kans op een positief behandelingsresultaat en de verhoogde kans op complicaties bij een eventuele zwangerschap

Aanbeveling

Adviseer gewichtsreductie bij BMI > 30 ter bevordering ovulatie, reductie complicaties bij fertiliteitsbehandeling en zwangerschap en voor de algemene gezondheid

Aanbeveling

Ontraad ovulatie-inductie bij BMI > 35

Clomifeencitraat (Clomid)

Werking: anti- oestrogeen, waardoor de hypofyse meer FSH aanmaakt.

Bijwerkingen: visusklachten, duizeligheid, gastro-intestinale klachten en hoofdpijn

Contra-indicaties: leverfunctiestoornissen (leverfunctie testen op indicatie)

Werkwijze:

- Bij amenorroe: onttrekkingsbloeding opwekken d.m.v. Primolut 10 mg/dag gedurende 7 dagen
- De 1e dag van de menstruatie of de onttrekkingsbloeding is 'cyclusdag 1' (CD 1)
- Startdosis 50 mg Clomid per dag op CD 3 t/m 7
- Controle in de (mid)luteale fase (CD 21-25): progesteron in het bloed bepalen

Indien ovulatoir: Clomid in die dosering continueren volgende cyclus. Echoscopisch vervolgen/ midluteaal progesteron bepalen is dan niet geïndiceerd.

Indien geen ovulatie: lage progesteronspiegel 3 weken na de laatste tablet Clomid en/of uitblijven van de menstruatie:

- Dosis in de volgende cyclus verhogen tot 100 mg/dag (= 2x1 of 1x2 tabletten) en daarna tot maximaal 150 mg/dag

Als een patiënte ook niet op deze dosis reageert, noemen wij haar Clomifeen-resistent.

Als een patiënte met Clomid een reguliere menstruele cyclus (25-35 dagen) heeft, wordt de behandeling in principe 6 cycli voortgezet, alvorens op andere vormen van ovulatie-inductie over te gaan. De kans op een zwangerschap is 10-15% per cyclus met een 50 % cumulatieve kans na 6 maanden.

Aanbeveling

Indien bewezen ovulatoir op Clomid zijn bepalen van midluteaal progesteron/ verrichten van echoscopie niet noodzakelijk en kan de behandeling 6 cycli voortgezet worden

Metformine

Werking: verlaagd insuline en daarbij stabiliseren aanmaak testosteron en herstel ovulatie

Bijwerkingen: gastro- intestinale klachten aan het begin van de behandeling

Indicatie: patiënten met een WHO II anovulatie bij wie clomifeenresistentie is opgetreden

Contra-indicaties: Lever en/of nierfunctiestoornissen en alcoholisme. Advies: voor behandeling controleren

In combinatie met Metformine komt 60% van de patiënten alsnog tot ovulatoire cycli, van wie ongeveer de helft zwanger wordt. Zwangerschappen treden bijna niet meer op na 6-8 ovulatoire cycli.

Werkwijze:

- Bij amenorroe: onttrekkingsbloeding opwekken d.m.v. Provera 10 mg/dag gedurende 7 dagen
- Metformine 2 x 500 mg/dag vanaf CD 3, 1 week later verhogen tot 3 x 500 mg/dag, eventueel 2x 850 mg/dag, in combinatie met 100 mg Clomid per dag op CD 3-7. De behandeling continueren tot een positieve zwangerschapstest of totdat er een andere reden is om behandeling te staken.

Monitoring wordt uitgevoerd op dezelfde wijze als bij monotherapie met Clomid.

Aanbeveling

Voeg metformine toe indien clomifeenresistentie is opgetreden. Controleer eerst lever- en nierfunctie voor het starten met de behandeling

Letrozol

Werking: aromataseremmer: remt productie oestrogeen in ovaria, waardoor de hypofyse meer FSH aanmaakt

Bijwerkingen: opvliegers, vermoeidheid, hartkloppingen, gastro intestinale klachten, hoofdpijn

Werkwijze en effect vergelijkbaar effect met clomifeencitraat op follikelgroei, zonder de nadelige effecten op cervixslijm en endometrium en minder GI bijwerkingen.

Dosering Letrozole: 2,5 mg dd, cyclusdag 3 t/m 7, ophogen tot maximaal 7,5 mg

Aanbeveling

Indien beschikbaar heeft Letrozol de voorkeur boven Clomid voor ovulatie-inductie bij WHO – 2 ovulatiestoornis

Gonadotrofine; Recombinant FSH (met hCG trigger)

De vakgroep adviseert om gonadotrofines **alleen** door gynaecologen met aandachtsgebied fertiliteit te gebruiken

Bijwerkingen: hoofdpijn, gastro- intestinale klachten, pijn in bekkengebied.

Complicatie: OHSS

Werkwijze: Uitgangsecho op CD 2-4

PM: Bij abnormale voorafgaande menstruatie of de aanwezigheid van verdikt, nog echogeen endometrium: denken aan zwangerschap. Op indicatie kan bloed worden geprikt (Cito hCG)

- Start met dagelijks FSH injecties op cyclusdag 3 (startdosering van FSH is 50 EH)
- Bij monofolliculaire groei in de eerste cyclus, wordt de dosis in vervolgcycli opgehoogd naar 75EH om succesansen te vergroten (let op: ook grotere kans meerling)
- Bij de echografische monitoring op cyclusdag 10: alle follikels > 13 mm tellen
Als er na 10 dagen nog geen follikelontwikkeling en het endometrium nog dun, de dosis met 25 IU/dag verhogen. Als er daarna na 1 week nog geen follikelgroei te zien is, opnieuw met 25 IU/dag ophogen tot maximaal 200 IU/dag
- hCG-toediening: (Op indicatie: E2-bepaling doen, zie cancelcriteria). 5.000 IU pregnyl per s.c.-injectie bij een follikeldiameter van 18 mm of groter
- Coïtusadvies op de dag waarop hCG gegeven wordt en de dag daarna
- Van hCG-toediening wordt afgezien indien:
E2 > 3000 pmol/l, of indien er meer dan 2 follikels zijn met een diameter van 16 mm of groter. Dan coïtusverbod, dat wil zeggen alleen "beschermd" coïtus i.v.m. risico op OHSS

Cancelcriteria (i.v.m. kans op OHSS):

- Bij de aanwezigheid van 3 follikels > 16 mm wordt de cyclus gecancel
- Bij de aanwezigheid van 2 follikels > 16 mm en minimaal 1 follikel van 13 – 15 mm, E2 bepalen. Cyclus cancel indien E2 > 2130
- Bij aanwezigheid van > 5 follikels >10mm op de dag van hCG trigger wordt de cyclus gecancel

Controle:

- Indien menstruatie uitblijft: zwangerschapstest doen minstens 16 dagen na de hCG injectie (anders vals positieve testen)
- Ook als wel een schijnbaar normale menstruatie optreedt: altijd bedacht zijn op een (extra-uteriene) zwangerschap
- Indien geen zwangerschap: spontane bloeding afwachten, zwangerschapstest ter controle en nieuwe stimulatie starten
- Begindosering: een stap lager dan de einddosering van de vorige stimulatie

Aanbeveling

Monitor in een FSH gestimuleerde cyclus middels echografie en zo nodig middels E2 bepaling ter reductie op het risico op OHSS

Ovariumdrilling

Indicatie: WHO -2 PCOS

Bij 50-60% van de vrouwen wordt de cyclus regelmatig. Dit betekent ook dat de kans op zwangerschap herstelt. Als de menstruatiecyclus niet helemaal of slechts deels herstelt, dan is vaak de reactie op eerder toegepaste behandeling met medicijnen nu wel succesvol. De kans op een doorgaande zwangerschap is na een jaar even groot in vergelijking tot ovulatie-inductie met injecties (FSH). De operatie kan ook als voordeel hebben dat het effect aanhoudt voor een eventuele volgende zwangerschap.

Nadelen: invasieve behandeling met bekende operatierisico's (bloeding, letsel aan organen, infectie, adhesies). Het risico op adhesies is groter bij de open procedure, waarbij intra abdominale adhesies met name nadelig voor het fertiliteitstraject kunnen zijn. Lange termijn risico's van deze ingreep zijn onbekend. Er zouden verklevingen kunnen ontstaan door de ingreep en het verlies van eicellen zou van invloed kunnen zijn op de menopauze.

Werkwijze:

- Gezien cyclusirregulariteit zwangerschap uitsluiten en tot aan de ingreep orale anticonceptie (OAC) voorschrijven
- Ingreep: per ovarium 4-5 coagulatie punch holes maken met een diepte van max 1 cm

Monitoring:

- Na ingreep OAC staken
- Controle na 6 weken
- Indien geen ovulatoire cyclus ontstaat overwegen:
 - o Clomid
 - o Clomid in combinatie met Metformine
 - o FSH ovulatie inductie

Aanbeveling

Laparoscopische elektrocoagulatie van de ovaria (LEO) is niet de eerste keus behandeling bij PCOS, maar zou overwogen kunnen worden bij Clomid resistente patiënten. De open benadering van deze procedure wordt afgeraden

9.3 Mannelijke factor

Verschillende leefstijlfactoren kunnen bijdragen aan een verminderde semenkwaliteit en daarmee soms aan een verminderde vruchtbaarheid van de man.

Het is belangrijk om mannen te informeren over leefstijlfactoren en de invloed op de kwaliteit van het semen. Herhaal de semenanalyse dan na minimaal 3 maanden (spermatogenese 90 dagen). Bij een extreme OAT volgt een verwijzing naar de uroloog voor verder onderzoek

Leefstijlfactoren geassocieerd met mannelijke subfertiliteit zijn:

- Roken

Een onderzoek naar de wachttijd tot conceptie bij geplande zwangerschap (N = 8559) liet zien dat zowel actief als passief roken gepaard gaat met een verlenging van de wachttijd. Ook als alleen de man > 20 sigaretten per dag rookt is deze wachttijd verlengd. Het is onduidelijk of dit komt door verminderde vruchtbaarheid bij de rokende man of door verminderde vruchtbaarheid bij de vrouw door passief roken¹⁹

- Alcohol

Excessief (> 20 E per week) alcoholgebruik kan de vruchtbaarheid van mannen verminderen²⁰

- Drugs en anabole steroïden

Het gebruik van drugs en anabole steroïden vermindert de spermakwaliteit, echter na staken van gebruik is de semenkwaliteit doorgaans na een half jaar spontaan verbeterd²¹

- Scrotale temperatuurverhoging

Scrotale temperatuurverhoging zoals door isolerend ondergoed, saunabezoek, warme zitbaden of beroepsmatige blootstelling aan warmtebronnen kan de spermakwaliteit nadelig beïnvloeden²²

- Obesitas

Op theoretische gronden zou ook obesitas de spermatogenese nadelig beïnvloeden. Obesitas kenmerkt zich door hypogonadotroop hypogonadisme, omdat in vetweefsel testosteron wordt omgezet in estradiol door het enzym aromatase. Estradiol remt de hypothalamus en hypofyse. Gewichtsreductie kan leiden tot een normalisering van LH, FSH en testosteron en zo de spermatogenese positief beïnvloeden

- Geneesmiddelengebruik en toxische stoffen

Een groot aantal geneesmiddelen kan invloed hebben op de spermatogenese

Aanbeveling

Informeer mannen over de invloed van leefstijlfactoren op semenkwaliteit
--

Aanbeveling

Herhaal minimaal 3 maanden na verandering leefstijlfactoren de semenanalyse. Verwijs zo nodig naar de uroloog

Indien er sprake is van verminderde semenkwaliteit kan in overleg met het paar gekozen worden voor geassisteerde voortplantingstechnieken, zoals intra-uteriene inseminatie (IUI), in vitro fertilisatie (IVF) en intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI), afhankelijk van de prognose van het paar en de semenkwaliteit.

Indicaties en behandelingen:

VCM > 2 miljoen

Het is van belang om onderscheid te maken tussen paren met een milde OAT (VCM 3-10 miljoen) met een lage (<30%) Hunault score en paren met een hoge (>30%) Hunault score. Bij een milde mannelijke factor wordt IUI aangeboden in combinatie met milde ovariële hyperstimulatie. Echter zijn er ook studies die geen verschil zien tussen IUI in de natuurlijke cyclus en IUI met ovariële hyperstimulatie bij een milde mannelijke factor

IUI in de gestimuleerde cyclus is reeds behandeld in hoofdstuk 9.1

IUI in de natuurlijke cyclus

Indicatie: milde mannelijke factor, maar ook indien geen sprake van vruchtbaarheidsproblematiek (zoals vaginisme, zwanger met donorzaad).

Werkwijze: Met ovulatietesten wordt de LH-piek waargenomen en wordt de IUI de volgende dag verricht. Een grote RCT¹⁴ heeft uitgewezen dat spontane ovulatie hogere zwangerschapskansen geeft dan hCG triggering in de natuurlijke cyclus

VCM < 2 miljoen

Bij een semenanalyse met een VCM tussen 1 en 3 miljoen wordt IUI aangeraden.

Bij deze afweging dient de leeftijd van de vrouw meegenomen te worden (< 38 jaar). Wil IUI zinvol zijn, dan moet na opwerking VCM (bij herhaling) > 2 miljoen zijn.

Bij de behandeling van paren waar bij de man sprake is van een extreme OAT zou ICSI aangeboden moeten worden.

De werkwijze van IVF en ICSI zijn niet in deze richtlijn opgenomen

Aanbeveling

Bij een milde mannelijke factor (VCM > 2 miljoen) kan IUI zowel in de natuurlijke als de gestimuleerde cyclus verricht worden. IUI in de natuurlijke cyclus is ook geïndiceerd bij o.a. vaginisme en lesbische koppels

Aanbeveling

Geef **geen** hCG trigger (Pregnyl) bij IUI in de natuurlijke cyclus

Aanbeveling

Het advies is om bij een ernstige mannelijke factor, het koppel IVF/ICSI aan te bieden

Aanbevelingen

- Neem in het OFO-traject zowel bij de vrouw als de man een volledige anamnese af
- Neem bij alle vrouwen in het OFO traject een chlamydia PCR af
- Overweeg, indien beschikbaar, een diagnostische laparoscopie bij vrouwen met een verhoogd risico op adhesies in het kleine bekken
- Overweeg bij alle mannen in het OFO traject een semenanalyse uit te voeren
- Geef de man instructies m.b.t. voorbereiding, opvang en vervoer van het semen alvorens de semenanalyse te verrichten
- Beoordeel in de semenanalyse (m.b.v. WHO-criteria) het volume, de concentratie, de motiliteit en de morfologie
- Beoordeel anovulatoire cycli volgens de WHO criteria en behandel waar mogelijk
- Adviseer het koppel over leefstijl- en omgevingsfactoren die zwanger worden (en blijven) negatief kunnen beïnvloeden
- Bereken de Hunault score bij koppels met onbegrepen subfertiliteit om de spontane zwangerschapskans in 1 jaar te berekenen en bepaal aan de hand van de score welk beleid u voert
- Overweeg bij koppels met onbegrepen subfertiliteit en een lage kans (<30%) op spontane zwangerschap binnen het komende jaar IUI met ovariële stimulatie (Clomid, Letrozol, recombinant FSH)
- Indien beschikbaar ovariële hyperstimulatie in IUI+MOH traject voorkeur voor Clomid of Letrozol om zwangerschapskansen te optimaliseren en risico's en kosten te beperken
- Counsel vrouwen > 38 jaar met een onbegrepen subfertiliteit over lage succesansen met IUI met MOH. Het advies is te starten met IVF
- Adviseer gewichtsreductie bij BMI > 30 ter bevordering ovulatie, reductie complicaties bij fertiliteitsbehandeling en zwangerschap en voor de algemene gezondheid
- Ontraad ovulatie-inductie bij BMI > 35
- Indien bewezen ovulatoir op Clomid zijn bepalen van midluteaal progesteron/verrichten van echoscopie niet noodzakelijk en kan de behandeling 6 cycli voortgezet worden
- Voeg metformine toe indien clomifeenresistentie is opgetreden. Controleer eerst lever- en nierfunctie voor het starten met de behandeling
- Indien beschikbaar heeft Letrozol de voorkeur boven Clomid bij ovulatie-inductie
- Monitor in een FSH gestimuleerde cyclus middels echografie en zo nodig middels E2 bepaling ter reductie op het risico op OHSS
- Laparoscopische elektrocoagulatie van de ovariae (LEO) is niet de eerste keus behandeling bij PCOS, maar zou overwogen kunnen worden bij Clomid resistente patiënten. De open benadering van deze procedure wordt afgeraden
- Informeer mannen over de invloed van leefstijlfactoren op semenkwaliteit
- Bij een milde mannelijke factor (VCM > 2 miljoen) kan IUI zowel in de natuurlijke als de gestimuleerde cyclus verricht worden
- IUI in de natuurlijke cyclus is ook geïndiceerd bij o.a. vaginisme en lesbische koppels
- Geef **geen** hCG trigger (Pregnyl) bij IUI in de natuurlijke cyclus
- Het advies is om bij een ernstige mannelijke factor, het koppel IVF/ICSI aan te bieden

Bronnen

1. Landelijke Netwerkrichtlijn Subfertiliteit NVOG
2. Infertility Workup for the Women's Health Specialist. ACOG Guidelines
3. Richtlijn Database Onverklaarde subfertiliteit
4. Richtlijn Database Mannelijke subfertiliteit
5. Multidisciplinaire richtlijn semenanalyse NVOG
6. Lokaal protocol UMCU IUI + MOH
7. Lokaal protocol UMCU Ovulatie inductie
8. Lokaal protocol OLVG IUI + MOH
9. Lokaal protocol OLVG Ovulatie inductie
10. Lokaal protocol UMCU COLA (Cyclusstoornissen:Oligomenorroe-Amenorroe) screening
11. Steures P, Steeg JW van der, Hompes PG, Habbema JD, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet* 2006;368(9531):216-21.
12. Bhattacharya S, Harrild A, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:716.
13. Procedure for intrauterine insemination (IUI) using processed sperm. UpToDate Online. Elizabeth S Ginsburg, MD. Juni 2021.
14. Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, et al. Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2012; 25:278.
15. Huang S, Wang R, Li R, et al. Ovarian stimulation in infertile women treated with the use of intrauterine insemination: a cohort study from China. *Fertil Steril* 2018; 109:872.
16. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement of reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 1502-5.
17. Polycystic ovarian syndrome: a follow-up study on fertility and menstrual pattern in 149 patients 15-25 years after ovarian wedge resection. *Hum Reprod*. 2001;16:1479-1485.
18. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Velde E te, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001838.
19. 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 Oct;74(4):725-33.
20. 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.

21. 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. 53.
22. 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.
23. Bendsdorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000360.
24. Bendsdorp, A. J., Tjon-Kon-Fat, R. I., Bossuyt, P. M. M., Koks, C. A. M., Oosterhuis, G. J. E., Hoek, A., ... & Van Golde, R. (2015). Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *Bmj*, 350
25. Tokgoz VY, Sukur YE, Ozmen B, Sonmezer M, Berker B, Aytac R, Atabekoglu CS. Clomiphene Citrate versus Recombinant FSH in intrauterine insemination cycles with mono- or bi-follicular development. *JBRA Assist Reprod*. 2020 Nov 5. doi: 10.5935/1518-0557.20200106. Epub ahead of print. PMID: 33746515.
26. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007;87(3):607. Epub 2006 Dec 14.
27. Hanson, B. M., Aston, K. I., Jenkins, T. G., Carrell, D. T., & Hotaling, J. M. (2018). The impact of ejaculatory abstinence on semen analysis parameters: a systematic review. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 35(2), 213–220. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1086-0>

Auteur	Sheran Henar, AIOS Gynaecologie
Akkoord door	Drs. S. Mohan Vakgroep Gynaecologen Suriname
Uitgebracht	Juli 2021
Revisie	2026