

Prediction Models in Reproductive Medicine

Prognostische modellen in de voortplantingsgeneeskunde

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor aan de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op gezag van de rector magnificus

Prof.dr. S.W.J. Lamberts

en volgens besluit van het College voor Promoties.

De openbare verdediging zal plaatsvinden op

vrijdag 16 mei om 11.00 uur

door

Jan Willem van der Steeg

geboren te Eindhoven



Promotiecommissie

Promotoren: Prof.dr. J.D.F. Habbema
Prof.dr. F. van der Veen

Overige leden: Prof.dr. E.A.P. Steegers
Prof.dr. G.J. Bonsel
Prof.dr. B.C.J.M. Fauser

Copromotoren: Prof.dr. B.W.J. Mol
Dr. M.J.C. Eijkemans

Samenvatting

Subfertiliteit wordt gedefinieerd als ongewenste kinderloosheid na ten minste 1 jaar onbeschermd coïtus. Dit overkomt ongeveer een op de tien paren met actieve kinderwens. Jaarlijks worden hierdoor in Nederland bijna 20 000 paren geconfronteerd met subfertiliteit.

De meerderheid van deze subfertiele paren zal medische hulp zoeken bij fertiliteitscentra. Daar zal met een oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO) worden gestart om de oorzaak van de subfertiliteit te achterhalen. Het huidige OFO bestaat uit verschillende testen. Het begint met een gedetailleerde anamnese, gevolgd door het testen van de ovulatie, het zaadonderzoek, de samenlevingstest, waarin 12 uur na de samenleving wordt gekeken of er nog levend zaad aanwezig is in het slijm van de vrouw, en tot slot wordt de doorgankelijkheid van de eileiders getest. Nadat het OFO is afgerond, kan een diagnose worden gevonden, zoals anovulatie, afgesloten eileiders, endometriose, de cervix factor, mannelijke factor of een stoornis in de seksuele functie. Echter, in 20% van de paren wordt geen oorzaak voor de ongewenste kinderloosheid gevonden.

Bij paren, waarbij de kans op zwangerschap ernstig verstoord wordt door de gevonden diagnose, is het logisch dat behandeling noodzakelijk is. Bijvoorbeeld bij een paar dat subfertil is, omdat de vrouw anovulatoir is, zal worden begonnen met een behandeling met ovulatie-inductie, waarbij de eisprong wordt aangestuurd. Bij paren waarvan de vrouw is gediagnosticeerd met dubbelzijdig afgesloten eileiders zal begonnen worden met tubachirurgie of met invitro fertilisatie (IVF), afhankelijk van de schade aan de eileiders. Bij paren waarbij gevonden is dat de man een zeer slechte zaadkwaliteit heeft, zal de behandeling bestaan uit IVF met of zonder intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI).

Bij paren waarbij geen oorzakelijke diagnose is gevonden, is de resterende kans op een spontane zwangerschap van groot belang om te bepalen of fertiliteitsbehandeling al dan niet nodig is. Dit is bijvoorbeeld het geval bij paren met onverklaarde subfertiliteit, bij paren waarbij de man een matig afwijkende zaadkwaliteit heeft, en bij paren waarbij de vrouw is gediagnosticeerd met een cervix factor, milde endometriose of eenzijdige afwijking aan de eileiders.

Fertiliteitsbehandelingen moeten namelijk alleen dan worden verricht als de kans op zwangerschap hierdoor duidelijk groter is dan zonder behandeling. Daarom is het uitermate belangrijk paren te onderscheiden die een geringe kans hebben op een spontane zwangerschap, bij wie intra-

uteriene inseminatie (IUI) of IVF noodzakelijk is, van paren die nog steeds een goede kans op een spontane zwangerschap hebben. Prognostische modellen voor zwangerschap kunnen van grote waarde zijn om deze kansen in te schatten. Op deze manier kunnen mogelijk onnodige fertiliteitsbehandelingen worden voorkomen.

In dit proefschrift wordt beschreven in hoeverre het op dit moment mogelijk is om bij paren met onvervulde kinderwens de kans te voorspellen om zwanger te worden zonder fertiliteitsbehandeling. De klinische relevantie en de voorspellende waarde van een aantal factoren, die onderdeel zijn van het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO), werden geëvalueerd in een theoretische en klinische setting. In de periode van januari 2002 tot en met 1 februari 2004 werden in 38 Nederlandse ziekenhuizen 7 860 subfertiele paren verzameld in het Oriënterend Fertiliteits Onderzoek project (OFO-project, internationaal ook bekend als the Collaborative Effort for Clinical Evaluation in Reproductive Medicine group (CECERM)).

In de inleiding van dit proefschrift beschrijven wij de opbouw van het standaard oriënterend fertiliteitsonderzoek. Verder bespreken wij de meest relevante predictiemodellen voor het voorspellen van spontane zwangerschap. Hoofdstuk 2 richt zich op de vraag wat het beste moment is om het OFO in gang te zetten. In de hoofdstukken 3 en 4 evalueren wij in hoeverre gynaecologen in staat zijn om zelf bij subfertiele paren de kans op een zwangerschap te voorspellen. In hoofdstuk 5 valideren we het predictiemodel voor spontane zwangerschap van Hunault. In de hoofdstukken 6 tot en met 10 worden de klinische relevantie en prognostische waarde beschreven van bestaande en nieuwe onderdelen van het OFO; de obstetrische voorgeschiedenis, het zaadonderzoek, de samenlevingstest, ook wel de postcoitumtest (PCT) genoemd, obesitas en het basaal follikel stimulerend hormoon (FSH).

Hoofdstuk 1 beschrijft het oriënterend fertiliteitsonderzoek. Nadat het OFO is afgerond kunnen subfertiele paren worden onderscheiden in paren met een oorzakelijke diagnose, bij wie behandeling duidelijk nodig is, en paren bij wie geen reden voor de onvruchtbaarheid is gevonden. In deze laatste groep is de kans op een spontane zwangerschap van doorslaggevende betekenis, waarmee kan worden bepaald of fertiliteitsbehandelingen al geïndiceerd zijn of niet. Onze hypothese is dat predictiemodellen een belangrijke rol kunnen spelen om deze kans te berekenen. De meest

relevante predictiemodellen voor spontane zwangerschap worden in het kort samengevat.

Hoofdstuk 2 toont aan waarom het OFO bij vrouwen onder de 39 met een regelmatige cyclus pas moet worden gestart na 12 maanden onvervulde kinderwens en niet eerder. Dit wordt onderbouwd met vier argumenten. Ten eerste hebben paren, die slechts zes maanden onvervulde kinderwens hebben, altijd nog een kans van meer dan 50% om zwanger te worden zonder fertiliteitsbehandeling. Ten tweede is de prevalentie van vruchtbaarheidsafwijkingen lager bij deze groep mensen dan bij paren, die al meer dan een jaar onvervulde kinderwens hebben. Dit zal resulteren in een toename van fout positieve diagnoses. Ten derde zal bij deze paren het toegevoegde effect van fertiliteitsbehandeling gering zijn. Tot slot voorkomt bij deze paren het uitstellen van behandeling complicaties zoals het ovariële hyperstimulatie syndroom (OHSS) en het krijgen van een meerling-zwangerschap.

Hoofdstuk 3 beschrijft de resultaten van een enquête onder Nederlandse gynaecologen, waarin zij gevraagd werden om in 16 fictieve casus de kans op zwangerschap in te schatten (zonder behandeling, met intra-uteriene inseminatie (IUI) en met IVF) en vervolgens om voor elk van deze 16 paren een beleid voor te stellen, te weten: afwachtend beleid, IUI of IVF. De gynaecologen verschilden onderling aanzienlijk in hun voorspellingen (interclass correlation coëfficiënt [ICC]: 0,34). Verder bestond er een enorm verschil tussen hun onderlinge beleidsvoorstellen (Kappa [κ]: 0,21). Op het moment dat zij gebruik konden maken van predictiemodellen werden gynaecologen het vaker eens over het te volgen beleid (de concordantie (κ) nam toe van 0,21 naar 0,38). Het aantal gynaecologen dat afwachtend beleid voorstelde nam toe van 39% naar 51%, terwijl het aantal dat IVF voorstelde, afnam van 23% naar 14%.

In **hoofdstuk 4**, dat gebaseerd is op de enquête uit hoofdstuk 3, analyseren wij het individuele belang van elke factor van het oriënterend fertiliteitsonderzoek in relatie tot het vervolgbeleid van subfertiele paren. Gynaecologen baseerden hun klinische beleid vooral op de leeftijd van de vrouw, de duur van onvervulde kinderwens en de hoogte van het FSH. Gynaecologen overschatten het belang van FSH en onderschatten de waarde van de obstetrische voorgeschiedenis in hun voorstellen voor fertiliteitsbehandelingen in vergelijking met wat er in de literatuur

gerapporteerd wordt over de waarde van FSH en de obstetrische voorgeschiedenis.

In **hoofdstuk 5** wordt beschreven hoe goed het predictiemodel van Hunault de kans op een spontane zwangerschap voorspelt in een algemene subfertiele populatie in termen van accuratesse en discriminerend vermogen. Hiervoor werd het predictiemodel geëvalueerd op 3 021 subfertiele paren die werden verzameld in 38 Nederlandse ziekenhuizen. Van deze paren kregen 537 (18%) een spontane doorgaande zwangerschap, 55 (2%) een miskraam, 1 316 paren (44%) begonnen met een fertiliteitsbehandeling, 820 (27%) waren in een jaar nog niet zwanger, maar ook nog niet begonnen met een behandeling. Ten slotte was van 280 paren (9%) de afloop aan het eind van de studie niet bekend. Calibratie van het predictie model was bijna perfect; in de groep patiënten met een prognose op een spontane zwangerschap van $\geq 40\%$ was het cumulatieve doorgaande zwangerschap percentage na een jaar 46%. Het discriminerende vermogen van het predictie model was vergelijkbaar in deze populatie met de populatie waarmee het model op was ontwikkeld (c-statistic: 0,59).

In **hoofdstuk 6** wordt gerapporteerd over de waarde van een gedetailleerde obstetrische voorgeschiedenis in relatie tot het voorspellen van de kans op een spontane doorgaande zwangerschap bij subfertiele paren. Van de 4 445 geïnccludeerde paren die het OFO hadden voltooid, werden 793 (18%) spontaan zwanger van een doorgaande zwangerschap in een jaar. Paren met een levend geborene of miskraam in de huidige relatie hadden een grotere kans op een spontane zwangerschap in vergelijking met paren die nog niet eerder zwanger waren (Hazard rate ratios [HR] 1,4 en 1,3, respectievelijk). Eerdere zwangerschappen van de vrouw in een eerdere relatie waren niet van belang voor de vruchtbaarheid. Als de man een zwangerschap had verwekt in een eerdere relatie, dan was dat geassocieerd met een lagere kans op zwangerschap in de huidige relatie (HR 0,76). Een eerdere zwangerschap ontstaan na fertiliteitsbehandeling was ook geassocieerd met een lagere kans op zwangerschap in de huidige relatie (HR 0,52).

In **hoofdstuk 7** wordt beschreven in hoeverre obesitas de kans op een spontane zwangerschap beïnvloedt bij subfertiele vrouwen met een ovulatoire cyclus. In totaal werden 3 029 subfertiele paren zonder de diagnose anovulatie, tweezijdige tubapathologie of ernstige mannelijke

factor geïnccludeerd. De kans op een spontane zwangerschap daalde recht evenredig met de body mass index (BMI) vanaf 29 kg/m². Obese vrouwen (BMI > 29) hadden per eenheid toename van de BMI een 5% lagere kans op zwangerschap (HR 0,95), zelfs na correctie voor mogelijk beïnvloedende factoren zoals leeftijd van de vrouw, duur van kinderwens, eerdere zwangerschappen, het zaadonderzoek, rookgewoontes en de verwijsstatus (verwezen door huisarts of specialist).

In **hoofdstuk 8** vindt u het onderzoek naar de klinische relevantie en prognostische waarde van het basaal FSH in relatie tot de kans op een spontane zwangerschap bij subfertiele vrouwen met een ovulatoire cyclus. In totaal werden 3 519 subfertiele vrouwen met een ovulatoire cyclus, zonder tweezijdige tubapathologie en zonder dat de man was ernstige mannelijke factor had, geïnccludeerd. Waarden van het basaal FSH boven de 8 IU/L waren geassocieerd met een lagere kans op een spontane doorgaande zwangerschap was (HR 0,93 per IU/L). In een multivariabele analyse werd ook gevonden dat leeftijd van de vrouw (HR 0,97 per jaar ouder), cyclusduur (HR 0,96 per dag korter) naast een FSH-waarde ≥ 8 IU/L (HR 0,93 per IU/L) negatieve voorspellers waren voor de kans op een spontane doorgaande zwangerschap. Het aantal paren waarin de waarde van het FSH daadwerkelijk van invloed zou zijn op het te volgen fertiliteitsbeleid was gering. Routinematig testen van het basaal FSH bij alle subfertiele paren werd om die redenen niet geadviseerd.

In **hoofdstuk 9** worden de World Health Organisation (WHO) criteria voor zaadanalyse gevalideerd in een prospectief multicenteronderzoek onder 3 345 consecutieve subfertiele paren. Van hen werden 517 paren binnen een jaar zwanger van een spontane doorgaande zwangerschap. Volgens de WHO-criteria voor zaadanalyse viel slechts 11% van de mannen binnen de groep normozoöpermie. Het cumulatieve zwangerschapspercentage in de groep mannen met normozoöpermie verschilde niet significant van mannen met een afwijkende zaadanalyse (28% tegen 23%; $p = 0,21$). Wij vonden een lagere kans op het verwekken van een zwangerschap bij paren waarvan de man een zaadconcentratie onder de 40×10^6 /ml had, of waarvan de morfologie van het zaad onder de 20% normaal was. Dit in tegenstelling tot de WHO, die afkapwaarden hanteert van 20×10^6 /ml voor zaadconcentratie en 15% voor het percentage zaad met een normale vorm. Met een predictie model dat gebaseerd was op de gheherdefinieerde zaadparameters kon een preciezer onderscheid worden gemaakt tussen mannen met een lage en een hogere kans op het verwekken van een zwangerschap (van 16% tot 31%).

Concluderend: de huidige WHO-criteria voor zaadanalyse zijn in een algemene subfertiele populatie niet bruikbaar om paren te identificeren die een grote kans hebben op een spontane zwangerschap, waarbij geen fertiliteitsbehandeling nodig is.

In **hoofdstuk 10** wordt onderzocht of met de anamnese en het zaadonderzoek de uitkomst van de postcoitumtest (PCT) kan worden voorspeld. Verder wordt de prognostische waarde van de PCT om de kans op spontane zwangerschap te voorspellen geëvalueerd. Van de 522 paren waar Snick *et al.* eerder over schreven, hadden 179 paren (34%) een afwijkende PCT. Het resultaat van de PCT kon accuraat worden voorspeld met een model bestaande uit de factoren obstetrische voorgeschiedenis (odds ratio [OR] 2,1), zaadvolume (OR 0,88), zaadconcentratie (OR 0,96), motiliteit van het zaad (OR 0,97) en de morfologie van het zaad (OR 2,7). Het model had een 'area under the ROC-curve' van 0,81. Zelfs als in 50% van de paren de uitkomst van de PCT berekend zou worden in plaats van daadwerkelijk getest, zou dat niet ten koste gaan van het prognostische vermogen van de PCT om de kans op een spontane zwangerschap te berekenen.

Conclusies en aanbevelingen

- Gynaecologen zijn niet in staat om zwangerschapskansen voor subfertiele paren op een betrouwbare en reproduceerbare manier in te schatten. Zij verschillen onderling aanzienlijk van mening ten aanzien van de door hen voorgestelde fertiliteitsbehandelingen.
- Met het predictiemodel van Hunault kan voor subfertiele paren de kans op een spontane zwangerschap nauwkeurig worden berekend. Wij adviseren op basis van deze bevinding het predictiemodel te gebruiken om na afronding van het oriënterend fertiliteitsonderzoek de spontane kans op zwangerschap te berekenen. Deze prognose kan waardevol zijn in de beslissing al dan niet te starten met fertiliteitsbehandeling.
- De voorspellende waarde van de obstetrische voorgeschiedenis om de kans op spontane zwangerschap te voorspellen berust voornamelijk op de manier van totstandkoming van de eerdere zwangerschap (spontaan of met ART), de lokalisatie van de eerdere zwangerschap (intra-uterien of extra-uterien) en of de eerdere zwangerschap ontstond in de huidige of een eerdere relatie.
- De uitkomst van de PCT kan in 50% van de subfertiele paren worden voorspeld, zonder dat de voorspellende waarde van de PCT zelf hiermee verloren gaat. Wij adviseren alleen bij die paren de PCT te verrichten, die primair subfertil zijn en waarbij de man een normaal sperma heeft.
- De huidige WHO-criteria voor spermakwaliteit blijken slechts van geringe waarde te zijn in een grote populatie van subfertiele paren met betrekking tot het vermogen paren te identificeren die zwanger zullen worden zonder fertiliteitsbehandeling. De huidige WHO-criteria dienen te worden herzien door nieuwe criteria voor spermakwaliteit.
- Basaal FSH is een factor van belang bij de voorspelling van zwangerschapskansen. De rol van FSH in de beslissing om wel of niet te starten met fertiliteitsbehandeling is gering in een algemene subfertiele populatie. Wij adviseren om alleen basaal FSH te testen bij vrouwen tussen de 35 en 38 jaar, bij vrouwen met een korter wordende cyclus en vrouwen met een belaste familieanamnese voor prematuur ovarieel falen.

- Obesitas is een belangrijke risicofactor voor een afname van de zwangerschapskans van subfertiele vrouwen met een ovulatoire cyclus.

Publications by the author

Van der Steeg JW, Steures P, and Mol BWJ. (2003) Certainties and uncertainties in the basic fertility work-up. *Tijdschrift voor Fertilitieits Onderzoek* 17,42-46.

Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Van der Veen F, Bossuyt PMM, Hompes PGA, and Mol BWJ. (2004) Should the post-coital test (PCT) be part of the routine fertility work-up? *Hum Reprod* 19,1373-1379.

Van der Steeg JW, Steures P, Hompes PGA, Eijkemans MJC, Van der Veen F, and Mol BWJ. (2005) Investigation of the infertile couple: a basic fertility work-up performed within 12 months of trying to conceive generates costs and complications for no particular benefit. *Hum Reprod* 20,2672-2674.

Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Bossuyt PMM, Hompes PGA, Van der Veen F, and Mol BWJ. (2006) Which factors play a role in clinical decision-making in subfertility? *Reprod Biomed Online* 12,473-480.

Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JDF, Bossuyt PMM, Hompes PGA, Van der Veen F, and Mol BWJ. (2006) Do clinical prediction models improve concordance of treatment decisions in reproductive medicine? *BJOG* 113,825-831.

Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, Bouckaert PX, Bossuyt PM, Van der Veen F, and Mol BW. (2007) Predictive value and clinical impact of basal FSH in subfertile, ovulatory women. *The J Clin Endocrinol & Metab.*

Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, Van Dessel HJ, Bossuyt PM, Van der Veen F, and Mol BWJ. (2007) Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Hum Reprod* 22,536-542.

Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, Oosterhuis GJE, Bossuyt PMM, Van der Veen F, and Mol BWJ. (2008) Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 23,324-328.

Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Michgelsen HWB, Van der Heijden PFM, Bossuyt PMM, Van der Veen F, and Mol BWJ. (2007) Predictive value of pregnancy history in subfertile couples: results from a nationwide cohort study in the Netherlands. *Fertil Steril* in press

Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Kremer JAM, Van der Leeuw-Harmsen L, Bossuyt PMM, Mol BWJ, and Van der Veen F. Evaluation of the WHO criteria for semen quality in a subfertile population: the need for new criteria. *Submitted*

Bongers MY, Bourdrez P, **Van der Steeg JW**, Heintz APM, Brolmann HAM, and Mol BWJ. (2005) Thermal endometrial ablation in dysfunctional uterine bleeding: An economic comparison of bipolar ablation and balloon ablation. *Gynecological Surgery* 2,271-277.

Coppus SFPJ, Verhoeve HR, Opmeer BC, **Van der Steeg JW**, Steures P, Eijkemans MJC, Hompes PGA, Bossuyt PMM, Van der Veen F, and Mol BWJ. (2007) Identifying subfertile ovulatory women for timely tubal patency testing: a clinical decision rule based on medical history. *Hum Reprod* 2007, 22,2685-2692.

Coppus SFPJ, Land JA, Opmeer BC, Steures P, Eijkemans MJC, Hompes PGA, Bossuyt PMM, Van der Veen F, Mol BWJ, and **Van der Steeg JW**. (2007) Is positive *Chlamydia trachomatis* IgG serology associated with decreased treatment independent pregnancy rates in ovulatory subfertile women without tubal pathology? *Submitted (Hum Reprod)*

Cox T, **Van der Steeg JW**, Steures P, Hompes PGA, Van der Veen F, Eijkemans MJC, Schagen Van Leeuwen JH, Renckens C, Bossuyt PPM, Mol BWJ. (2008) Time to pregnancy after a previous miscarriage in subfertile couples. *Submitted (Hum Reprod)*

Custers IM, Steures P, **Van der Steeg JW**, Van Dessel HJHM, Bernardus RE, Bourdrez P, Koks CAM, Riedijk WJ, Burggraaff JM, Van der Veen F, and

- Mol BWJ. (2007) External validation of a prediction model for an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 88, 425-431.
- Graziosi GC, **Van der Steeg JW**, Reuwer PH, Drogdrop AP, Bruinse HW, and Mol BWJ. (2004) Economic evaluation of misoprostol in the treatment of early pregnancy failure compared to curettage after an expectant management. *Hum Reprod*. 20,1067-1071.
- Leushuis E, **Van der Steeg JW**, Steures P, Repping S, Schöls W, Van der Veen F, Mol BWJ, and Hompes PGA (2008) Immunoglobulin G antisperm antibodies and prediction of spontaneous pregnancy. Accepted (*Fertil Steril*)
- Steures P, **Van der Steeg JW**, Mol BWJ, Eijkemans MJC, Van der Veen F, Habbema JDF, Hompes PGA, Bossuyt PMM, Verhoeve HR, Van Kasteren YM, Van Dop PA. (2004) Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 82,45-51.
- Steures P, **Van der Steeg JW**, Verhoeve HR, Van Dop PA, Hompes PGA, Bossuyt PMM, Van der Veen F, Habbema JDF, Eijkemans MJC, and Mol BWJ. (2004) Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates? *Hum Reprod* 19,2263-2266.
- Steures P, Berkhout JC, Hompes PGA, **Van der Steeg JW**, Bossuyt PMM, Van der Veen F, Habbema JDF, Eijkemans MJC, and Mol BWJ. (2005) Patients' preferences in deciding between intrauterine insemination and expectant management. *Hum Reprod* 20,752-755.
- Steures P, **Van der Steeg JW**, Hompes PGA, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Broekmans FJ, Verhoeve HR, Bossuyt PMM, Van der Veen F, and Mol BWJ. (2006) Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet* 368,216-221.
- Steures P, **Van der Steeg JW**, Hompes PGA, Van der Veen F, and Mol BWJ. (2006) [Results of intrauterine insemination in the Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneeskde* 150,1127-1133.

- Steures P, **Van der Steeg JW**, Hompes PGA, Van der Veen F, and Mol BWJ. (2007) Intrauterine insemination in The Netherlands. *Reprod Biomed Online* 14,110-116.
- Steures P, **Van der Steeg JW**, Hompes PGA, Bossuyt PMM, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Koks CAM, Boudrez P, Van der Veen F, and Mol BW. (2007) The additional value of ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for couples with an abnormal postcoital test and a poor prognosis: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 88,1618-1624.
- Steures P, **Van der Steeg JW**, Hompes PGA, Bossuyt PMM, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Schöls WA, Burggraaff JM, Van der Veen F, and Mol BWJ. (2007) Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 88,1692-1696.
- Steures P, **Van der Steeg JW**, Hompes PGA, Bossuyt PMM, Mol BWJ, Van der Veen F (2008) Intrauterine insemination, what do we really know? A critical appraisal of the literature. Submitted (*Human Rep Update*)
- Steures P, **Van der Steeg JW**, Hompes PGA, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Broekmans FJ, Verhoeve HR, Bossuyt PMM, Van der Veen F, and Mol BWJ. (2008) [Intrauteriene inseminatie met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in vergelijking met een afwachtend beleid bij paren met onverklaarde subfertiliteit en een gemiddelde prognose: een gerandomiseerd onderzoek. Accepted (*Ned Tijdschr Geneeskd*)
- Van Weert JM, Repping S, **Van der Steeg JW**, Steures P, Van der Veen F, and Mol BWJ. (2005) IUI in male subfertility: are we able to select the proper patients? *Reprod Biomed Online* 11,624-631.
- Van Weert JM, Van den Broek J, **Van der Steeg JW**, Van der Veen F, Flierman PA, Mol BWJ, and Steures P. (2007) Patients' preferences for intrauterine insemination or in vitro fertilization. *RBM online*,15, 422-427.
- Vellekoop J, Vrouwenraets FPJM, **Van der Steeg JW**, Mol BWJ, Roumen FJME. (2008) Factors associated with the decision to induce labor: a survey among Dutch gynaecologists and midwives. Submitted (*BJOG*)

Letters to the editor

Steures P, Hompes PGA, **Van der Steeg JW**, Eijkemans MJC, and Mol BWJ. (2003) Life-table analysis falls short of the mark! *Fertil Steril* 79,1467-1468.

Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Broekmans FJ, Van Dessel HJHM, Bossuyt PMM, Van der Veen F, and Mol BWJ. (2007) Reply: Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Hum Reprod* 22,2345-2346.

Van der Steeg JW, Steures P, Te Velde ER, Hompes PGA, and Mol BWJ. Treatment strategies for subfertile couples. (2004) *Hum Reprod* 19,1678.