Behandeling van infertiliteit

Adaptatie van Duodecim richtlijn “Infertility”

Sarah Schacht, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Bert Vaes, KU Leuven

Co-promotor: Dr. Nicolas Delvaux, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Titel: Behandeling van infertiliteit. Adaptatie van Duodecim richtlijn “Infertility”

Auteur: Dr. Sarah Schacht, Huisarts-in-Opleiding, KU Leuven
Promotor: Prof. Dr. Bert Vaes, Faculteit Geneeskunde, KU Leuven
Copromotor: Dr. Nicolas Delvaux, Faculteit Geneeskunde, KU Leuven

Context: Infertiliteit is een veelvoorkomend probleem en leidt tot vele zorgen bij jonge koppels. Als huisarts ben je vaak het eerste aanspreekpunt voor koppels die een kinderwens hebben. Er bestaat echter geen duidelijke Belgische richtlijn rond infertiliteit. Het doel van deze masterproef is dan ook om de huidige Duodecim richtlijn “Infertility” te adapteren naar de Belgische zorgcontext.

Onderzoeksvraag: Charlotte Vandekendelaere behandelt de eerste twee klinische vragen over dit onderwerp. Klinische vraag 3: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij koppels met fertiliteitsproblemen waarbij een onderliggende aandoening de oorzakelijke factor kan zijn? Klinische vraag 4: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij vrouwen met subfertiliteit? Klinische vraag 5: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij mannen met subfertiliteit?

Methode: Het adaptatieproces verliep in drie fasen: de screeningsfase, de adaptatiefase en de implementatiefase. Tijdens de eerste fase werden de huidige aanbevelingen van Duodecim geëvalueerd en getoetst aan gelijkaardige relevante richtlijnen. Om dit te kunnen doen werden klinische vragen opgesteld aan de hand van een PIPOH. Eens de klinische vragen opgesteld waren, werd in de literatuur gezocht naar relevante internationale richtlijnen. Vervolgens werden de richtlijnen beoordeeld volgens het AGREE II instrument. Daarna werd elke aanbeveling geïnventariseerd en gewaardeerd op samenhang, courantheid en toepasbaarheid binnen de Belgische zorgcontext. Tijdens de adaptatiefase werden de aanbevelingen van de Duodecim richtlijn vergeleken met de aanbevelingen van de NICE en werd beslist welke geadapteerd dienen te worden, dat wil zeggen: aangepast naar de Belgische zorgcontext. Voor elke aanbeveling werd vervolgens een GRADE voorgesteld. Tijdens de laatste fase, de implementatiefase, werden de nieuwe aanbevelingen voorgelegd aan een experten panel en werd de toepasbaarheid binnen de Belgische zorgcontext beoordeeld.

Resultaten: Bij koppels waar een onderliggende oorzaak voor fertiliteitsproblemen gevonden kan worden is het vooreerst belangrijk om deze oorzaak aan te pakken. Zo moet gestreefd worden naar een gezond lichaamsgewicht, rookstop en een goede werking van de schildklier. Bovendien moeten virale aandoeningen zoals HIV, hepatitis B en C en chlamydia adequaat behandeld worden en moet de partner waar mogelijk beschermd worden. Ook hyperprolactinemie moet aangepakt worden.
Bij vrouwen met PCOS kan metformine en/of clomifeencitraat opgestart worden. In geval van endometriose, myomen of schade aan de eileiders kan chirurgie de fertiliteit verbeteren. Bij onverklaarde infertiliteit wordt geadviseerd om gedurende 2 jaar te proberen zwanger worden alvorens ivf op te starten.
Bij mannen met slechte spermakwaliteit is de oorzaak vaak onduidelijk. Inseminatie of ivf kan hierbij overwogen worden. In geval van obstructieve azoöspermie kan een chirurgische ingreep de fertiliteit verbeteren. Een varicocoele vereist geen operatieve ingreep. Bij falen van ejaculatie wordt best doorverwezen naar de tweede lijn.

Conclusie: De Duodecim richtlijn “Infertility” werd aangepast naar de Belgische zorgcontext. De behandeling van fertiliteitsproblemen is vaak een complex gebeuren waarbij een goede samenwerking tussen eerste en tweede lijn cruciaal is. De psychologische belasting van zo’n traject op de koppels mag eveneens niet onderschat worden. De nieuwe aanbevelingen zullen voorgelegd worden aan de leescommissie van Ebpracticenet die zal beslissen of de nieuwe richtlijn gepubliceerd zal worden.

ICPC-code: W15 “Sub-/infertiliteit vrouw”, Y10 “Sub-/infertiliteit man”

Contact: sarah.schacht@outlook.be

Voorwoord

Deze masterproef betekent het einde van een hoofdstuk. Niet alleen de opleiding Huisartsgeneeskunde wordt hiermee afgesloten, maar deze thesis is ook het eindwerk van de opleidingsjaren in zijn geheel. Vanaf nu zijn we officieel geen student meer, maar kunnen we onszelf met trots “huisarts” noemen.

Toen er een onderwerp gekozen moest worden voor de masterproef, sprak het project van Duodecim me onmiddellijk aan. Het leek me namelijk heel fijn om zo mijn steentje te kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van een nieuwe richtlijn die huisartsen helpt bij een betere praktijkvoering.

Het was een intensief proces om tot deze thesis te komen, maar ik kijk tevreden terug naar het eindresultaat. Ik wil dan ook graag prof. dr. Bert Vaes en dr. Nicolas Delvaux bedanken voor hun begeleiding als promotor en copromotor. Verder wil ik ook mijn praktijkopleiders Hans Gesquiere en Marie-Anne De Groote bedanken voor hun ondersteuning tijdens mijn opleiding. Daarnaast wil ik ook Charlotte Vandekendelaere bedanken voor de aangename samenwerking, maar bovenal voor de onvoorwaardelijke vriendschap die tussen ons gegroeid is doorheen deze opleiding Geneeskunde. Ik kijk er dan ook erg naar uit om vanaf oktober met haar en haar broer, Alexander Vandekendelaere, een prachtige huisartsenpraktijk uit te bouwen.

Tot slot wil ik ook mijn familie bedanken. Eerst en vooral mijn ouders omdat zij me de kans gegeven hebben deze opleiding te volgen en omdat ze me gedurende de ganse weg blijven steunen zijn. Daarnaast wil ik ook mijn man Gilles bedanken voor zijn onvoorwaardelijke steun, geduld en aanmoedigingen tijdens dit hele proces. Als laatste wil ik ook onze dochter Anna bedanken. Zij heeft me, met een nakende bevalling, het laatste duwtje in de rug gegeven om de masterproef tot een goed einde te brengen.

Sarah Schacht,

Maart 2022

Inhoudstafel

Abstract 3

Voorwoord 5

Inhoudstafel 6

Inleiding 8

- Motivatie 8
- Stand van de literatuur 8
- Kernproblemen 8
- Doelstelling 8

Methodologie 9

- Screeningsfase 9
  - Definiëren klinische vragen en opstellen PIPOH 9
  - Systematische zoektocht 10
  - Screenen van de gevonden informatie 11
  - Beoordelen van de gevonden richtlijnen 11
  - Selectie van aanbevelingen voor verdere aanpassing 11
- Adaptatiefase 11
- Implementatiefase 12

Resultaten 13

- Klinische vraag 3: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij koppels met fertiliteitsproblemen waarbij een onderliggende aandoening de oorzakelijke factor kan zijn? 13
  - Totstandkoming van een proefversie van de aanbevelingen 13
  - Implementatiefase 18
  - Finale versie van de aanbevelingen 23
- Klinische vraag 4: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij vrouwen met subfertiliteit? 24
  - Totstandkoming van een proefversie van de aanbevelingen 24
  - Implementatiefase 29
  - Finale versie van de aanbevelingen 32
- Klinische vraag 5: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij mannen met subfertiliteit? 33
  - Totstandkoming van een proefversie van de aanbevelingen 33
  - Implementatiefase 36

Finale versie van de aanbevelingen 38
Discussie 39
Besluit 40
Referenties 41
Bijlagen 49
Bijlage 1 – Stap 4.1: Beoordeel geselecteerde richtlijnen met AGREE II 49
Bijlage 2 – Stap 7: Adaptatiefase 50
Bijlage 3 – Stap 2: Systematische zoektocht 52
Bijlage 4 – Stap 3: Screen gevonden richtlijnen 52
Bijlage 5 – Classificatie ovulatiestoornissen volgens WHO 53
Bijlage 6 – Finale aanbevelingen 54

Inleiding

Belgische zorgverleners kunnen gebruik maken van de digitale databank Ebpracticenet. Deze databank omvat evidence based richtlijnen en stelt onder andere aanbevelingen, patiëntenfolders, meetinstrumenten en audiovisueel materiaal ter beschikking.(1) Daarnaast hebben zorgverleners ook toegang tot de internationale databank met richtlijnen ontwikkeld door de Finse artsenvereniging Duodecim. Deze richtlijnen zijn echter niet steeds geadapteerd aan de Belgische zorgcontext. De redactie van Ebpracticenet selecteert deze richtlijnen en biedt huisartsen-in-opleiding de kans om de ze te herzien in het kader van de masterproef.(2)
Samen met collega huisarts-in-opleiding Charlotte Vandekendelaere wordt de richtlijn "Infertility" geëvalueerd en zo nodig geadapteerd in het kader van de Masterproef Huisartsgeneeskunde.

Motivatie

Om een goede huisarts te kunnen zijn, is het voor mij heel belangrijk om evidence based te werk te gaan. Daarnaast is het van cruciaal belang om deze informatie snel te kunnen opzoeken. De digitale databank van Ebpracticenet is hiervoor ideaal. Toen ik hoorde dat we als huisartsen-in-opleiding konden meewerken aan het optimaliseren van deze databank heb ik dan ook geen seconde getwijfeld. Met mijn masterproef wil ik een steentje bijdragen aan het mogelijk maken van goede geneeskunde.
Infertiliteit is een vaak voorkomend probleem en leidt tot veel onzekerheden bij jonge koppels. Door een duidelijke richtlijn mee te helpen ontwikkelen wil ik die onzekerheden dan ook zo veel mogelijk proberen wegnemen.

Stand van de literatuur

De laatste update van de Duodecim richtlijn dateert van mei 2019.(3) Er bestaat geen Belgische richtlijn omtrent infertiliteit. De NHG heeft wel een richtlijn ontwikkeld (4), maar de laatste update hiervan dateert van april 2010. Het is dus zeker aangewezen om de huidige Duodecim richtlijn aan te passen naar nieuwe wetenschappelijke bevindingen.

Kernproblemen

Infertiliteit is een veelvoorkomend probleem en geeft jonge koppels veel zorgen. Als huisarts is het echter niet mogelijk om aan uitgebreide diagnostiek te doen. Zo beschikken we niet over de materialen en de kennis om bijvoorbeeld een echografie of uitgebreide hormonale bloedafname te doen. Een richtlijn kan hier een houvast bieden en kan de huisarts helpen bij de juiste onderzoeken en doorverwijzingen. Zo kunnen koppels met fertiliteitsproblemen zo snel mogelijk bij de aangewezen specialist terecht.

Doelstelling

Het doel van deze masterpaper is om de huidige bestaande Duodecim richtlijn te evalueren en zo nodig aan te passen naar de Belgische zorgcontext. De nieuwe richtlijn moet uiteraard toepasbaar zijn voor de eerstelijnszorg. Daarom zal de aangepaste versie getoetst worden aan een panel van huisartsen en specialisten. De richtlijn wordt hierbij opgesplitst in 2 delen, waarbij Charlotte Vandekendelaere en ikzelf elk een deel verder zullen uitwerken. Charlotte zal zich verder toespitsen op de oorzaken en opsporing van infertiliteit terwijl deze masterproef zich voornamelijk focust op de behandeling van infertiliteit.

Methodologie

Om de richtlijn te kunnen adapteren ontwikkelde Ebpracticenet een handboek dat als leidraad gebruikt kan worden.(2) Bovendien werd een matrix in Excel ter beschikking gesteld om zo de verschillende stappen in het proces te kunnen doorlopen en te kunnen bijhouden.(5) Het adaptatieproces verliep in 3 fasen, namelijk een screeningsfase, een adaptatiefase en een implementatiefase. Deze verschillende stappen zullen hieronder telkens toegelicht worden.

Screeningsfase

Deze eerste fase had als doel om de huidige aanbevelingen vermeld in de Duodecim richtlijn te evalueren en te toetsen aan gelijkaardige relevante richtlijnen. Dit proces verliep in 5 stappen:

1. Definiëren van de klinische vragen en opstellen van de PIPOH-elementen,
2. Systematische zoektocht naar de relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM informatie,
3. Screenen van de gevonden informatie,
4. Beoordelen van de gevonden richtlijnen,
5. Beslissen of de aanbeveling aangepast moet worden.

Definiëren klinische vragen en opstellen PIPOH

Vooraleer de klinische vragen opgesteld konden worden, werd een PIPOH opgemaakt.

P: patient population/ disease characteristics
I: intervention(s) of interest
P: professionals targeted by the guideline
O: outcomes and endpoints to be taken into consideration
H: healthcare setting and context

Om deze PIPOH te kunnen opstellen, werd de bestaande Duodecim richtlijn “Infertility” doorgenomen en werd bekeken voor welke thema’s in de richtlijn het nuttig zou zijn om een vergelijking te maken met andere richtlijnen. De initiële klinische vragen werden voor feedback doorgestuurd naar prof. dr. Bert Vaes en naar dr. Nicolas Delvaux. Vervolgens werden deze aangepast op basis van hun suggesties. Dit leverde onderstaande klinische vragen met bijhorende PIPOH’s op.

Klinische vraag 1: Welke leefgewoonten hebben een invloed op de fertiliteit?

P: Koppels met een zwangerschapswens
I: Leefgewoonten die een invloed kunnen hebben op de fertiliteit
P: Huisartsen
O: Kans op een spontane zwangerschap
H: 1^{e} lijn.

Klinische vraag 2: Welke aandoeningen met een invloed op de fertiliteit willen we opsporen met behulp van bloedonderzoek bij koppels met fertiliteitsproblemen?

P: Koppels met fertiliteitsproblemen
I: Aandoeningen die een invloed kunnen hebben op de fertiliteit
P: Huisartsen

O: Aandoeningen die gedetecteerd worden met bloedonderzoek en een invloed hebben op de fertiliteit
H: 1e lijn

Klinische vraag 3: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij koppels met fertiliteitsproblemen waarbij een onderliggende aandoening de oorzakelijke factor kan zijn?

P: Koppels met fertiliteitsproblemen waarbij een onderliggende aandoening aan de basis kan liggen
I: Gewichtscontrole, heelkunde, medicatie, ...
P: Huisarts, gynaecoloog, fertiliteitscentra
O: Verhogen van de zwangerschapskans, mogelijke complicaties van de behandeling
H: 1e lijn, 2e lijn

Klinische vraag 4: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij vrouwen met subfertiliteit?

P: Koppels met fertiliteitsproblemen waarbij voornamelijk de vrouw kampt met een fertiliteitsprobleem
I: Hormonale behandeling, in-vitrofertilisatie (ivf)
P: Huisarts, gynaecoloog, fertiliteitscentra
O: verhogen van de zwangerschapskans, mogelijke complicaties van de behandeling
H: 1e lijn, 2e lijn

Klinische vraag 5: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij mannen met subfertiliteit?

P: Koppels met fertiliteitsproblemen waarbij voornamelijk de man kampt met een fertiliteitsprobleem
I: Inseminatie, ivf, intracytoplamastische sperma-injectie (ICSI)
P: Huisarts, gynaecoloog, fertiliteitscentra
O: Verhogen van de zwangerschapskans, mogelijke complicaties van de behandeling
H: 1e lijn, 2e lijn.

De klinische vragen werden verdeeld onder Charlotte en ikzelf. Charlotte behandelde de eerste twee klinische vragen. In deze masterproef wordt gefocust op klinische vraag 3 tot en met 5.

Systematische zoektocht

Op basis van de opgestelde klinische vragen en hun bijhorende PIPOH's werd een zoekstrategie bepaald. In verschillende internationale databanken werd gezocht naar richtlijnen die een antwoord kunnen bieden op de opgestelde vragen. De databanken die hiervoor gebruikt werden zijn: Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC), NHS Guideline finder en Trip Database. Exclusiecriteria voor de zoekstrategie zijn richtlijnen die dateren van voor 2000 en richtlijnen die in een andere taal dan Engels of Nederlands geschreven zijn. Vervolgens werd er ook op Belgische sites gezocht naar relevante informatie. De bronnen die hiervoor geraadpleegd werden zijn: het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE), de Hoge Gezondheidsraad (HGR) en Minerva. Ook hier gelden dezelfde exclusiecriteria als voor de internationale databanken.

Screenen van de gevonden informatie

De richtlijnen werden onderworpen aan een eerste screening om te zien of er een antwoord wordt gegeven op de opgestelde klinische vragen. Voor deze eerste screening werd gebruik gemaakt van items 7, 9 en 23 van AGREE II, een instrument ter beoordeling van richtlijnen.(6) Item 7 bekijkt of er systematische methoden gebruikt worden voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal. Item 9 geeft weer of de sterke punten en beperkingen van het bewijs beschreven worden. Tot slot bekijkt item 23 of conflicterende belangen vastgelegd en besproken worden.

Beoordelen van de gevonden richtlijnen

Tijdens deze stap werd in detail gekeken naar de geselecteerde richtlijn en werd elke aanbeveling afzonderlijke beoordeeld.

Een eerste stap hierbij was om de geselecteerde NICE richtlijn te beoordelen aan de hand van het AGREE II instrument.(6) De richtlijn werd hierbij door Charlotte en ikzelf afzonderlijk beoordeeld. Vervolgens werden de scores met elkaar vergeleken. Indien de scores afwijkend waren, dan werd een onderlinge consensus gevormd. (Bijlage 1)

Vervolgens werd elke aanbeveling uit de NICE geïnventariseerd in de ter beschikking gestelde matrix.(5) Voor elke klinische vraag werden de aanbevelingen, de evidentie, de level of evidence en de graad van de aanbeveling gebundeld. Elke aanbeveling werd daarna ook gewaardeerd op samenhang, courantheid en toepasbaarheid binnen de Belgische zorgcontext. Indien er onvoldoende evidentie aanwezig was om de aanbeveling te kunnen staven, dan werd gezocht naar recente literatuur aan de hand van een PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome). Voor deze literatuurstudie werden de databanken van Cochrane en Pubmed gebruikt. Indien dit geen resultaten opleverde, werd er gekeken in de Belgische en Nederlandse EBM-literatuur, waaronder Domus Medica en het Nederlands Huisartsen Genootschap.

Selectie van aanbevelingen voor verdere aanpassing

Tijdens de laatste stap van de screeningsfase werd voor elke aanbeveling beslist of deze geadapteerd diende te worden. Deze beslissing werd gemaakt aan de hand van de voorgaande stappen. De uitwerking van deze adaptatie gebeurde tijdens een volgende stap, zoals hieronder beschreven wordt.

Adaptatiefase

In deze fase werden de aanbevelingen waar nodig geadapteerd naar de huidige Belgische zorgcontext. De aanpassing gebeurde op basis van de NICE, Belgische evidence based medicine informatie en de nieuw uitgevoerde literatuurstudie. Daarnaast werd ook nagegaan of de adaptatie een klinische invloed heeft of een impact heeft op het huidige beleid. Was dit niet het geval, dan werd alsnog beslist om de aanbeveling niet aan te passen. Voor elke nieuwe aanbeveling werd een GRADE (Grading of Recommendations Assesment, Development en Evaluation) opgesteld.(7)(Bijlage 2) GRADE omvat zowel een beoordeling van de bewijskracht als een beoordeling van de graad van aanbeveling. De bewijskracht wordt weergegeven in een lettercode en de graad van aanbeveling wordt weergegeven met een cijfer. Tabel 1 toont het aanbevelingssysteem van GRADE.

Tabel 1: GRADE of Recommendation

Sterke aanbeveling	1A	Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies
	1B	Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies
	1C	Laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies.
Zwakke aanbeveling	2A	Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies
	2B	Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies
	2C	Laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- en nadelen	Observationele studies of case studies.

Implementatiefase

In een laatste fase van deze masterproef werden de aanbevelingen voorgelegd aan een panel van experten om de toepasbaarheid binnen de Belgische context na te gaan. Ons panel bevatte een endocrinoloog, twee gynaecologen, drie huisartsen en een patiënt. Elk van hen ondertekende een belangenverklaring. De toetsing van de aanbevelingen gebeurde aan de hand van een consensusprocedure via een online vragenlijst.

Resultaten

Na het opstellen van de klinische vragen met hun bijhorende PIPOH's werd, zoals beschreven in de methodologie, op zoek gegaan naar richtlijnen in verschillende internationale en nationale databanken. Deze zoektocht liep in maart 2020 en leverde in totaal acht richtlijnen op die mogelijks gebruikt konden worden voor deze masterproef. (bijlage 3) Na een eerste screening op basis van item 7,9 en 23 van AGREE II, werd besloten om slechts één richtlijn verder te gebruiken, namelijk deze van NICE. ((7) (bijlage 4) Deze richtlijn werd onderworpen aan een grondige evaluatie en per klinische vraag werd beslist welke aanbevelingen geadapteerd dienden te worden of waar er bijkomende aanbevelingen aangewezen waren. Deze aanbevelingen werden voorgelegd aan een panel van experten ter beoordeling. Dit gebeurde via een online vragenlijst waarbij de experten anoniem aangaven in welke mate ze akkoord gingen met de voorgestelde aanbeveling. Er werd hen eveneens gevraagd hun mening te staven. De aanbevelingen waarbij enkel de antwoorden 'helemaal akkoord' en 'akkoord' werden aangeduid, werden na de eerste ronde aanvaard. De overige aanbevelingen werden waar nodig toegelicht en/of aangepast en voor een tweede evaluatieronde naar het experten panel gestuurd. Na deze tweede ronde, werd voor elke aanbeveling een consensus gevonden. Er waren echter wel maar zes panelleden van de zeven die de tweede bevragingsronde hebben ingevuld. Hieronder volgt per klinische vraag een toelichting over de totstandkoming en implementatie van de aanbevelingen.

Klinische vraag 3: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij koppels met fertiliteitsproblemen waarbij een onderliggende aandoening de oorzakelijke factor kan zijn?

Totstandkoming van een proefversie van de aanbevelingen

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: Factors adversely affecting fertility should be addressed at first, weight related problems and smoking being the most important ones.

If ovulatory dysfunction is caused by being underweight or overweight, normal weight should be attained before drug treatment is commenced.

In de Duodecim richtlijn werden voor deze aanbevelingen geen level of evidence vermeld. Bovendien werden ook geen studies aangehaald waarop deze aanbevelingen gebaseerd zijn. De NICE guideline vermeldt enkele gelijkaardige aanbevelingen die wel een level of evidence vermelden.

Aanbeveling NICE: "Women who have a BMI of 30 or over and who are not ovulating should be informed that losing weight is likely to increase their chance of conception."(7)
Deze aanbeveling kreeg een level of evidence 1b. Ze baseerden zich hiervoor op twee studies, namelijk deze van Guzick et al. en Clark et al.(9,10) Deze studies hebben echter een kleine patiëntenpopulatie en zijn al wat gedateerd. Daarom werd er gezocht naar recentere literatuur. Hiervoor werd de volgende PICO opgesteld:

P: Vrouwen met een verminderde vruchtbaarheid
I: Gewichtsdaling
C: Geen gewichtsdaling
O: Effect op de vruchtbaarheid.

Er werd gezocht in de Cochrane Library aan de hand van de volgende zoektermen: “Obesity AND Female AND Lifestyle changes AND fertility”. De zoektocht leverde één relevante review op, namelijk deze van Boedt et al en twee relevante trials.(11–13) De systematic review van Boedt et al. includeerde zeven randomised controlled trials (RCT) met in totaal 2130 patiënten. De studies zijn echter van lage kwaliteit omwille van een groot risico op bias door slechte blindering, imprecisie en slechte rapportering van de uitkomstmaten. De gemeten effecten zijn bovendien ook heel klein. De kwaliteit van bewijs is dus zeer laag. De twee trials geven dezelfde resultaten als de studies die gebruikt werden in de NICE richtlijn. Gezien de nieuwe literatuur geen nieuwe inzichten gaf, werd beslist om de aanbeveling op te nemen in de nieuwe versie van de Duodecim richtlijn met een voorstel tot GRADE 1B.

Aanbeveling NICE: “Men who have a BMI of 30 or over should be informed that they are likely to have reduced fertility.”(7)
Deze aanbeveling kreeg een level of evidence 3 en baseerde zich hiervoor op twee studies uit 2003. (14,15) De studies hebben echter een heel kleine patiëntenpopulatie waardoor de kwaliteit laag is. Daarom werd besloten om een nieuwe zoekstrategie op te stellen op basis van volgende PICO:

P: Mannen met obesitas
I: Gewichtsdaling
C: Geen gewichtsdaling
O: Effect op vruchtbaarheid

Er werd gezocht in de Cochrane Library aan de hand van de volgende zoekterm: “effect of weight loss on fertility in obese men”. Hierbij kon één relevante studie gevonden worden die bevestigt dat gewichtsverlies bij obese mannen kan zorgen voor een betere spermakwaliteit.(16) Er werd dan ook beslist om deze aanbeveling over te nemen in de nieuwe versie van de Duodecim richtlijn met een voorstel tot GRADE 1C gezien de lage kwaliteit van de gebruikte studies.

Aanbeveling NICE: “Women who have a BMI of less than 19 and who have irregular menstruation or are not menstruating should be advised that increasing body weight is likely to improve their chance of conception.”(7)
Deze aanbeveling kreeg een level of evidence 2b en baseerde zich hiervoor op drie oude klinische studies met slechts een kleine patiëntenpopulatie.(17–19) Daarom werd ook hier besloten om een nieuwe zoekstrategie op te stellen op basis van volgende PICO:

P: Vrouwen met een verminderde fertiliteit en ondergewicht
I: Gewichtstoename
C: Geen gewichtstoename
O: Effect op de vruchtbaarheid

Er werd gezocht in de Cochrane Library aan de hand van de volgende zoekterm: “Effect of weight gain on fertility in underweight women.” De zoektocht leverde echter geen nieuwe relevante studies op. Toch werd beslist om deze aanbeveling over te nemen in ons voorstel voor de nieuwe richtlijn gezien de voordelen van een gezond lichaamsgewicht de nadelen overtreffen. Bovendien zullen vrouwen met een laag lichaamsgewicht en een zwangerschapswens gemotiveerd kunnen worden om hun lichaamsgewicht op peil te krijgen als dit hen kan helpen om sneller zwanger te worden. Gezien de lage graad van evidentie in de gebruikte studies werd hier een GRADE 1C voorgesteld.

De richtlijn van Domus Medica rond preconceptiezorg raadde eveneens aan om bij obesitas en overgewicht eerst tot een goed lichaamsgewicht te komen alvorens zwanger te worden (20) omdat

zowel obesitas als een gewichtstoename voor de zwangerschap een negatieve invloed hebben op het verloop van de zwangerschap. De richtlijn baseerde zich hiervoor op verschillende studies (21–25), maar in slechts één artikel werd het effect van obesitas op de vruchtbaarheid besproken.(25)

Gezien er bovendien geen nadelen verbonden zijn aan een gezonde levensstijl en gezien een goede levensstijl ook kosteneffectief is op lange termijn, werd besloten om deze aanbevelingen op te nemen in de geadapteerde richtlijn.

Proefversie aanbeveling:

1. Het wordt aanbevolen om factoren die schade berokkenen aan de fertiliteit aan te pakken. Gewichtsgerelateerde problemen en roken zijn hierbij de belangrijkste. (GRADE 1C)

2. Vrouwen met een BMI van 30 of meer en die geen ovulatie hebben zouden geïnformeerd moeten worden dat gewichtsverlies de kans op conceptie zou kunnen verhogen. (GRADE 1B)

3. Mannen met een BMI van 30 of meer zouden geïnformeerd moeten worden dat zij mogelijks minder vruchtbaar zijn. Adviseer hen tot gewichtsverlies. (GRADE 1C)

4. Vrouwen met een BMI van 19 of minder en die onregelmatige menstruaties hebben of niet menstrueren zouden geadviseerd moeten worden dat een hoger gewicht de kans op conceptie kan vergroten. (GRADE 1C)

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: An underlying endocrine disease, e.g. hypothyroidism, must be treated.

De Duodecim richtlijn vermeldde ook hier geen level of evidence of studies waarop de aanbeveling gebaseerd werd. In de NICE richtlijn werd geen aanbeveling gedaan over de behandeling van schildklierproblemen en de eventuele gevolgen hiervan op een zwangerschap. Een nieuwe zoektocht naar relevantie studies leverde geen resultaten op. Hierop werd besloten om te gaan zoeken in de huidige Belgische EBM-informatie. De richtlijn van Domus Medica rond preconceptieadvies werd hiervoor geraadpleegd.(20) Gebaseerd op de NHG standaard rond schildklieraandoeningen (26) stelt Domus Medica dat bij een hyperthyroïdie steeds verwezen moet worden naar een endocrinoloog. Een hypothyroïdie kan door de huisarts behandeld worden tenzij de vrouw in kwestie een zwangerschapswens heeft. In dat geval wordt ook best doorverwezen naar een endocrinoloog. Op basis van deze informatie werd beslist om de aanbeveling te adapteren. Gezien er slechts weinig studies voorhanden zijn over dit onderwerp werd geopteerd voor een GRADE 1C.

Proefversie aanbeveling 5: Een schildklierstoornis kan een invloed hebben op de fertiliteit. Bij vrouwen met een actieve zwangerschapswens en waarbij een aandoening van de schildklier wordt vastgesteld, is het aanbevolen door te verwijzen naar een endocrinoloog ter behandeling en opvolging. (GRADE 1C)

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: Geen informatie over HIV/aids.

De Duodecim richtlijn vermeldde nergens wat te doen bij koppels waarvan één van de partners hiv-positief is. Nochtans heeft dit ook een grote weerslag op de zwangerschap en het ongeboren kind. De NICE richtlijn vermeldde hierover echter wel volgende aanbeveling: “For couples where the man is HIV positive, any decision about fertility management should be the result of discussions between the couple, a fertility specialist and an HIV specialist.”(7) Voor deze aanbeveling werd geen level of evidence vermeld omdat het hier eerder gaat om een advies tot goede zorgverlening en dit wordt niet gestaafd met klinische studies. Er werd hier echter nergens vermeld wat te doen wanneer de vrouw hiv-positief is. Gezien de implicaties die een hiv-besmetting met zich kan meebrengen voor zowel de toekomstige ouders als het ongeboren kind, werd besloten om deze aanbeveling toch over te nemen in de aangepaste Duodecim richtlijn met voorstel tot GRADE 1C.

Proefversie aanbeveling 6: Voor koppels waarbij de man HIV positief is zou elke beslissing rond fertiliteit gemaakt moeten worden tussen het koppel, een fertiliteitsarts en een hiv-specialist. (GRADE 1C)

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: Geen informatie over hepatitis B.

De Duodecim richtlijn bevatte geen hoofdstuk over wat te doen bij koppels waarvan één iemand besmet is met hepatitis B. Hepatitis B heeft geen rechtstreeks effect op de fertiliteit, maar de infectie kan wel overgedragen worden op het ongeboren kind. Daarom is het belangrijk om dit toch op te nemen in de richtlijn. De NICE had hierover volgende aanbeveling: “For partners of people with hepatitis B, offer vaccination before starting fertility treatment.”(7) Indien de partner gevaccineerd wordt alvorens te starten met een fertiliteitstraject, dan is de kans op transmissie erg laag waardoor de zwangerschap en de geboorte veilig kunnen verlopen. De kwaliteit van de studies hierover was eerder laag. Daarom werd beslist om de aanbeveling te includeren met een voorstel tot GRADE 1C.

Proefversie aanbeveling 7: Wij adviseren partners van iemand met hepatitis B vaccinatie aan te bieden vooraleer te starten met een fertiliteitsbehandeling. (GRADE 1C)

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: Geen informatie over hepatitis C.

Er werd niets vermeld over de aanwezigheid van Hepatitis C in de Duodecim richtlijn. Nochtans kan Hepatitis C overgedragen worden van moeder op kind en kan dit dus bijgevolg leiden tot een hepatitis C infectie bij het ongeboren kind. Daarom is het belangrijk dat dit toch opgenomen wordt in de richtlijn. De NICE had hierover volgende aanbeveling: “For couples where the man has hepatitis C, any decision about fertility management should be the result of discussions between the couple, a fertility specialist and a hepatitis specialist.”(7) Er werd geen level of evidence vermeldt voor deze aanbeveling omdat het hier eerder gaat om een aanbeveling tot goede praktijkvoering. Dit werd dan ook niet gestaafd met klinische studies. Er werd echter ook geen aanbeveling gedaan over wat te doen wanneer de vrouw besmet is met Hepatitis C. Gezien het belang om koppels waarbij een Hepatitis C infectie

voorkomt goed op te volgen, werd beslist deze aanbeveling toch op te nemen in het voorstel voor de richtlijn met GRADE 1C.

Proefversie aanbeveling 8: Voor koppels waarbij de man Hepatitis C positief is zou elke beslissing rond fertiliteit gemaakt moeten worden tussen het koppel, een fertiliteitsarts en een hepatoloog. (GRADE 1C)

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: Geen informatie over Chlamydia.

In de huidige Duodecim richtlijn werd eveneens niets vermeld over de aanwezigheid van Chlamydia bij één van de partners. Nochtans kan Chlamydia Trachomatis leiden tot een ernstige PID met zo een verhoogde kans op ectopische zwangerschap of infertiliteit.(27,28) Ook bij mannen kan een Chlamydia infectie gevolgen hebben voor de spermakwaliteit.(29) Daarom is het belangrijk om dit toch op te nemen in de nieuwe richtlijn. De NICE richtlijn vermeldde hierover volgende aanbeveling: "If the result of a test for Chlamydia trachomatisis positive, women and their sexual partners should be referred for appropriate management with treatment and contact tracing."(7) Hierbij werd een level of evidence 1b vermeldt. De studie van Scholes et al toonde aan dat screening en behandeling van een Chlamydia infectie de incidentie van een PID doet dalen.(30) Omwille van deze studie en omdat opsporing en behandeling van Chlamydia eenvoudig kan gebeuren, werd besloten om deze aanbeveling op te nemen in ons voorstel tot adaptatie van de richtlijn met een GRADE 1B.

Proefversie aanbeveling 9: Indien één van beide partners bewezen Chlamydia trachomatis heeft, adviseren we een correcte behandeling, contact tracing en follow-up. (GRADE 1B)

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: Hyperprolactinaemia can be successfully treated with medication.

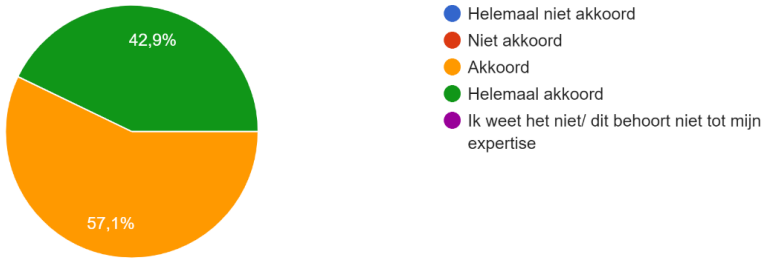
Duodecim vermeldde geen level of evidence voor deze aanbeveling. De NICE richtijn had hierover echter een gelijkaardige aanbeveling: "Women with ovulatory disorders due to hyperprolactinaemia should be offered treatment with dopamine agonists such as bromocriptine. Consideration should be given to safety for use in pregnancy and minimising cost when prescribing."(7) Deze aanbeveling werd gestaafd met twee studies die konden aantonen dat cabergoline meer effect heeft bij hyperprolactinemie dan bromocroptine.(31,32) Een andere studie kon echter geen effect op de zwangerschapskans aantonen wanneer behandeld werd met bromocriptine.(33) Hoewel de studies van goede kwaliteit zijn, werd de aanbeveling toch niet volledig overgenomen zoals voorgesteld. We zijn namelijk van oordeel dat de behandeling van hyperprolactinemie geen plaats heeft in de huisartsenpraktijk, maar dat hiervoor best doorverwezen wordt naar een endocrinoloog.

Proefversie aanbeveling 10: Hyperprolactinemie kan succesvol behandeld worden met medicatie, namelijk een dopamine-agonist. Hiervoor verwijs je door naar een endocrinoloog. (GRADE 1A)

Implementatiefase

Proefversie aanbeveling 1: Het wordt aanbevolen om factoren die schade berokkenen aan de fertiliteit aan te pakken. Gewichtsgerelateerde problemen en roken zijn hierbij de belangrijkste. (GRADE 1C)

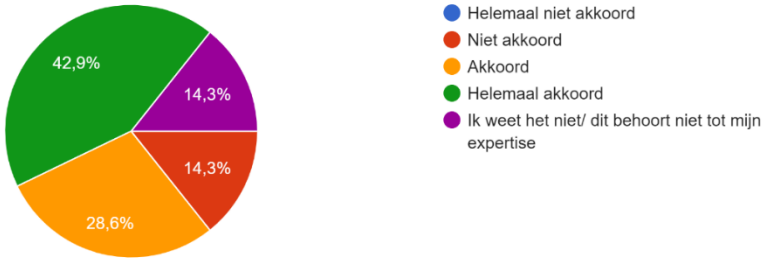
Antwoorden eerste bevragingsronde:



De eerste bevragingsronde had als resultaat dat iedereen in ons panel 'akkoord' of 'helemaal akkoord' heeft aangeduid. Er werd dan ook beslist om de aanbeveling te behouden.

Proefversie aanbeveling 2: Vrouwen met een BMI van 30 of meer en die geen ovulatie hebben zouden geïnformeerd moeten worden dat gewichtsverlies de kans op conceptie zou kunnen verhogen. (GRADE 1B)

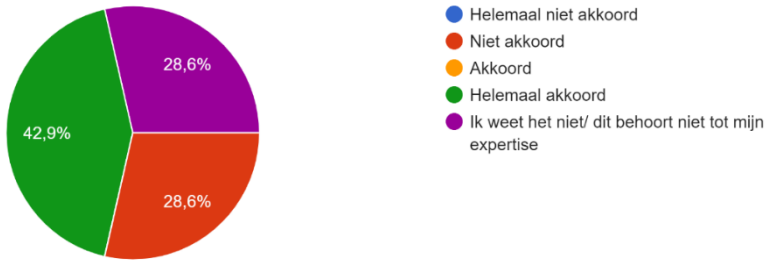
Antwoorden eerste bevragingsronde:



Hier leek er op het eerste gezicht geen consensus te zijn over de voorgestelde aanbeveling. Bij de toelichtingen viel het echter op dat de meeste panelleden wel akkoord gaan met de aanbeveling, maar dat er moet op gelet worden dat er geen valse hoop gegeven wordt aan de koppels met een zwangerschapswens. Gewichtsverlies kan helpen om een ovulatie op te wekken, maar dit is geen zekerheid. Gezien de aanbeveling stelt dat gewichtsverlies de kans op conceptie 'zou kunnen' verhogen, werd beslist om de aanbeveling niet meer aan te passen.

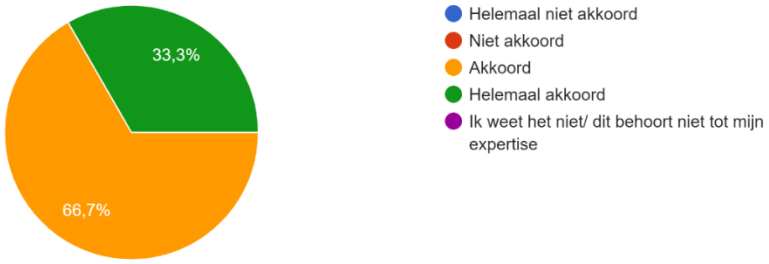
Proefversie aanbeveling 3: Mannen met een BMI van 30 of meer zouden geïnformeerd moeten worden dat zij mogelijks minder vruchtbaar zijn. Adviseer hen tot gewichtsverlies. (GRADE 1C)

Antwoorden eerste bevragingsronde:



Ook hier leek er geen consensus te zijn bereikt. Bij het nakijken van de toelichtingen zagen we echter dat iemand de aanbeveling verkeerd geïnterpreteerd had en dacht dat het over de leeftijd bij de man ging in plaats van over de BMI. Daarom werd beslist om de richtlijn niet aan te passen, maar wel nog eens aan te bieden voor een tweede bevragingsronde.

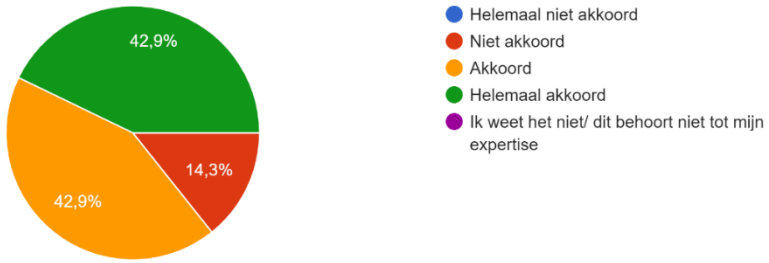
Antwoorden tweede bevragingsronde:



Na de tweede ronde werd er wel een consensus bereikt. De aanbeveling kon dus behouden worden.

Proefversie aanbeveling 4: Vrouwen met een BMI van 19 of minder en die onregelmatige menstruaties hebben of niet menstrueren zouden geadviseerd moeten worden dat een hoger gewicht de kans op conceptie kan vergroten. (GRADE 1C)

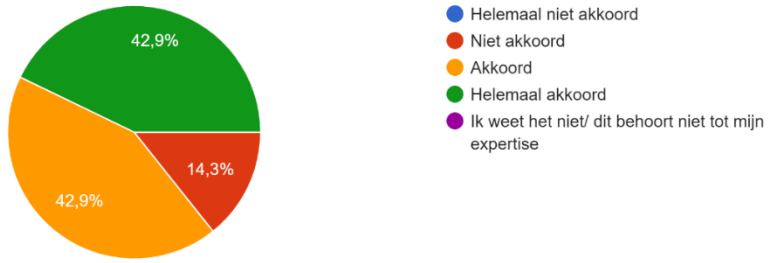
Antwoorden eerste bevragingsronde:



Gezien de meerderheid hier gekozen had voor de antwoorden ‘akkoord’ en ‘helemaal akkoord’ werd beslist tot een consensus. De aanbeveling werd dan ook behouden.

Proefversie aanbeveling 5: Een schildklierstoornis kan een invloed hebben op de fertiliteit. Bij vrouwen met een actieve zwangerschapswens en waarbij een aandoening van de schildklier wordt vastgesteld, is het aanbevolen door te verwijzen naar een endocrinoloog ter behandeling en opvolging. (GRADE 1C)

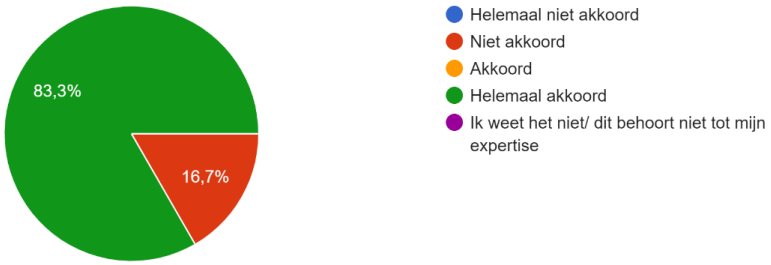
Antwoorden eerste bevragingsronde:



Voor deze aanbeveling werd niet onmiddellijk een consensus bereikt. Bij de toelichting van de antwoorden kwam naar voor dat een hypothyroïdie vaak wel door de huisarts behandeld kan worden en hiervoor niet onmiddellijk naar een endocrinoloog verwezen dient te worden. Anderen waren dan weer van mening dat het goed is om door te verwijzen naar een endocrinoloog, maar wanneer de behandeling op punt staat, zou dit ook verder opgevolgd kunnen worden door de huisarts. Daarom werd beslist om de aanbeveling aan te passen en een tweede maal door ons experten panel te laten evalueren.

Aangepaste aanbeveling: Een schildklierstoornis kan een invloed hebben op de fertiliteit. Bij vrouwen met een actieve zwangerschapswens en waarbij een aandoening van de schildklier wordt vastgesteld, is het aanbevolen door te verwijzen naar een endocrinoloog ter oppuntstelling. Eenmaal de aandoening goed gecontroleerd is, kan de opvolging door de huisarts gebeuren.

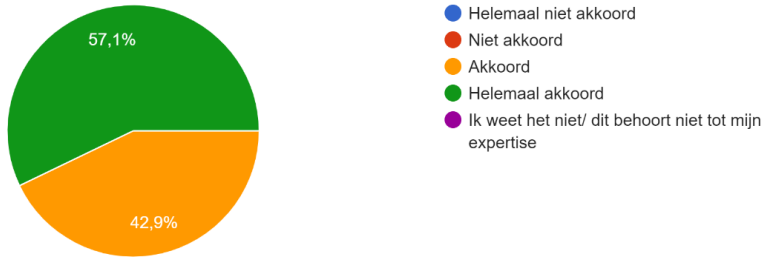
Antwoorden tweede bevragingsronde:



Hoewel hier opnieuw geen volledige consensus werd bereikt, werd toch beslist om de aanbeveling te houden zoals voorgesteld gezien vijf van de zes panelleden wel volledig akkoord waren. Voor het antwoord 'niet akkoord' werd opnieuw de toelichting gegeven dat een hyperthyroïdie zeker opgevolgd dient te worden door een endocrinoloog, maar dat een hypothyroïdie ook opgevolgd en behandeld kan worden door de huisarts.

Proefversie aanbeveling 6: Voor koppels waarbij de man hiv-positief is zou elke beslissing rond fertiliteit gemaakt moeten worden tussen het koppel, een fertiliteitsarts en een hiv-specialist. (GRADE 1C)

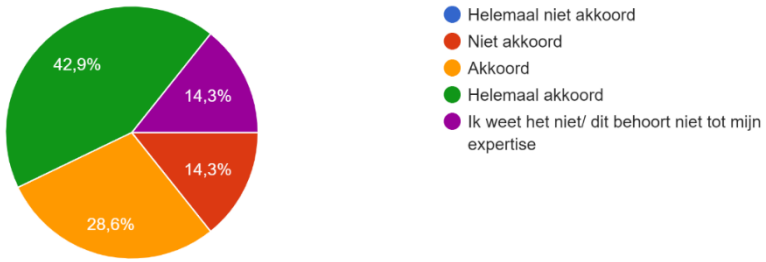
Antwoorden eerste bevragingsronde:



Ook hier werd na de eerste bevragingsronde een consensus bereikt. De aanbeveling bleef dus behouden.

Proefversie aanbeveling 7: Wij adviseren partners van iemand met hepatitis B vaccinatie aan te bieden vooraleer te starten met een fertiliteitsbehandeling. (GRADE 1C)

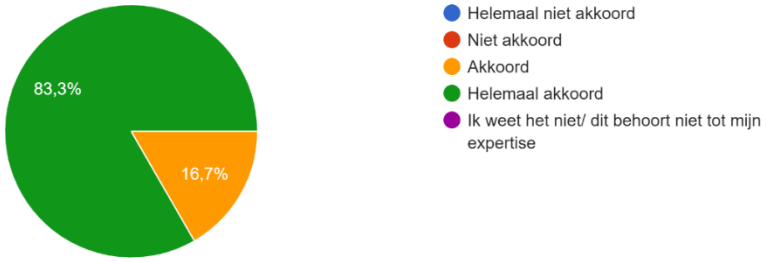
Antwoorden eerste bevragingsronde:



Na de eerste ronde kon hier geen consensus bereikt worden. Bij de toelichting kwam vooral aan bod dat dit niet enkel aanbevolen zou moeten worden bij een fertiliteitsbehandeling, maar bij alle koppels met een zwangerschapswens waarbij één van de partners hepatitis B heeft. Er werd dan ook beslist om de aanbeveling te herformuleren en aan te bieden in de tweede bevragingsronde.

Aanpassing aanbeveling: We adviseren het aanbieden van een Hepatitis B vaccinatie indien de partner drager is.

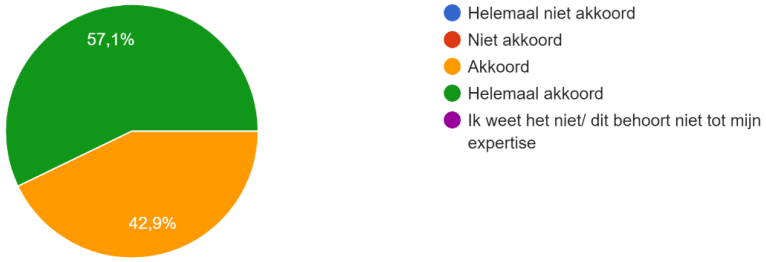
Antwoorden tweede bevragingsronde:



Na de tweede ronde werd wel een duidelijke consensus bereikt. De aangepaste aanbeveling kon dus behouden blijven.

Proefversie aanbeveling 8: Voor koppels waarbij de man Hepatitis C positief is zou elke beslissing rond fertiliteit gemaakt moeten worden tussen het koppel, een fertiliteitsarts en een hepatoloog. (GRADE 1C)

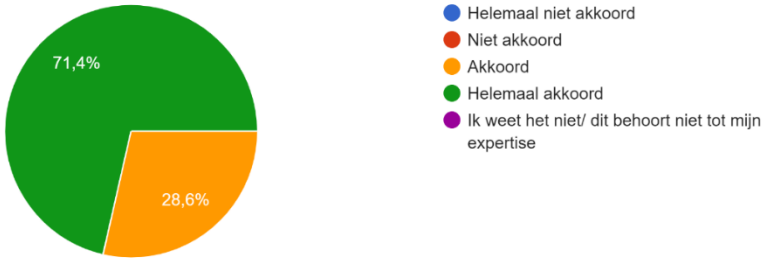
Antwoorden eerste bevragingsronde:



Hier werd een duidelijke consensus bereikt. De aanbeveling kon dus behouden blijven.

Proefversie aanbeveling 9: Indien een van beide partners bewezen Chlamydia trachomatis heeft, adviseren we een correcte behandeling, contact tracing en follow-up. (GRADE 1B)

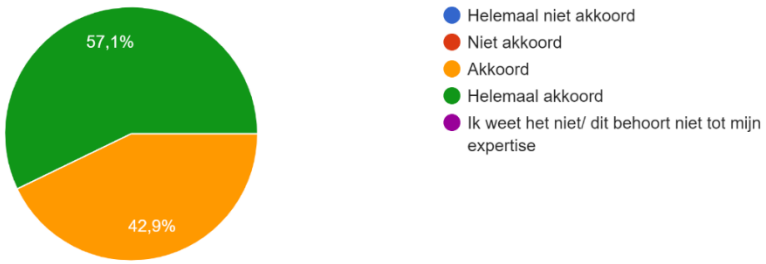
Antwoorden eerste bevragingsronde:



Bij deze aanbeveling werd eveneens een duidelijke consensus bereikt.

Proefversie aanbeveling 10: Hyperprolactinemie kan succesvol behandeld worden met medicatie, namelijk een dopamine-agonist. Hiervoor verwijs je door naar een endocrinoloog. (GRADE 1A)

Antwoorden eerste bevragingsronde:



Er werd een duidelijke consensus bereikt. De aanbeveling kon dus behouden blijven.

Finale versie van de aanbevelingen

Hieronder volgt nogmaals een opsomming van de definitieve aanbevelingen.

1. Het wordt aanbevolen om factoren die schade berokkenen aan de fertiliteit aan te pakken. Gewichtsgerelateerde problemen en roken zijn hierbij de belangrijkste. (GRADE 1C)
2. Vrouwen met een BMI van 30 of meer en die geen ovulatie hebben zouden geïnformeerd moeten worden dat gewichtsverlies de kans op conceptie zou kunnen verhogen. (GRADE 1B)
3. Mannen met een BMI van 30 of meer zouden geïnformeerd moeten worden dat zij mogelijks minder vruchtbaar zijn. Adviseer hen tot gewichtsverlies. (GRADE 1C)
4. Vrouwen met een BMI van 19 of minder en die onregelmatige menstruaties hebben of niet menstrueren zouden geadviseerd moeten worden dat een hoger gewicht de kans op conceptie kan vergroten. (GRADE 1C)
5. Een schildklierstoornis kan een invloed hebben op de fertiliteit. Bij vrouwen met een actieve zwangerschapswens en waarbij een aandoening van de schildklier wordt vastgesteld, is het aanbevolen door te verwijzen naar een endocrinoloog ter oppuntstelling. Eenmaal de aandoening goed gecontroleerd is, kan de opvolging door de huisarts gebeuren. (GRADE 1C)
6. Voor koppels waarbij de man hiv-positief is zou elke beslissing rond fertiliteit gemaakt moeten worden tussen het koppel, een fertiliteitsarts en een hiv-specialist. (GRADE 1C)
7. We adviseren het aanbieden van een Hepatitis B vaccinatie indien de partner drager is. (GRADE 1C)
8. Voor koppels waarbij de man Hepatitis C positief is zou elke beslissing rond fertiliteit gemaakt moeten worden tussen het koppel, een fertiliteitsarts en een hepatoloog. (GRADE 1C)
9. Indien een van beide partners bewezen Chlamydia trachomatis heeft, adviseren we een correcte behandeling, contact tracing en follow-up. (GRADE 1B)
10. Hyperprolactinemie kan succesvol behandeld worden met medicatie, namelijk een dopamine-agonist. Hiervoor verwijs je door naar een endocrinoloog. (GRADE 1A)

Klinische vraag 4: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij vrouwen met subfertiliteit?

Totstandkoming van een proefversie van de aanbevelingen

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: Geen informatie over hypogonadotroop hypogonadisme.

De duodecim richtlijn bevatte geen aanbeveling over vrouwen met een hypogonadotroop hypogonadisme. Hierbij verloopt de aansturing vanuit de hypofyse niet goed en wordt er geen of te weinig LH en FSH aangemaakt waardoor de geslachtshormonen niet gevormd kunnen worden. Dit kan veroorzaakt worden door een aangeboren afwijking, namelijk het Kallmann syndroom of kan ook ontstaan op latere leeftijd. Dan is chronische ondervoeding door anorexie of fervente sport één van de meest voorkomende oorzaken.(34) De NICE richtlijn had voor deze oorzaak wel een aanbeveling: "Advise women with WHO Group I anovulatory infertility that they can improve their chance of regular ovulation, conception and an uncomplicated pregnancy by increasing their body weight if they have a BMI of less than 19 and/or moderating their exercise levels if they undertake high levels of exercise."(7) Bijlage 5 toont de indeling van de oorzaken van ovulatiestoornissen volgens de WHO. Bij deze aanbeveling werd echter geen level of evidence vermeldt omdat er geen klinische studies voorhanden zijn die deze kunnen staven. Bovendien waren ze van oordeel dat het advies tot een gezond lichaamsgewicht en matige lichaamsbeweging geen gezondheidsschade met zich zal meebrengen. Omwille van deze redenen werd dan ook beslist om de aanbeveling te adapteren naar de aangepaste richtlijn. Gezien er geen evidentie voorhanden was, werd een GRADE 2C voorgesteld.

Proefversie aanbeveling 1: Vrouwen met een hypogonadotroop hypogonadisme worden best geadviseerd dat ze hun vruchtbaarheid kunnen verhogen door bij te komen in gewicht indien hun BMI minder dan 19 is of door minder te sporten indien ze dit in grote mate doen. Indien dit niet helpt kan ovulatie opgewekt worden met medicatie zoals een gonadotrofine-releasing hormoon of gonadotrofine met luteïniserend hormoon. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog. (GRADE 2C)

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: The most common cause of anovulatory infertility is polycystic ovary syndrome, PCOS. In an overweight patient with PCOS, metformin may be used as a treatment alternative.

Bij deze aanbeveling vermeldde Duodecim een level of evidence C. Ze baseerden zich hiervoor op een Cochrane Review uit 2009 waarbij negen klinische studies werden geïncludeerd.(35) Ze concludeerden dat een behandeling met metformine voorafgaand aan ivf of ICSI geen effect heeft op het aantal voldragen zwangerschappen, maar dat het wel het risico op ovarieel hyperstimulatiesyndroom kan verminderen. De kwaliteit van bewijs was echter minder goed omwille van de slechte kwaliteit van de gebruikte studies en omwille van imprecieze resultaten. Daarom werd beslist om de aanbeveling te adapteren.

De NICE vermeldde volgende aanbevelingen over dit onderwerp: "Advise women with WHO Group II anovulatory infertility who have a BMI of 30 or over to lose weight. Inform them that this alone may restore ovulation, improve their response to ovulation induction agents, and have a positive impact on pregnancy outcomes" en "Offer women with WHO Group II anovulatory infertility one of the

following treatments, taking into account potential adverse effects, ease and mode of use, the woman's BMI, and monitoring needed: clomifene citrate or metformin or a combination of the above."(7) Groep II anovulatoire infertiliteit slaat hier op vrouwen met PCOS. Er werd dus geadviseerd om eerst te proberen gewicht te verliezen. Dit alleen kan reeds een gunstig effect hebben op de fertiliteit. Indien dit niet voldoende is, kan metformine en/of clomifeencitraat ingenomen worden om zo de kans op zwangerschap te verhogen. Om tot deze aanbeveling te komen stelde NICE zelf een onderzoeksvraag samen en includeerde hierbij in totaal 29 RCT's.(36–64) Hun onderzoek toonde aan dat een behandeling met clomifeencitraat en metformine bij vrouwen met PCOS een even grote kans geven op een succesvolle zwangerschap. Er zou een nog grotere kans op succesvolle zwangerschap zijn wanneer beide producten gecombineerd worden, maar de kwaliteit van het bewijs was hiervoor eerder laag. Op basis van deze twee aanbevelingen uit de NICE guideline stelden we onze aanbevelingen op voor de aanpassing van de Duodecim richtlijn.
Het gebruik van clomifeencitraat en metformine is echter niet zonder risico. Metformine kan verschillende bijwerkingen geven waarbij gastro-intestinale ongemakken de belangrijkste zijn. Daarnaast kan ovulatie-inductie met clomifeencitraat leiden tot het ovarieel hyperstimulatiesyndroom. De incidentie ligt tussen 0.2 en 3%.(65–69) Bovendien bestaat er ook een hogere kans op multipele zwangerschap wanneer ovulatie-inductie gebruikt wordt. Dit komt voor in 2 tot 13% van de vrouwen bij wie clomifeencitraat gebruikt wordt.(70,71) Tot slot is het ook belangrijk om de langetermijneffecten te bekijken wanneer ovulatie-inductie gebruikt wordt. Studies konden geen verband aantonen tussen een behandeling met clomifeencitraat en het ontstaan van invasieve kankers.(72–87) Er konden bijkomend ook geen nadelige effecten aangetoond worden bij het ongeboren kind.(88–91)
Het is belangrijk dat koppels ingelicht worden over zowel het doel van de behandeling als de mogelijke nevenwerkingen ervan. Daarom werd beslist om naast de aanbeveling nog een bijkomende toelichting te geven in verband met de mogelijke bijwerkingen van clomifeencitraat en metformine.

Proefversie aanbeveling 2: Bij vrouwen met PCOS en een BMI van 30 of meer zou gewichtsverlies de ovulatie opnieuw op gang kunnen brengen. Indien dit niet helpt kunnen clomifeencitraat, metformine of beide opgestart worden. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog en/of endocrinoloog. (GRADE 2C)

Bijkomende toelichting:

2a. Indien metformine voorgeschreven wordt, dan moeten vrouwen ingelicht worden over de mogelijke nevenwerkingen zoals nausea, braken en andere gastro-intestinale ongemakken. (GRADE 2C)

2b. Vrouwen aan wie ovulatie-inductie voorgesteld wordt, moeten geïnformeerd worden over het risico op multipele zwangerschap en ovariële hyperstimulatie vooraleer de behandeling gestart wordt. (GRADE 2C)

2c. Geef vrouwen correcte informatie over de langetermijneffecten van een behandeling ter inductie van de ovulatie. Er is geen associatie tussen deze behandeling en het ontstaan van een invasieve kanker. Er zijn eveneens geen nadelige effecten aangetoond voor het ongeboren kind op korte en middellange termijn. (GRADE 1C)

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: Surgery may be used in subfertility associated with painful endometriosis, but the surgery should not be repeated unnecessarily.

De Duodecim richtlijn vermeldde hier een level of Evidence B en baseerde zich hiervoor op Cochrane Review van 2014.(92) Een diagnostische laparoscopie werd hierbij vergeleken met een therapeutische laparoscopie. Er kon aangetoond worden dat een therapeutische laparoscopie leidde tot meer geboortes. Een andere retrospectieve cohort studie bij 78 patiënten onderzocht het effect van laparoscopische chirurgie voor endometriose bij vrouwen waarbij ivf eerder onsuccesvol was.(93) Na de behandeling kregen 33 vrouwen alsnog een kind, 3 via natuurlijke wijze, 30 via ivf. Gezien de NICE een gelijkaardige aanbeveling vermeldde, werd beslist om deze richtlijn niet te adapteren. Omwille van de slechtere kwaliteit van studies werd beslist tot een GRADE 2B.

Proefversie aanbeveling 3: Chirurgie zou een positief effect kunnen hebben bij subfertiliteit die gepaard gaat met pijnlijke endometriose, maar de operatie mag niet onnodig herhaald worden. (GRADE 2B)

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: Submucosal and large (>6cm) intramural myomas should be removed.

Hier werd een level of Evidence C vermeldt in de Duodecim richtlijn. Ze baseerden zich hiervoor op twee Cochrane Reviews.(94,95) Deze reviews toonden enerzijds aan dat de kans op zwangerschap groter is wanneer myomen chirurgisch verwijderd worden voorafgaand aan de inseminatie. Anderzijds kon geen verschil aangetoond worden tussen de verschillende soorten chirurgie, namelijk open versus laparoscopisch. De studies die gebruikt werden zijn echter van lage kwaliteit omwille van risico op bias en imprecieze resultaten. De NICE richtlijn vermeldde gelijkaardige aanbevelingen. Er werd dan ook beslist om deze aanbeveling niet de adapteren. Gezien de slechte kwaliteit van studies werd een GRADE 2C voorgesteld.

Proefversie aanbeveling 4: Submucosale en grote (> 6 cm) intramurale myomen zouden het best verwijderd worden. (GRADE 2C)

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: Slight tubal damage should be corrected, provided that no other causes for subfertility exist. If the damage is severe, the results of surgery are poor. Surgery may also be used as a preparatory procedure before in vitro fertilization. Salpingectomy, in case of fluid-filled and dilated tubes, may increase the chances of a successful in vitro fertilization.

De Duodecim richtlijn vermeldde hierbij een Level of Evidence 1A en baseerde zich hiervoor op een Cochrane review uit 2010.(96) De studies die in deze review beschreven werden vergelijken salpingectomie of aspiratie van de salpinx ten opzichte van geen behandeling. Er was een significante toename in het aantal zwangerschappen bij een salpingectomie voorafgaand aan ivf vergeleken met vrouwen met een hydrosalpinx die geen behandeling kregen voorafgaand aan ivf. De NICE richtlijn had

gelijkaardige aanbevelingen over dit onderwerp. Daarom werd besloten om deze aanbeveling niet te adapteren. Gezien de goede kwaliteit van de studies die gebruikt werden om de aanbeveling te staven werd een GRADE 1A voorgesteld.

Proefversie aanbeveling 5: Lichte tubaschade kan gecorrigeerd worden, als er geen andere oorzaken voor subfertiliteit bestaan. Als de schade ernstig is, zijn de resultaten van de operatie pover. Chirurgie kan ook gebruikt worden als voorbereidende behandeling vóór ivf. Wanneer de ovaria met vocht gevuld zijn of verwijd zijn, kan een salpingectomie de kans op een succesvolle ivf verhogen. (GRADE 1A)

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: Geen informatie over onverklaarde fertiliteit.

De Duodecim richtlijn vermeldde nergens een aanbeveling over wat te doen bij vrouwen waarbij geen verklaring gevonden kan worden voor de verminderde vruchtbaarheid. Nochtans komt dit ook vaak voor. Daarom is het belangrijk om ook hierover een advies te geven. De NICE vermeldde hierover volgende aanbevelingen: “Advise women with unexplained infertility who are having regular unprotected sexual intercourse to try to conceive for a total of 2 years (this can include up to 1 year before their fertility investigations) before ivf will be considered.”(7) Voor deze aanbeveling baseerden ze zich niet zozeer op klinische studies, maar het ging hier meer om een aanbeveling van goede kwaliteit van zorg. Tachtig procent van de koppels waarbij de vrouw 39 jaar of jonger is, zullen binnen het eerste jaar zwanger worden. Daarbij komt nog eens 15 procent van de koppels die gedurende twee jaar proberen om zwanger te worden. Voor koppels die na twee jaar nog steeds niet zwanger zijn, is de kans op zwangerschap in de daaropvolgende maanden verwaarloosbaar. Daarom adviseert het panel van de NICE om na twee jaar te starten met een ivf-traject waarbij er na één jaar wel reeds onderzoeken gestart kunnen worden om de oorzaak van verminderde vruchtbaarheid op te sporen.(7) Een fertiliteitstraject zoals ivf brengt natuurlijk ook veel vragen en bijwerkingen met zich mee. Het is dan ook belangrijk om koppels hierover tijdig te informeren.
Een eerste belangrijke opmerking hierbij is dat de kans op een succesvolle zwangerschap bij ivf daalt naarmate de leeftijd van de moeder stijgt. Voor deze aanbeveling baseerde de NICE-guideline zich op drie studies die allen konden aantonen dat de kans op een succesvol ivf-traject daalt naarmate de leeftijd van de moeder stijgt.(97–99) Bovendien daalt de kans op een zwangerschap na een ivf-traject naarmate er meer onsuccesvolle cycli zijn. De NICE-guideline baseerde zich hiervoor opnieuw op de studies van Nelson et al en Roberts et al.(98,99) Deze konden de omgekeerde relatie tussen het aantal cycli en de kans op een succesvolle cyclus duidelijk aantonen. Ten derde stelde de NICE-guideline dat de kans op een succesvol ivf-traject groter is bij vrouwen die reeds zwanger geweest zijn. Hierbij geldt echter wel slechts een level of evidence 3. Ze baseerden zich hiervoor op studies van Templeton et al uit 1996 en Croucher et al uit 1998.(100,101) De bevindingen uit deze meer gedateerde studies werden bovendien bevestigd door de studies van Nelson et al. en Roberts et al.(98,99) Deze eerste drie bemerkingen werden samengevoegd tot één bijkomende toelichting met een voorstel tot GRADE 1B.
Het is ook belangrijk om koppels die instappen in een ivf-traject te motiveren tot een gezonde levensstijl gezien dit ook een effect kan hebben op het al dan niet slagen van een ivf-behandeling. Ten eerste is het belangrijk om te streven naar een gezond gewicht bij de vrouw. Obesitas is namelijk een onafhankelijke risicofactor voor een miskraam bij ivf en wordt ook geassocieerd met een lagere kans op zwangerschap na een ivf-traject.(102,103) Daarnaast wordt ook geadviseerd voor zowel de man als

de vrouw om niet meer dan één eenheid alcohol per dag te consumeren om de kans op een succesvol ivf-traject niet te doen dalen. Klonoff-Cohen et al. kon aantonen dat het nuttigen van meer dan één eenheid alcohol per dag gedurende één jaar vóór een fertiliteitstraject een nadelige invloed heeft op de uitkomst ervan.(104) Ten derde is het belangrijk om koppels die een ivf-traject willen starten te motiveren tot een volledige rookstop aangezien dit leidt tot een lagere slaagkans zowel bij mannen als bij vrouwen.(105–109) Tot slot wordt ook geadviseerd aan vrouwen die starten met een ivf-traject om de hoeveelheid cafeïne te beperken. Een overmatige consumptie van cafeïne is namelijk een onafhankelijke risicofactor voor het niet slagen van een ivf-behandeling. Er zou bovendien een verband aangetoond zijn tussen overmatig koffie gebruik en vroeggeboorte.(110) Deze vier aanbevelingen tot een gezonde levensstijl werden gekoppeld in één bijkomende toelichting met een voorstel tot GRADE 1C.

Tot slot is het ook noodzakelijk om koppels in te lichten over de mogelijke langetermijneffecten van ivf, zowel bij de moeder als bij het ongeboren kind. De NICE guideline vermeldde een licht verhoogde kans op ovariumtumoren bij de moeder na een behandeling met ivf, hoewel de kwaliteit van bewijs eerder laag was. Zij baseerden zich hiervoor op vier observationele studies.(111–114) Er konden geen nadelige langetermijneffecten aangetoond worden bij de kinderen die geboren werden na een ivf-traject. Om dit te onderzoeken stelde de NICE een klinische vraag op en gebruikte 16 studies om hun aanbeveling te staven.(77,115–129) De studies waren echter van lage kwaliteit waardoor geen goede conclusies gemaakt konden worden. Er werd dan ook beslist om voor deze bijkomende toelichting een GRADE 2B voor te stellen.

Proefversie aanbeveling 6: Het is aanbevolen om vrouwen met onverklaarde infertiliteit te adviseren om gedurende 2 jaar te proberen zwanger worden. Indien dit niet lukt, dan kan ivf overwogen worden. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog. (GRADE 1C)

Bijkomende toelichting:

6a. Adviseer vrouwen dat de kans op succes van ivf daalt bij een hogere leeftijd en naarmate er meer onsuccesvolle cycli geweest zijn. De behandeling heeft meer kans op succes bij een vorige zwangerschap of vorige succesvolle poging. (GRADE 1B)

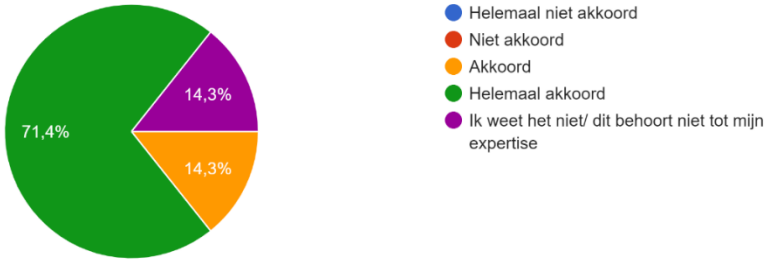
6b. Motiveer koppels tot een gezonde levensstijl, waaronder een gezond BMI bij de vrouw (tussen 19-30), beperking van de hoeveelheid alcohol tot niet meer dan 1 eenheid per dag. Motiveer eveneens tot een rookstop bij beide partners en een beperking van cafeïne-inname bij vrouwen. (GRADE 1C)

6c. Geef koppels up-to-date informatie over de mogelijke langetermijneffecten van een ivf-behandeling. Een licht verhoogde kans op borderline ovariumtumoren kan niet uitgesloten worden. Tot op heden zijn er nog geen ernstige nadelige effecten van ivf bij kinderen gevonden. (GRADE 2B)

Implementatiefase

Proefversie aanbeveling 1: Vrouwen met een hypogonadotroop hypogonadisme worden best geadviseerd dat ze hun vruchtbaarheid kunnen verhogen door bij te komen in gewicht indien hun BMI minder dan 19 is of door minder te sporten indien ze dit in grote mate doen. Indien dit niet helpt kan ovulatie opgewekt worden met medicatie zoals een gonadotrofine-releasing hormoon of gonadotrofine met luteïniserend hormoon. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog. (GRADE 2C)

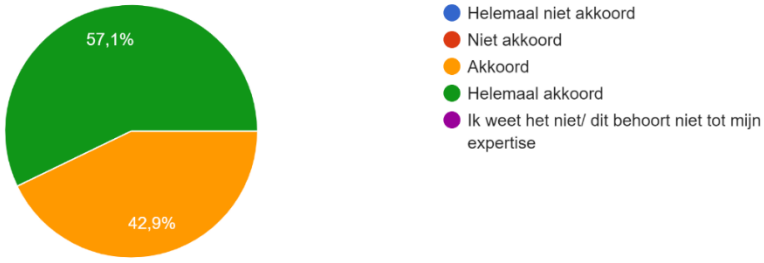
Antwoorden eerste bevragingsronde:



Na de eerste bevragingsronde bij ons experten panel was er een duidelijke consensus. Er werd dan ook beslist om de aanbeveling te behouden.

Proefversie aanbeveling 2: Bij vrouwen met PCOS en een BMI van 30 of meer zou gewichtsverlies de ovulatie opnieuw op gang kunnen brengen. Indien dit niet helpt kunnen clomifeencitraat, metformine of beide opgestart worden. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog en/of endocrinoloog. (GRADE 2C)

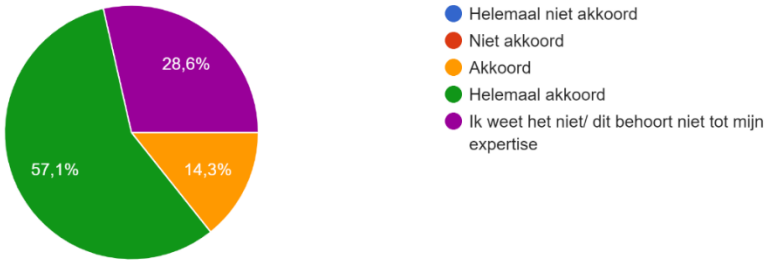
Antwoorden eerste bevragingsronde:



Ook hier werd na de eerste bevragingsronde een duidelijke consensus bereikt. De aanbeveling werd dan ook behouden.

Proefversie aanbeveling 3: Chirurgie zou een positief effect kunnen hebben bij subfertiliteit die gepaard gaat met pijnlijke endometriose, maar de operatie mag niet onnodig herhaald worden. (GRADE 2B)

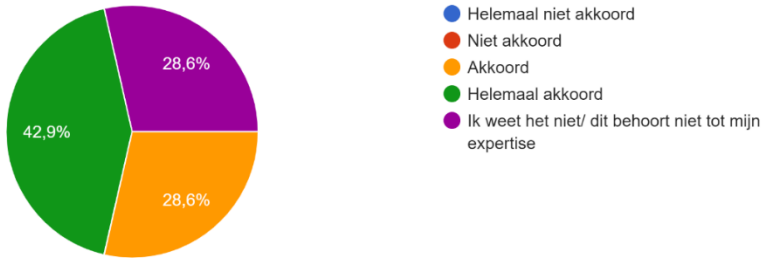
Antwoorden eerste bevragingsronde:



Na de eerste bevragingsronde werd een duidelijke consensus bereikt. De aanbeveling werd niet meer aangepast.

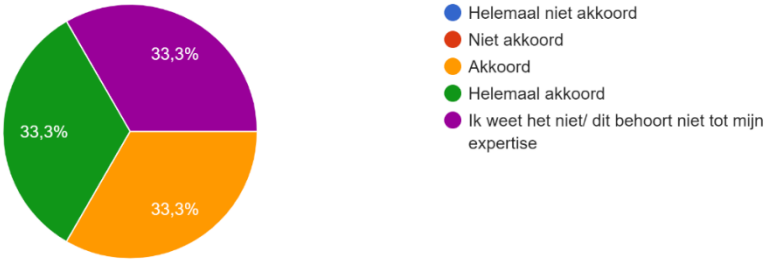
Proefversie aanbeveling 4: Submucosale en grote (> 6 cm) intramurale myomen zouden het best verwijderd worden. (GRADE 2C)

Antwoorden eerste bevragingsronde:



Na de eerste bevragingsronde was er weliswaar een consensus op basis van de antwoorden ‘helemaal akkoord’ en ‘akkoord’, maar we merkten bij de toelichting dat er toch veel vragen waren over deze aanbeveling. Zo denken de meeste experten dat myomen kunnen leiden tot een bemoeilijkte innesteling of meer zwangerschapscomplicaties, maar dat er wel een zwangerschap mogelijk is ondanks de aanwezigheid van myomen. Er werd dan ook beslist om de aanbeveling nogmaals op te nemen in de tweede bevragingsronde.

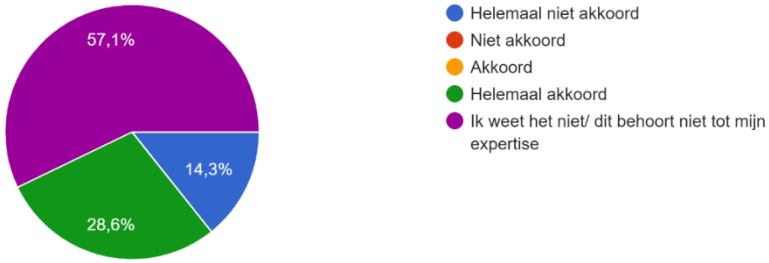
Antwoorden tweede bevragingsronde:



Na de tweede bevragingsronde kregen we ongeveer dezelfde antwoorden en zagen we opnieuw dat er een consensus bereikt werd op basis van de antwoorden ‘helemaal akkoord’ en ‘akkoord’. Er werd dan ook beslist om de aanbeveling te behouden zoals initieel voorgesteld.

Proefversie aanbeveling 5: Lichte tubaschade kan gecorrigeerd worden, als er geen andere oorzaken voor subfertiliteit bestaan. Als de schade ernstig is, zijn de resultaten van de operatie pover. Chirurgie kan ook gebruikt worden als voorbereidende behandeling vóór ivf. Wanneer de ovaria met vocht gevuld zijn of verwijd zijn, kan een salpingectomie de kans op een succesvolle ivf verhogen. (GRADE 1A)

Antwoorden eerste bevragingsronde:

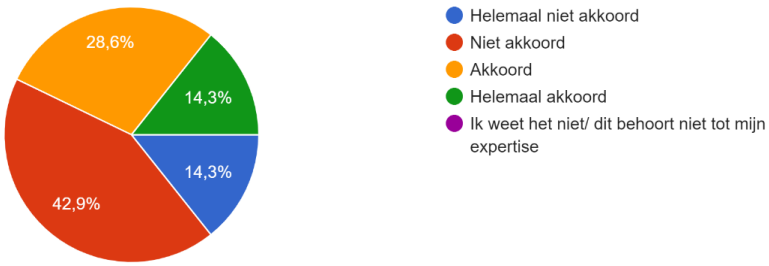


Na de eerste bevragingsronde waren er heel wat experten die aangaven dat het al dan niet uitvoeren van een operatie omwille van tubaschade buiten hun expertise ligt. Een gynaecoloog van het experten panel merkte bovendien een fout op in de aanbeveling. Het gaat niet om de ovaria die met vocht gevuld zijn, maar om de eileiders waardoor er schade aan de eileiders kan ontstaan. Daarom werd beslist om de aanbeveling aan te passen, maar niet meer op te nemen in de tweede bevragingsronde.

Aanpassing aanbeveling: Lichte tubaschade kan gecorrigeerd worden, als er geen andere oorzaken voor subfertiliteit bestaan. Als de schade ernstig is, zijn de resultaten van de operatie pover. Chirurgie kan ook gebruikt worden als voorbereidende behandeling vóór ivf. Wanneer de eileiders met vocht gevuld zijn of verwijd zijn, kan een salpingectomie de kans op een succesvolle ivf. (GRADE 1A)

Proefversie aanbeveling 6: Het is aanbevolen om vrouwen met onverklaarde infertiliteit te adviseren om gedurende 2 jaar te proberen zwanger worden. Indien dit niet lukt, dan kan ivf overwogen worden. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog. (GRADE 1C)

Antwoorden eerste bevragingsronde:

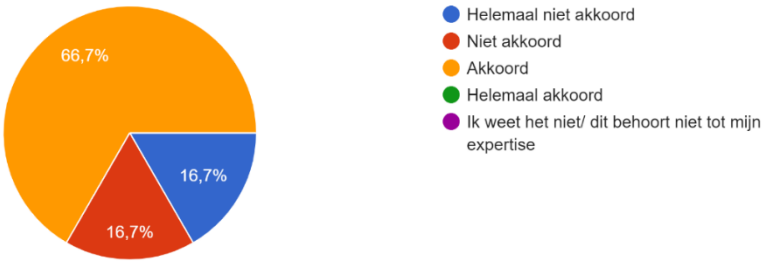


Na de eerste bevragingsronde werd er duidelijk geen consensus bereikt. De meeste experten gaven bij de toelichting aan dat twee jaar wachten vooraleer te starten met ivf te lang is voor patiënten. In de NICE richtlijn werd echter ook het advies gegeven om al na één jaar onderzoeken te starten naar de oorzaak van de verminderde vruchtbaarheid, maar om wel pas na twee jaar effectief te starten met

een ivf-behandeling. De aanbeveling werd dan ook verduidelijkt en opnieuw aangeboden in de tweede bevragingsronde.

Aanpassing aanbeveling: Bij koppels met een zwangerschapswens is het aanbevolen hen te adviseren om gedurende 1 jaar te proberen zwanger worden. Na 1 jaar kunnen onderzoeken naar de oorzaak van infertiliteit gestart worden. Indien geen verklaring gevonden kan worden voor de infertiliteit, dan wordt geadviseerd om gedurende nogmaals 1 jaar te proberen zwanger te worden. Lukt dit niet, dan kan ivf overwogen worden. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog.

Antwoorden tweede bevragingsronde:



Na deze tweede bevragingsronde kon er wel degelijk een consensus bereikt worden. De aangepaste aanbeveling werd dan ook behouden.

Finale versie van de aanbevelingen

1. Vrouwen met een hypogonadotroop hypogonadisme worden best geadviseerd dat ze hun vruchtbaarheid kunnen verhogen door bij te komen in gewicht indien hun BMI minder dan 19 is of door minder te sporten indien ze dit in grote mate doen. Indien dit niet helpt kan ovulatie opgewekt worden met medicatie zoals een gonadotrofine-releasing hormoon of gonadotrofine met luteïniserend hormoon. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog. (GRADE 2C)
2. Bij vrouwen met PCOS en een BMI van 30 of meer zou gewichtsverlies de ovulatie opnieuw op gang kunnen brengen. Indien dit niet helpt kunnen clomifeencitraat, metformine of beide opgestart worden. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog en/of endocrinoloog. (GRADE 2C)
    a. Indien metformine voorgeschreven wordt, dan moeten vrouwen ingelicht worden over de mogelijke nevenwerkingen zoals nausea, braken en andere gastro-intestinale ongemakken. (GRADE 2C)
    b. Vrouwen aan wie ovulatie-inductie voorgesteld wordt, moeten geïnformeerd worden over het risico op multipele zwangerschap en ovariële hyperstimulatie vooraleer de behandeling gestart wordt. (GRADE 2C)
    c. Geef vrouwen correcte informatie over de langetermijneffecten van een behandeling ter inductie van de ovulatie. Er is geen associatie tussen deze behandeling en het ontstaan van een invasieve kanker. Er zijn eveneens geen nadelige effecten aangetoond voor het ongeboren kind op korte en middellange termijn. (GRADE 1C)
3. Chirurgie zou een positief effect kunnen hebben bij subfertiliteit die gepaard gaat met pijnlijke endometriose, maar de operatie mag niet onnodig herhaald worden. (GRADE 2B)
4. Submucosale en grote (> 6 cm) intramurale myomen zouden het best verwijderd worden. (GRADE 2C)

5. Lichte tubaschade kan gecorrigeerd worden, als er geen andere oorzaken voor subfertiliteit bestaan. Als de schade ernstig is, zijn de resultaten van de operatie pover. Chirurgie kan ook gebruikt worden als voorbereidende behandeling vóór ivf. Wanneer de eileiders met vocht gevuld zijn of verwijd zijn, kan een salpingectomie de kans op een succesvolle ivf verhogen. (GRADE 1A)
6. Bij koppels met een zwangerschapswens is het aanbevolen hen te adviseren om gedurende 1 jaar te proberen zwanger worden. Na 1 jaar kunnen onderzoeken naar de oorzaak van infertiliteit gestart worden. Indien geen verklaring gevonden kan worden voor de infertiliteit, dan wordt geadviseerd om gedurende nogmaals 1 jaar te proberen zwanger te worden. Lukt dit niet, dan kan ivf overwogen worden. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog.
    a. Adviseer vrouwen dat de kans op succes van ivf daalt bij een hogere leeftijd en naarmate er meer onsuccesvolle cycli geweest zijn. De behandeling heeft meer kans op succes bij een vorige zwangerschap of vorige succesvolle poging. (GRADE 1B)
    b. Motiveer koppels tot een gezonde levensstijl, waaronder een gezond BMI bij de vrouw (tussen 19-30), beperking van de hoeveelheid alcohol tot niet meer dan 1 eenheid per dag. Motiveer eveneens tot een rookstop bij beide partners en een beperking van cafeïne-inname bij vrouwen. (GRADE 1C)
    c. Geef koppels up-to-date informatie over de mogelijke langetermijneffecten van een ivf-behandeling. Een licht verhoogde kans op borderline ovariumtumoren kan niet uitgesloten worden. Tot op heden zijn er nog geen ernstige nadelige effecten van ivf bij kinderen gevonden. (GRADE 2B)

Klinische vraag 5: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij mannen met subfertiliteit?

Totstandkoming van een proefversie van de aanbevelingen

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: The reasons behind poor quality sperm are often not known and, therefore, treatment forms to manage male subfertility are few. If the quality of sperm is only moderately affected insemination or in vitro fertilization is used.

During intra-uterine insemination (IUI), sperm are injected into the uterine cavity. Before insemination the sperm must be separated ("washed") from seminal plasma. Ovulation may be induced during the cycle in order to improve the chance of pregnancy.

In vitro fertilization, using either the couple's own sperm or donor sperm, may be used in almost all types of infertility. During the last few years, ICSI has become the treatment of choice in male infertility. The results of ivf and ICSI treatments are dependent on the age of the woman, the reason for treatment, previous fertility history and the number of treatment attempts.

De Duodecim richtlijn vermeldde bij deze aanbevelingen een level of evidence C.
Voor de eerste aanbeveling rond de kwaliteit van sperma werden echter geen klinische studies vermeld. De NICE guideline vermeldde echter ook enkele aanbevelingen over de kwaliteit van sperma. Een eerste aanbeveling stelde het volgende: "Men with idiopathic semen abnormalities should not be

offered anti-estrogens, gonadotrophins, androgens, bromocriptine or kinin-enhancing drugs because they have not been shown to be effective."(7) Deze aanbeveling kreeg een level of evidence 1a tot 1b en dit werd gebaseerd op verschillende studies waarbij er geen verschil gevonden kon worden tussen de verschillende behandelingsopties bij een slechte spermakwaliteit ten opzichte van placebo.(130–137)
Een tweede aanbeveling luidde als volgt: "Men should be informed that the significance of antisperm antibodies is unclear and the effectiveness of systemic corticosteroids is uncertain."(7) Deze aanbeveling baseerde zich op vijf RCT's waarbij het effect van corticosteroïden vergeleken werd met placebo. Drie studies konden geen verschil aantonen wat betreft de zwangerschapskans.(138–140) De overige twee studies konden echter wel een hogere zwangerschapskans aantonen wanneer behandeld werd met corticosteroïden.(141,142)
Tot slot vermeldde de NICE guideline nog volgende aanbeveling: "Men with leucocytes in their semen should not be offered antibiotic treatment unless there is an identified infection because there is no evidence that this improves pregnancy rates." Voor deze aanbeveling gebruikten ze acht RCT's die geen effect konden aantonen op de zwangerschapskans na behandeling met antibiotica.(143–149) Gezien de aanbevelingen van Duodecim en NICE gelijkaardig zijn, werd beslist om de oorspronkelijke aanbeveling niet te adapteren.

Een tweede aanbeveling van Duodecim ging over intra-uteriene inseminatie zelf. Er werd hier geopteerd om deze aanbeveling niet apart over te nemen, maar als bijkomende toelichting bij de aanbeveling over de spermakwaliteit omdat dit eerder een onderwerp is voor de tweede lijn dan wel de eerstelijnszorg.
Een derde aanbeveling van Duodecim ging over ivf en ICSI. Ook hier werd gekozen om dit als bijkomende toelichting te geven bij de eerste aanbeveling omdat dit advies zich meer richt tot de tweede lijn.

Proefversie aanbeveling 1: De oorzaak van slechte spermakwaliteit is vaak onduidelijk en daardoor zijn er niet veel behandelmogelijkheden. Als de kwaliteit van sperma slechts matig verminderd is, kan inseminatie of ivftoegepast worden. (GRADE 1B)

Bijkomende toelichting:

1a. Tijdens de intra-uteriene inseminatie (IUI) wordt sperma in de baarmoederholte geïnjecteerd. Vóór de inseminatie moet het sperma gescheiden ("gewassen") worden van het zaadplasma. De ovulatie kan tijdens de cyclus geïnduceerd worden om de kans op een zwangerschap te verhogen. (GRADE 2B)

1b. Ivf met eigen sperma van het koppel of met donorsperma kan bij vrijwel alle soorten infertiliteit gebruikt worden. De laatste jaren is ICSI uitgegroeid tot de voorkeursbehandeling bij mannelijke infertiliteit. De resultaten van ivf- en ICSI-behandelingen zijn afhankelijk van de leeftijd van de vrouw, de reden voor de behandeling, de voorgeschiedenis van fertiliteit en het aantal behandelingspogingen. (GRADE 2B/2C)

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: Geen informatie over obstructieve azoöspermie.

De Duodecim richtlijn vermeldde nergens aanbevelingen over urologische problemen bij de man waardoor de vruchtbaarheid daalt of zou kunnen dalen. Nochtans is dit ook een veelvoorkomende oorzaak van subfertiliteit. De NICE richtlijn had wel enkele aanbevelingen over dit onderwerp. De eerste was als volgt: "Where appropriate expertise is available, men with obstructive azoospermia should be offered surgical correction of epididymal blockage because it is likely to restore patency of the duct and improve fertility. Surgical correction should be considered as an alternative to surgical sperm recovery and ivf."(7) Hierbij werd een level of evidence 3 vermeld op basis van twee case series en één retrospectieve review.(150–152) De studies toonden aan dat een chirurgische ingreep een positieve impact heeft op de zwangerschapskans. Aangezien de details van de ingreep niet relevant zijn voor de eerstelijnszorg werd beslist om de aanbeveling aan te passen tot een advies voor doorverwijzing naar een uroloog. Gezien de lage kwaliteit van het bewijs en gezien de voor- en de nadelen van een eventuele ingreep in evenwicht zijn, werd het voorstel gedaan tot een GRADE 2C.

Proefversie aanbeveling 2: Bij mannen met obstructieve azoöspermie zou een chirurgische ingreep kunnen helpen. Verwijs hiervoor door naar een uroloog. (GRADE 2C)

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: Geen informatie over varicocoeles.

De duodecim richtlijn vermeldde ook nergens een aanbeveling over de aanwezigheid en eventuele behandeling van een varicocele. De NICE guideline gaf hierover volgend advies: "Men should not be offered surgery for varicoceles as a form of fertility treatment because it does not improve pregnancy rates."(7) Deze aanbeveling was gebaseerd op een systematic review met zeven RCT's. Het herstel van een varicocele heeft geen effect op de zwangerschapskans bij koppels met mannelijke subfertiliteit of onverklaarde infertiliteit.(153) Gezien de goede kwaliteit werd deze aanbeveling overgenomen met een voorstel tot GRADE 1A.

Proefversie aanbeveling 3: Bij een varicocele is een operatieve ingreep niet noodzakelijk. Dit heeft geen effect op de zwangerschapskans. (GRADE 1A)

Oorspronkelijke aanbeveling Duodecim: Geen informatie over falen van ejaculatie.

Tot slot vermeldde de Duodecim richtlijn ook niets over falen van ejaculatie. De NICE richtlijn had hiervoor de volgende aanbeveling: "Treatment of ejaculatory failure can restore fertility without the need for invasive methods of sperm retrieval or the use of assisted reproduction procedures. However, further evaluation of different treatment options is needed."(7) Ze baseerden zich hiervoor op een systematic review over de behandelingsopties bij anejaculatie of retrograde ejaculatie bij mannen met ejaculatiestoornissen of mannen die in een fertiliteitstraject zitten.(154) Het ging hierbij echter om verschillende soorten studies met een verschillende kwaliteit waardoor er geen uitspraken gedaan konden worden over welke behandeling nu het best was. We opteerden er dan ook voor om in onze

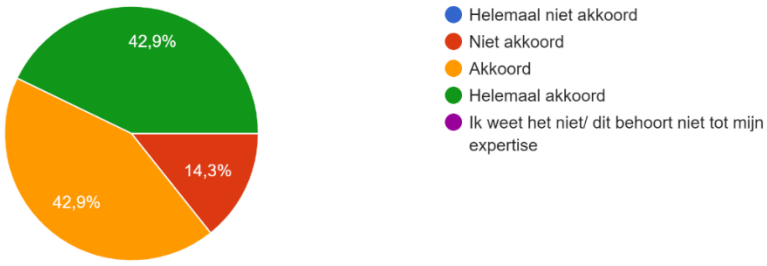
aanbeveling te adviseren tot een doorverwijzing naar de uroloog. Als GRADE werd 1B voorgesteld aangezien de kwaliteit van de studies over het algemeen wel goed was.

Proefversie aanbeveling 4: Bij falen van ejaculatie wordt best doorverwezen naar de tweede lijn voor een aangepaste behandeling. Zo kan een invasieve methode vermeden worden. (GRADE 1B)

Implementatiefase

> ***Proefversie aanbeveling 1***: De oorzaak van slechte spermakwaliteit is vaak onduidelijk en daardoor zijn er niet veel behandelmogelijkheden. Als de kwaliteit van sperma slechts matig verminderd is, kan inseminatie of ivf toegepast worden. (GRADE 1B)

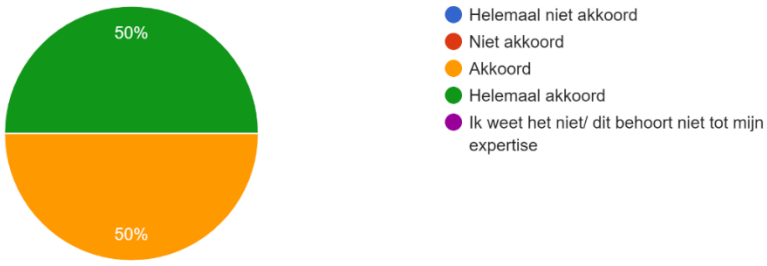
Antwoorden eerste bevragingsronde:



Na de eerste bevragingsronde ging niet iedereen van het experten panel akkoord met de aanbeveling. Een toelichting hierbij was om niet te snel te starten met ivf of ICSI bij een matig verminderde spermakwaliteit. Er werd dan ook beslist om het woord 'toegepast' in de aanbeveling te wijzigen naar 'overwogen'. Deze woordkeuze komt minder dwingend over.

Aangepaste aanbeveling: De oorzaak van slechte spermakwaliteit is vaak onduidelijk en daardoor zijn er niet veel behandelmogelijkheden. Als de kwaliteit van sperma slechts matig verminderd is, kan inseminatie of ivf overwogen worden. (GRADE 1B)

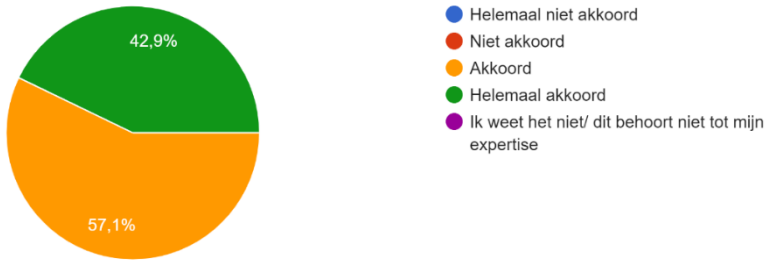
Antwoorden tweede bevragingsronde:



Na de tweede bevragingsronde kon wel duidelijk een consensus bereikt.

> ***Proefversie aanbeveling 2***: Bij mannen met obstructieve azoöspermie zou een chirurgische ingreep kunnen helpen. Verwijs hiervoor door naar een uroloog. (GRADE 2C)

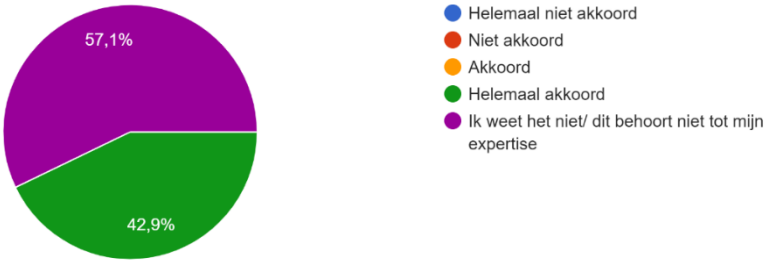
Antwoorden eerste bevragingsronde:



Hier werd een duidelijke consensus bereikt na de eerste bevragingsronde. Er werd dan ook beslist om de aanbeveling te behouden.

Proefversie aanbeveling 3: Bij een varicocele is een operatieve ingreep niet noodzakelijk. Dit heeft geen effect op de zwangerschapskans. (GRADE 1A)

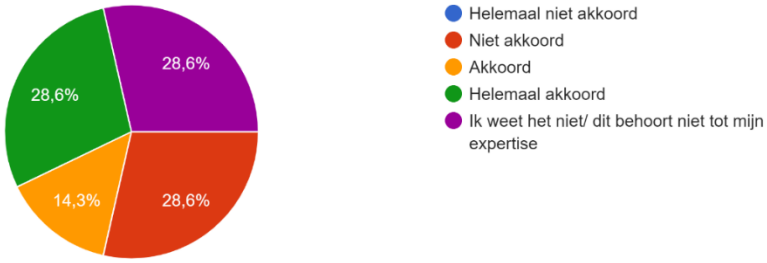
Antwoorden eerste bevragingsronde:



Na de eerste bevragingsronde waren er heel wat panelleden die hadden aangekruist dat de aanbeveling niet binnen hun expertisegebied ligt. De experten schreven in hun toelichting vaak wel dat ze steeds minder patiënten zien waarbij een operatieve ingreep omwille van een varicocele gebeurde. Gezien de hoge kwaliteit van studies waarop deze aanbeveling gestaafd is, werd besloten om de aanbeveling toch te behouden.

Proefversie aanbeveling 4: Bij falen van ejaculatie wordt best doorverwezen naar de tweede lijn voor een aangepaste behandeling. Zo kan een invasieve methode vermeden worden. (GRADE 1B)

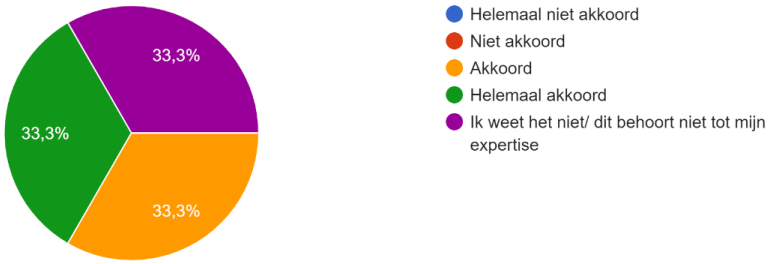
Antwoorden eerste bevragingsronde:



Na de eerste ronde kon geen consensus bereikt worden. De experten gaven als toelichting dat de huisarts ook vaak een hulp kan zijn door bijvoorbeeld medicamenteuze behandelingen als viagra voor

te schrijven. In deze aanbeveling gaat het echter om falen van ejaculatie en niet zozeer om erectiestoornissen. Dit werd dan ook toegelicht aan het experten panel waarna de aanbeveling een tweede keer werd aangeboden.

Antwoorden tweede bevragingsronde:



Na de tweede bevragingsronde werd wel een duidelijke consensus bereikt.

Finale versie van de aanbevelingen

1. De oorzaak van slechte spermakwaliteit is vaak onduidelijk en daardoor zijn er niet veel behandelmogelijkheden. Als de kwaliteit van sperma slechts matig verminderd is, kan inseminatie of ivf overwogen worden. (GRADE 1B)
    a. Tijdens de intra-uteriene inseminatie wordt sperma in de baarmoederholte geïnjecteerd. Vóór de inseminatie moet het sperma gescheiden ("gewassen") worden van het zaadplasma. De ovulatie kan tijdens de cyclus geïnduceerd worden om de kans op een zwangerschap te verhogen. (GRADE 2B)
    b. Ivf met eigen sperma van het koppel of met donorsperma kan bij vrijwel alle soorten infertiliteit gebruikt worden. De laatste jaren is ICSI uitgegroeid tot de voorkeursbehandeling bij mannelijke infertiliteit. De resultaten van ivf- en ICSI-behandelingen zijn afhankelijk van de leeftijd van de vrouw, de reden voor de behandeling, de voorgeschiedenis van fertiliteit en het aantal behandelingspogingen. (GRADE 2B/2C)
2. Bij mannen met obstructieve azoöspermie zou een chirurgische ingreep kunnen helpen. Verwijs hiervoor door naar een uroloog. (GRADE 2C)
3. Bij een varicocele is een operatieve ingreep niet noodzakelijk. Dit heeft geen effect op de zwangerschapskans. (GRADE 1A)
4. Bij falen van ejaculatie wordt best doorverwezen naar de tweede lijn voor een aangepaste behandeling. Zo kan een invasieve methode vermeden worden. (GRADE 1B)

Discussie

Het doel van deze masterproef was om de bestaande Duodecim richtlijn te adapteren naar de huidige Belgische context aangezien er verder geen Belgische richtlijnen bestaan rond het onderwerp 'Infertiliteit'. Hoewel de huidige richtlijn nog vrij recent is, werd toch algauw duidelijk dat een adaptatie hier op zijn plaats zou zijn. De aanbevelingen die gedaan worden steunen vaak op minder kwalitatieve of gedateerde klinische studies. Daarnaast gebeurde het ook vaak dat de bronnen die gebruikt werden niet vermeld waren. Bovendien is de huidige richtlijn ook vrij beknopt en komen niet alle onderwerpen rond infertiliteit aan bod.

Aan de hand van de opgestelde klinische vragen werden oude aanbevelingen geadapteerd of werden nieuwe aanbevelingen toegevoegd waar dit nodig geacht werd. Als antwoord op de eerste klinische vraag: *"Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij koppels met fertiliteitsproblemen waarbij een onderliggende aandoening de oorzakelijke factor kan zijn?"* werden in de oorspronkelijke Duodecim richtlijn vier aanbevelingen vermeld. Na grondige evaluatie werd beslist om drie aanbevelingen te adapteren, waarvan één werd opgesplitst in meerdere aanbevelingen. Bovendien werden vier nieuwe aanbevelingen toegevoegd op basis van informatie uit de NICE richtlijn. De Duodecim richtlijn vermeldde zeven aanbevelingen als antwoord op de tweede klinische vraag: ***"****Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij vrouwen met subfertiliteit?"* Er werd één aanbeveling geadapteerd waarbij drie andere aanbevelingen als toelichting werden gebruikt. De overige drie aanbevelingen werden niet geadapteerd, maar er werden wel twee bijkomende aanbevelingen toegevoegd op basis van de NICE richtlijn. Tot slot werden als antwoord op de laatste klinische vraag: *"Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij mannen met subfertiliteit?"* drie aanbevelingen gegeven in de Duodecim richtlijn. Er werd beslist om hiervan één aanbeveling te behouden en de overige twee aanbevelingen als bijkomende toelichting te gebruiken. Daarnaast werden drie aanbevelingen toegevoegd op basis van de NICE richtlijn. Een finale lijst van de aanbevelingen per klinische vraag is terug te vinden in bijlage 6.

Deze masterproef heeft echter ook enkele beperkingen. De aanbevelingen die geformuleerd worden in de Duodecim en NICE richtlijn steunen vaak op gedateerde, minder kwalitatieve studies waardoor de sterkte van de aanbevelingen eerder laag is. Bovendien zijn er weinig recente studies voorhanden om deze aanbevelingen te staven. De studies die voorhanden zijn, zijn dan weer vaak van slechtere kwaliteit omwille van de grote kans op bias. De combinatie van het werken in de huisartsenpraktijk, het schrijven van deze masterproef en het prille gezinsleven heeft er ook toe geleid dat er geen tijd meer was voor een uitgebreide implementatie van de richtlijn in de praktijk. Hierdoor kon de toepasbaarheid in de huisartsenpraktijk niet geëvalueerd worden.

Het spreekt voor zich dat deze aanbevelingen geen eindpunt zijn. De geneeskunde staat immers niet stil, dus het is aangewezen om elke paar jaar de aanbevelingen te herbekijken en aan te passen aan nieuwe wetenschappelijke bevindingen. Als toekomstige huisarts lijkt het me heel goed om zo'n richtlijn bij de hand te hebben. Je bent namelijk het eerste aanspreekpunt voor patiënten en een probleem zoals subfertiliteit of infertiliteit wordt de dag van vandaag nog altijd niet makkelijk aangehaald. Bovendien is het onderwerp ook heel ruim, dus duidelijke aanbevelingen over waar naartoe je kan verwijzen zijn zeker aangewezen. Om de richtlijn nog gebruiksvriendelijker te maken zou in de toekomst een tool ontwikkeld kunnen worden die huisartsen nog meer in de juiste richting

vooruithelpen. Zo zou dan bijvoorbeeld duidelijk aangegeven kunnen worden welke labotesten aangevraagd dienen te worden of wanneer je moet doorverwijzen naar de tweede lijn.

Besluit

De huidige Duodecim richtlijn 'Infertiliteit' werd geadapteerd naar de Belgische zorgcontext aan de hand van de adaptatieprocedure opgesteld door Ebpracticenet. Deze masterproef focust zich voornamelijk op de behandeling van infertiliteit. Vanuit de voorgestelde aanbevelingen kunnen we concludeerden dat de behandeling van fertiliteitsproblemen niet eenvoudig is. Daarom is het van cruciaal belang dat de eerste en tweede lijn nauw samenwerken om zo de koppels op de best mogelijke manier te kunnen begeleiden doorheen dit lange, belastende traject. De definitieve geadapteerde aanbevelingen zullen voorgelegd worden aan de leescommissie van Ebpracticenet die zal beslissen of de nieuwe richtlijn gepubliceerd zal worden.

Referenties

1. Ebpracticenet. Ebpracticenet - Over ons [Internet]. Available from: https://www.ebpnet.be/nl/over-ons
2. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J GM. Handboek Adaptatie Duodecim Richtlijnen. EBMPracticeNet. 2019;(december):21.
3. Tiitinen A. Infertility [Internet]. EBMGuidelines. 2019. Available from: https://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home?p_artikkeli=ebm00567&p_haku=infertility
4. Van Asselt K, Hinloopen R, Silvius A, Linden P, Van Oppen C, Van Balen J. NHG Standaard - Subfertiliteit. Nederlands Huisartsen Genootschap. 2010. p. 1–52.
5. Ebpracticenet. Matrix blanco. 2016.
6. Brouwers M, Browman G, Burgers J, Cluzeau F, Davis D, Feder G, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. 2009.
7. NICE. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. 2013;618.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Chinese J Evidence-Based Med. 2009;9(1):8–11.
9. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine Consequences of Weight Loss in Obese, Hyperandrogenic, Anovulatory Women. Fertil sterility. 1994;61(4):598–604.
10. Clark A, Roberts B, Galletly C, Tomlinson L, Norman R. Maximizing weight loss in the overweight infertile patient - A prospective randomized controlled trial. Hum Reprod. 2000;15:65–6.
11. Boedt T, Vanhove AC, Vercoe MA, Matthys C, Dancet E, Lie Fong S. Preconception lifestyle advice for people with infertility. Cochrane Database Syst Rev. 2021;(4):106.
12. Mutsaerts M, Van Oers A, Groen H, Burggraaff J, Kuchenbecker W, Perquin D, et al. The effectiveness of a structured lifestyle program in overweight and obese subfertile women. Preliminary data from a randomised controlled trial (LIFEstyle study). Hum Reprod. 2014;29:75–6.
13. Belan M, Carranza-Mamane B, AinMelk Y, Pesant M, Duval K, Jean-Denis F, et al. A lifestyle intervention targeting women with obesity and infertility improves their fertility outcomes, especially in women with PCOS: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2019;112(3).
14. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Toledo AA, Mitchell-Leef D, Roudebush WE. Men with high body mass index values present with lower numbers of normal-motile sperm cells. Abstracts. 2003;80(3):238.
15. Kort HI, Massey JB, Witt MA, Mitchell-Leef D, Durrance MH, Roudebush WE. Sperm chromatin intergity is related to body mass index: Men presenting with high BMI scores have a higher incidence of sperm DNA fragmentation. Abstracts. 2003;80(3):232.
16. Rafiee B, Morowvat MH, Rahimi-Ghalati N. Comparing the effectiveness of dietary vitamin C and exercise interventions on fertility parameters in normal obese men. Urol J. 2016;13(2):2635–9.
17. Wentz AC. Body weight and amenorrhea. Obstet Gynecol. 1980;56(4):482)487.
18. Knuth UA, Hull MG, Jacobs HS. Amenorrhoea and loss of weight. Br J Obstet Gynaecol. 1977;84(11):801–7.
19. Bates GW, Bates SR, Whitworth NS. Reproductive failure in women who practice weight control. Fertil Steril. 1982;37(3):373–8.
20. Samyn E, Bastiaens H, De Sutter A, Van Royen P. Richtlijn Domus Medica - Preconceptieadvies. Huisarts Nu. 2008;37(5):240–52.
21. Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, Provoost C, Van der Borght W. Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartsenpraktijk. Huisarts Nu. 2006;35(3):118–40.
22. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: A population-based study - Commentary. Lancet. 2006;368:1164–70.
23. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. BMC Public Health.

2007;168(7):1–8.
24. Siega-Riz AM, Laraia B. The implications of maternal overweight and obesity on the course of pregnancy and birth outcomes. Matern Child Health J. 2006;10(1):153–6.
25. Ramsay, JE, Greer I, Sattar N. ABC of Obesity - Obesity and reproduction. Br Med J. 2006;333:1159–63.
26. Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius E, Boer A, Burgers J, Bouma M, et al. NHG Standaard - Schildklieraandoeningen. 2013. 88 p.
27. Paavonen J, Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: Impact on human reproduction. Hum Reprod Update. 1999;5(5):433–47.
28. Westrom L, Wolner-Hanssen P. Pathogenesis of pelvic inflammatory disease. Genitourin Med. 1993;69:9–17.
29. Greendale GA, Haas ST, Holbrook K, Walsh B, Schachter J, Phillips RS. The relationship of Chlamydia trachomatis infection and male infertility. Am J Public Health. 1993;83(7):996–1001.
30. Scholes D, Stergachis A, Heidrich F, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. N Engl J Med. 1996;334:1362–6.
31. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. N Engl J Med. 1994;331(14):904–9.
32. Pascal-Vigneron V, Weryha G, Bosc M, Leclere J. Hyperprolactinemic amenorrhea:treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study. Presse Med. 1995;24(16):753–7.
33. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Bromocriptine for unexplained subfertility in women. Cochrane Database Syst Rev. 1996;(4).
34. Vergote I, Verhaeghe J, Timmerman D, Neven P, Deprest J, Poppe W, et al. Gynaecologie - Deel 2. 2017. 101–119 p.
35. Tso L, Costello M, Albuquerque L, Andriolo R, Macedo C. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(11).
36. Abdel GA, Mowafi RS, Alnaser HM, Alrashid AH, Alonezi OM, Shaw RW. Ovarian electrocautery versus human menopausal gonadotrophins and pure follicle stimulating hormone therapy in the treatment of patients with polycystic ovarian disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1990;30:585–92.
37. Abu HH, Shokeir T, Badawy A. Letrozole versus combined metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2010;94:1405–509.
38. Dehbashi S, Kazerooni T, Robati M, Alborzi S, Parsanezhad ME, Shadman A. Comparison of the effects of letrozole and clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rate in patients with polycystic ovary syndrome. Iran J Med Sci. 2009;34:23–8.
39. Elsedeek M, Elmaghraby HAH. Predictors and characteristics of letrozole induced ovulation in comparison with clomiphene induced ovulation in anovulatory PCOS women. Middle East Fertil Soc J. 2011;16:125–30.
40. Farquhar CM, Williamson K, Gudex G, Johnson NP, Garland J, Sadler L. A randomized controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotropin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2002;78(2):404–11.
41. George SS, George K, Irwin C, Job V, Selvakumar R, Jeyaseelan V, et al. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: A randomized, controlled trial. Hum Reprod. 2003;18(2):299–304.
42. Hwu YM, Lin SY, Huang WY, Lin MH, Lee RK. Ultra-short metformin pretreatment forclomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. Int J Gynecol Obstet. 2005;90:39–43.
43. Johnson NP, Stewart AW, Falkiner J, Farquhar CM, Milsom S, Singh VP, et al. PCOSMIC: A multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary syndrome evaluating metformin for

infertility with clomiphene. Hum Reprod. 2010;25(7):1675–83.
44. Kamel MA, Abdel HA, Bdel-Rahim M, Mostafa SA. Laparoscopic ovarian re-electro cautery versus ovulation induction with FSH for persistant anovulation after laparoscopic PCOS treatment. Middle East Fertil Soc J. 2004;9:70–8.
45. Karimzadeh MA, Ahmadi S, Oskouian H, Rahmani E. Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome. Arch Gynecol Obstet. 2010;281:741–6.
46. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network., Clomiphene, metformin, or both or infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2007;356:551–66.
47. López E, Gunby J, Daya S, Parrilla JJ, Abad L, Balasch J. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: Randomized trial of clomiphene citrate versus low-dose recombinant FSH as first line therapy. Reprod Biomed Online. 2004;9(4):382–90.
48. Atay V, Cam C, Muhcu M, Cam M, Karateke A. Comparison of letrazole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. J Pak Med Assoc. 2006;34:73–6.
49. Malkawi HY, Qublan HS. The effect of metformin plus clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rates in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. Saudi Med J. 2002;23(6):663–6.
50. Moll E, Bossuyt PMM, Korevaar JC, Lambalk CB, Van Der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: Randomised double blind clinical trial. Br Med J. 2006;332(7556):1485–8.
51. Palomba S, Orio F, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):4068–74.
52. Qublan HS, Yannakoula EK, Al-Qudah MA, El-Uri FI. Dietary intervention versus metformin to improve the reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome. A prospective comparative study. Saudi Med J. 2007;28(11):1694–9.
53. Sahin Y, Yirmibes U, Kelestimur F, Aygen E. The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;113(2):214–20.
54. Sohrabvand F, Ansari S, Bagheri M. Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. Hum Reprod. 2006;21(6):1432–5.
55. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. Fertil Steril. 2001;75(2):310–5.
56. Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2009;91(2):514–21.
57. Zakherah MS, Nasr A, El Saman AM, Shaaban OM, Shahin A. Clomiphene citrate plus tamoxifen versus laparoscopic ovarian drilling in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. Int J Gynecol Obstet. 2010;108(3):240–3.
58. Badawy AM, Allam A, Abulatta M. Extending clomiphene treatment in clomiphene-resistant women with PCOS: A randomized controlled trial. Reprod Biomed Online. 2008;16(6):825–9.
59. Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. Fertil Steril. 2009;92(3):849–52.
60. Bayar Ü, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. Use of an aromatase inhibitor in patients with

polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. Fertil Steril. 2006;86(5):1447–51.
61. Bayram N, Van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PMM, Van Der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: Randomised controlled trial. Br Med J. 2004;328(7433):192–5.
62. Begum MR, Ferdous J, Begum A, Quadir E. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. Fertil Steril. 2009;92(3):853–7.
63. Cheng J, Lv J, Li CY, Xue Y, Huang Z, Zheng W. Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome. J Int Med Res. 2010;38(4):1250–8.
64. Dasari P, Pranahita GK. The efficacy of metformin and clomiphene citrate combination compared with clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile patients with PCOS. J Hum Reprod Sci. 2009;2(1):18–22.
65. Nygren KG, Nyboe Andersen A, Gianaroli L. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2002;17(12):3260–74.
66. Smitz J, Camus M, Devroey P, Erard P, Wisanto A, Van Steirteghem AC. Incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist/HMG superovulation for in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1990;5(8):933–7.
67. Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. Hum Reprod. 1991;6(10):1395–9.
68. Roest J, Van Heusden AM, Mous H, Zeilmaker GH, Verhoeff A. The ovarian response as a predictor for successful in vitro fertilization treatment after the age of 40 years. Fertil Steril [Internet]. 1996;66(6):969–73. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58691-9
69. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1988;159(1):210–5.
70. Shenfield F, Pennings G, Cohen J, Devroey P, Sureau C, Tarlatzis B. 6. Ethical issues related to multiple pregnancies in medically assisted procreation. Hum Reprod. 2003;18(9):1976–80.
71. Venn A, Lumley J. Clomifene citrate and pregnancy outcome. Aust New Zeal J Obstet Gynaecol. 1994;34(1):56–66.
72. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, et al. Uterine Cancer after Use of Clomiphene Citrate to Induce Ovulation. Am J Epidemiol. 2005;161(7):607–15.
73. Althuis MD, Scoccia B, Lamb EJ, Moghissi KS, Westhoff CL, Mabie JE, et al. Melanoma, thyroid, cervical, and colon cancer risk after use of fertility drugs. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(3):668–74.
74. Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of uterine cancer: Results from a large danish population-based cohort study. Am J Epidemiol. 2009;170(11):1408–14.
75. Jensen A, Sharif H, Svare EI, Frederiksen K, Kjær SK. Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: Results from a large danish cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(7):1400–7.
76. Sanner K, Conner P, Bergfeldt K, Dickman P, Sundfeldt K, Bergh T, et al. Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden. Fertil Steril. 2009;91(4):1152–8.
77. Klip H, Burger CW, Kenemans P, Van Leeuwen FE. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. Cancer Causes Control. 2000;11(4):319–44.
78. Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: A review,. Int J Fertil Womens Med. 2005;50(6):259–66.
79. Zreik TG, Mazloom A, Chen Y, Vannucci M, Pinnix CC, Fulton S, et al. Fertility drugs and the risk of breast cancer: A meta-analysis and review. Breast Cancer Res Treat. 2010;124(1):13–26.
80. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk

after the use of ovulation-stimulating drugs. Obstet Gynecol. 2004;103(6):1194–203.
81. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Althuis MD, Mabie JE, et al. Breast cancer risk associated with ovulation-stimulating drugs. Hum Reprod. 2004;19(9):2005–13.
82. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin MC, Manor O, et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. Am J Epidemiol. 2009;169(3):365–75.
83. Gauthier E, Paoletti X, Clavel-Chapelon F, Fangon M, Follain Y, Hoang L, et al. Breast cancer risk associated with being treated for infertility: Results from the French E3N cohort study. Hum Reprod. 2004;19(10):2216–21.
84. Hannibal CG, Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Malignant melanoma risk after exposure to fertility drugs: Results from a large Danish cohort study. Cancer Causes Control. 2008;19(7):759–65.
85. Hannibal CG, Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Risk of thyroid cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. Hum Reprod. 2008;23(2):451–6.
86. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile woman. N Engl J Med [Internet]. 1993;331(12):771–6. Available from: http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/329/14/977%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199309303291401
87. Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, Kjær SK. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish population based cohort study. BMJ. 2009;338(7694):580–2.
88. Brinton LA, Kjær SK, Thomsen BL, Sharif HF, Graubard BI, Olsen JH, et al. Childhood tumor risk after treatment with ovulation-stimulating drugs. Fertil Steril. 2004;81(4):1083–91.
89. Forman R, Gill S, Moretti M, Tulandi T, Koren G, Casper R. Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. J Obstet Gynaecol Cancer. 2007;29(8):668–71.
90. Hvidtjørn D, Grove J, Schendel D, Schieve LA, Sværke C, Ernst E, et al. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: A population-based follow-up study. J Epidemiol Community Health. 2011;65(6):497–502.
91. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. Fertil Steril. 2006;85(6):1761–5.
92. Duffy JMN, Arambage K, Correa F, Olive D, C F, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(4).
93. Soriano D, Adler I, Bouaziz J, Zolti M, Eisenberg VH, Goldenberg M, et al. Fertility outcome of laparoscopic treatment in patients with severe endometriosis and repeated in vitro fertilization failures. Fertil Steril. 2016;106(5):1264–9.
94. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(12).
95. Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(1).
96. Johnson N, van Voorst SF, Sowter M, Strandell A, Mol BWJ. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1).
97. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010;16(6):577–89.
98. Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: A prospective study of 144,018 treatment cycles. PLoS Med. 2011;8(1).
99. Roberts SA, McGowan L, Hirst WM, Brison DR, Vail A, Lieberman BA. Towards single embryo transfer? modelling clinical outcomes of potential treatment choices using multiple data sources: Predictive models and patient perspectives. Health Technol Assess (Rockv). 2010;14(38):1–237.
100. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. Lancet. 1996;348(9039):1402–6.

101. Croucher CA, Lass A, Margara R, Winston RM. Predictive value of the results of a first in-vitro fertilization cycle on the outcome of subsequent cycles. Hum Reprod. 1998;13(2):403–8.
102. Fedorcsák P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Abyholm T. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000;79(1):43–8.
103. Loveland JB, McClamrock HD, Malinow AM, Sharara FI. Clinical Assisted Reproduction: Increased body mass index has a deleterious effect on in vitro fertilization outcome. J Assist Reprod Genet. 2001;18(7):382–6.
104. 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(2):330–9.
105. Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. Hum Reprod. 2001;16(7):1382–90.
106. Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U, Neumann K. Smoking and in vitro fertilization: A meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 1997;14(10):596–9.
107. Joesbury KA, Edirisinghe WR, Phillips MR, Yovich JL. Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: Application of the modified cumulative embryo score. Hum Reprod. 1998;13(6):1506–13.
108. Hughes EG, Yeo J, Claman P, YoungLai E V, Sagle MA, Daya S, et al. Cigarette smoking and the outcomes of in vitro fertilization: measurement of effect size and levels of action. Fertil Steril. 1994;62(4):807–14.
109. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schräder G, Rickert-Föhring M, Gassner P, et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril. 2003;79(SUPPL. 3):1550–4.
110. Klonoff-Cohen H, Bleha J, Lam-Kruglick P. A prospective study of the effects of female and male caffeine consumption on the reproductive endpoints of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. Hum Reprod. 2002;17(7):1746–54.
111. Kristiansson P, Björ O, Wramsby H. Tumour incidence in Swedish women who gave birth following IVF treatment. Hum Reprod. 2007;22(2):421–6.
112. Lerner-Geva L, Geva E, Lessing JB, Chetrit A, Modan B, Amit A. The possible association between in vitro fertilization treatments and cancer development. Int J Gynecol Cancer. 2003;13(1):23–7.
113. Pappo I, Lerner-Geva L, Halevy A, Olmer L, Friedler S, Raziel A, et al. The possible association between IVF and breast cancer incidence. Ann Surg Oncol. 2008;15(4):1048–55.
114. Venn A, Hemminki E, Watson L, Bruinsma F, Healy D. Mortality in a cohort of IVF patients. Hum Reprod. 2001;16(12):2691–6.
115. Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. Lancet. 1998;351(9115):1529–34.
116. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JRM, Schouten-van-Meeteren AY, Boers M, Van Leeuwen FE. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. Lancet. 2003;361(9354):309–10.
117. Montgomery TR, Aiello F, Adelman RD, Wasylyshyn N, Andrews MC, Brazelton TB, et al. The psychological status at school age of children conceived by in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1999;14(8):2162–5.
118. Morin NC, Wirth FH, Johnson DH, Frank LM, Presburg HJ, Van de Water VL, et al. Congenital malformations and psychosocial development in children conceived by in vitro fertilization. J Pediatr. 1989;115(2):222–7.
119. Raoul-Duval A, Bertrand-Servais M, Letur-Könirsch H, Frydman R. Psychological follow-up of children born after in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1994;9(6):1097–101.
120. Silver RI, Rodriguez R, Chang TSK, Gearhart JP. In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. J Urol. 1999;161(6):1954–7.
121. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Köster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: A population-based study. Lancet.

2002;359(9305):461–5.
122. Brandes JM, Scher A, Itzkovits J, Thaler I, Sarid M, Gershoni-Baruch R. Growth and development of children conceived by in vitro fertilization. Pediatrics. 1992;90(3):424–9.
123. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmatic sperm injection and in vitro fertilization. N Engl J Med. 2002;346(10):725–30.
124. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization in Sweden: Child morbidity including cancer risk. Fertil Steril. 2005;84(3):605–10.
125. Klemetti R, Sevóna T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. Pediatrics. 2006;118(5):1819–27.
126. Leslie GI, Gibson FL, McMahon C, Cohen J, Saunders DM, Tennant C. Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. Hum Reprod. 2003;18(10):2067–72.
127. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Greisen G, Rasmussen S, Andersen AN. Neurological sequelae in twins born after assisted conception: Controlled national cohort study. Br Med J. 2004;329(7461):311–4.
128. Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertiliza. Fertil Steril. 2003;80(6):1388–97.
129. Marees T, Dommering CJ, Imhof SM, Kors WA, Ringens PJ, Van Leeuwen FE, et al. Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: An expanded study. Hum Reprod. 2009;24(12):3220–4.
130. Kamischke A, Behre HM, Bergmann M, Simoni M, Schäfer T, Nieschlag E. Recombinant human follicle stimulating hormone for treatment of male idiopathic infertility: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Hum Reprod. 1998;13(3):596–603.
131. Matorras R, Pérez C, Corcóstegui B, Pijoan JI, Ramón O, Delgado P, et al. Treatment of the male with follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination with husband's spermatozoa: A randomized study. Hum Reprod. 1997;12(1):24–8.
132. Vandekerckhove P, Lilford R, Hughes E. The medical treatment of idiopathic oligo- and/or asthenospermia: anti-oestrogens (clomifene or tamoxifen) versus placebo or no treatment. Cochrane Database Syst Rev. 1996;
133. Khan KS, Daya S, Jadad A. The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews. Arch Intern Med. 1996;156(6):661–6.
134. Vandekerckhove P, Lilford R, Hughes E. The medical treatment of idiopathic oligo/asthenospermia: androgens (mesterolone or testosterone) versus placebo or no treatment. Androgens for oligospermia. Cochrane Database Syst Rev. 1996;
135. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Kinin-enhancing drugs for unexplained subfertility in men. Cochrane Database Syst Rev. 2000;
136. Yamamoto M. The lack of effectiveness of kallikrein in the treatment of idiopathic oligozoospermia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Japanese J Fertil Steril. 1996;41:1–6.
137. Vandekerckhove P, Lilford R, Hughes E. Bromocriptine for idiopathic oligo/asthenospermia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;
138. Haas GG, Manganiello P. A double-blind, placebo-controlled study of the use of methylprednisolone in infertile men with sperm-associated immunoglobulins. Fertil Steril. 1987;47(2):295–301.
139. Bals-Pratsch M, Dören M, Karbowski B, Schneider HP, Nieschlag E. Cyclic corticosteroid immunosuppression is unsuccessful in the treatment of sperm antibody-related male infertility: a controlled study. Hum Reprod. 1992;7(1):99–104.
140. Lähteenmäki A, Räsänen M, Hovatta O. Low-dose prednisolone does not improve the outcome of in-vitro fertilization in male immunological infertility. Hum Reprod. 1995;10(12):3124–9.

141. Hendry WF, Hughes L, Scammell G, Pryor JP, Hargreave TB. Comparison of prednisolone and placebo in subfertile men with antibodies to spermatozoa. Lancet. 1990;335(8681):85–8.
142. Omu AE, Al-Qattan F, Hamada BA. Effect of low dose continuous corticosteroid therapy in men with antisperm antibodies on spermatozoal quality and conception rate. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996;69(2):129–34.
143. Branigan EF, Muller CH. Efficacy of treatment and recurrence rate of leukocytospermia in infertile men with prostatitis. Fertil Steril. 1994;62(3):580–4.
144. Yanushpolsky EH, Politch JA, Hill JA, Anderson DJ. Antibiotic therapy and leukocytospermia: A prospective, randomized, controlled study. Fertil Steril [Internet]. 1995;63(1):142–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57309-9
145. Erel CT, Sentürk LM, Demir F, Irez T, Erüngealp E. Antibiotic therapy in men with leukocytospermia. Int J Fertil Womens Med. 1997;42(3):206–10.
146. Comhaire FH, Rowe PJ, Farley TMM. The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. Int J Androl. 1986;9(2):91–8.
147. Vicari E. Effectiveness and limits of antimicrobial treatment on seminal leukocyte concentration and related reactive oxygen species production in patients with male accessory gland infection. Hum Reprod. 2000;15(12):2536–44.
148. Harrison RF, de Louvois J, Blades M, Hurley R. Doxycycline treatment and human infertility. Lancet. 1975;1(7907):605–7.
149. Micic S. Kallikrein and antibiotics in the treatment of infertile men with genital tract infections. Andrologia. 1988;20(1):55–9.
150. Hendry WF, Levison DA, Parkinson MC, Parslow JM, Royle MG. Testicular obstruction: Clinicopathological studies. Ann R Coll Surg Engl. 1990;72(6):396–407.
151. Pryor JP, Hendry WF. Ejaculatory duct obstruction in subfertile males: analysis of 87 patients. Fertil Steril. 1991;56(4):725–30.
152. Turek PJ, Magana JO, Lipshultz LI. Semen parameters before and after transurethral surgery for ejaculatory duct obstruction. J Urol. 1996;155(4):1291–3.
153. Evers JLH, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: A systematic review. Lancet. 2003;361(9372):1849–52.
154. Kamischke A, Nieschlag E. Treatment of retrograde ejaculation and anejaculation. Hum Reprod Update. 1999;5(5):448–74.

Bijlagen

Bijlage 1 – Stap 4.1: Beoordeel geselecteerde richtlijnen met AGREE II

STAP 4.1 Beoordeel geselecteerde richtlijnen met AGREE II

RICHTLIJN TITEL: NICE- Fertility Problems: assessment and treatment

	Item	Evaluator 1: Sarah	Evaluator 2: Charlotte	major remarks
Scope and purpose	1	7	7	
	2	7	7	
	3	7	7	
TOTAAL /21		21	21	
Stakeholder involvement	4	5	4	Naam en functie wordt wel vermeld, maar niet waar ze werken of de rol binnen de werkgroep
	5	1	1	Geen info over te vinden
	6	6	6	Goede beschrijving van de gebruikers, maar niet hoe ze de richtlijn moeten gebruiken
TOTAAL /21		12	11	
Rigour of development	7	5	5	Database en data vermeld maar geen concrete zoekterm en zoekstrategie voor alle klinische vragen, wel beschreven vanaf hoofdstuk 6
	8	4	4	Geen duidelijke inclusie- of exclusiecriteria vermeld
	9	5	5	Evidence tabellen beschikbaar, maar enkel vanaf hoofdstuk 6
	10	3	3	Nominal group technique wordt gebruikt indien nodig, maar er staat niet beschreven waar het gebruikt werd en hoe. Delphi methode zou ook gebruikt worden, maar geen duidelijke vermelding hiervan
	11	1	1	Geen info over te vinden
	12	5	5	Voor enkele klinische vragen is hier voldoende info over beschikbaar, voor andere helemaal niet
	13	5	5	Geen beschrijving van aantal referenten of hoe alles precies verlopen is
	14	7	7	
TOTAAL /56		35	35	
Clarity and presentation	15	5	5	Het deel van behandeling is heel duidelijk beschreven, het overige niet
	16	7	7	
	17	7	7	
TOTAAL /21		19	19	
Applicability	18	1	1	Geen info hierover, ook niet echt van toepassing vind ik omdat het geen eenduidige richtlijn is
	19	6	6	Er is een flowchart beschikbaar om de richtlijn te gebruiken, maar geen resultaten van een praktijktest of dergelijke
	20	6	6	Een deel van de richtlijn beschrijft kosten-effectiviteit, maar niet alles.
	21	1	1	Geen vermelding hiervan te vinden
TOTAAL /28		14	14	
Editorial independence	22	6	6	"Fully funded bij NICE", maar verder staat er geen expliciete vermelding van de financiële belangen
	23	6	6	Duidelijke declarations of interests, maar geen beschrijving van de uiteindelijke invloed hiervan op de richtlijn
TOTAAL /14		12	12	

OVERALL ASSESSMENT			**REMARKS**
Strongly recommend			
Recommend (with provisos / alterations)	x		Hier en daar wat opmerkingen, maar over het algemeen wel een uitgebreide, duidelijke richtlijn
Would not recommend			
Unsure			

Bijlage 2 – Stap 7: Adaptatiefase

STAP 7 Adaptatiefase (fase 2)

	Oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim guideline	Nieuwe (al dan niet) geadapteerde aanbeveling (of nederlandstalige vertaling)	Vermelden de weerhouden richtlijnen het niveau van bewijskracht (level of evidence) van de aanbeveling? Ja/Nee? Zo ja, welk (hoog, laag, matig)? *Indien niveau beschikbaar, ga rechtstreeks naar kolom H*	Zo niet, welke studies onderbouwen de aanbeveling?	Zeg iets over de kwaliteit van het bewijs van deze studies, meer bepaald: - zijn er beperkingen in studiedesign (risico op bias)? - zijn de resultaten inconsistent? - betreft het een indirect bewijs? - zijn de resultaten onnauwkeurig? (o.a. brede BI) - is er vermoeden van publicatiebias? - is het gemeten effect groot of klein? - is er een rechtstreeks verband tussen interventie en respons?	Rekening houdend met de antwoorden op voorgaande vragen, wat is je algemeen oordeel over de kwaliteit van bewijs? (hoog=A, matig=B, laag=C)	Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling: - is onzeker? - is in evenwicht? - de voordelen overtreffen de nadelen? *(hoe meer de voordelen de nadelen overtreffen, hoe sterker de aanbeveling)*	Waarden en voorkeuren van de doelgroep (patiëntenpopulatie) zijn onzeker of verschillend? *(hoe kleiner de verschillen, hoe sterker de aanbeveling)*	De aanbevolen interventie is kosteneffectief? *(hoe lager de kosten, hoe sterker de aanbeveling)*	Is de aanbevolen interventie toepasbaar in de Belgische (huisarts)praktijk? (is ze beschikbaar, is de nodige expertise aanwezig, zijn er organisatorische of financiële barrières)? *(hoe beter toepasbaar, hoe sterker de aanbeveling)*	**Doe op basis van de antwoorden op voorgaande vragen een voorstel tot "Grade of recommendation" (gebruik hiervoor de overzichtstabel op blz 16 van je handboek)**
Klinische vraag 3: Wat zijn de behandelingsopties ter verbetering van de fertiliteit bij koppels met fertiliteitsproblemen waarbij een onderliggende aandoening de oorzakelijke factor kan zijn?	Factors adversely affecting fertility should be addressed at first, weight related problems and smoking being the most important ones.	Het wordt aanbevolen om factoren die schade berokkenen aan de fertiliteit aan te pakken. Gewichtsgerelateerde problemen en roken zijn hierbij de belangrijkste.	Nee	Preconception lifestyle advice for people with infertility, T Boedt et al.	- De gebruikte studies zijn van lage tot heel lage kwaliteit ow groot risico op bias door slechte blinding, imprecisie en slechte rapportering - Het gemeten effect is klein. - De studies die gebruikt worden in de review kijken veelal niet naar het effect op zwangerschap en ook niet naar de mogelijke nadelige effecten	C	De voordelen overtreffen hier de nadelen: er zijn geen nadelen verbonden aan het verkrijgen van een gezond lichaamsgewicht of rookstop.	Het is vaak niet makkelijk om patiënten te begeleiden bij rookstop omdat dit zo verslavend is. Hen motiveren naar een gezonder gewicht lukt meestal wel.	Rookstopbegeleiding en begeleiding naar een gezond evenwicht kosten de maatschappij minder dan de negatieve gevolgen die roken en een ongezond gewicht kunnen hebben.	Ja, als huisarts kan je de patiënt zeker begeleiden naar een gezond gewicht en rookstop.	1C
	An underlying endocrine disease, e.g. hypothyroidism, must be treated.	Een schildklierstoornis kan een invloed hebben op de fertiliteit. Bij vrouwen met een actieve zwangerschapswens en waarbij een aandoening van de schildklier wordt vastgesteld, is het aanbevolen door te verwijzen naar een endocrinoloog ter behandeling en opvolging.	Nee	Geen relevante studies gevonden.	Geen relevante studies gevonden	C	De voordelen overtreffen de nadelen.	Vrouwen met problemen thv de schildklier en zwangerschapswens zullen dit willen laten nakijken als dit hun kans op zwangerschap vergroot	Een bezoek aan de endocrinoloog kost de maatschappij niet zo heel veel.	Ja, je kan makkelijk doorverwijzen naar een endocrinoloog in de buurt.	1C
	If ovulatory dysfunction is caused by being underweight or overweight, normal weight should be attained before drug treatment is commenced.	Vrouwen met een BMI van 30 of meer en die geen ovulatie hebben zouden geïnformeerd moeten worden dat gewichtsverlies de kans op conceptie zou kunnen verhogen.	Ja, level of evidence 1b				De voordelen overtreffen de nadelen.	Vrouwen met een actieve zwangerschapswens zullen te motiveren zijn om hun gewicht te reduceren indien dit een positief effect kan hebben.	Ja	Ja	1B
		Mannen met een BMI van 30 of meer zouden geïnformeerd moeten worden dat zij mogelijks minder vruchtbaar zijn.	Ja, level of evidence 3				De voordelen overtreffen de nadelen.	Mannen met actieve kinderwens zullen gemotiveerd zijn om iets aan hun gewicht te veranderen als dit een positief effect kan hebben op de fertiliteit	Ja	Ja	1C
		Vrouwen met een BMI van 19 of minder en die onregelmatige menstruaties hebben of niet menstrueren zouden geadviseerd moeten worden dat een hoger gewicht de kans op conceptie kan vergroten.	Ja, level of evidence 2b				De voordelen overtreffen de nadelen.	Vrouwen met ondergewicht zullen gemotiveerd zijn om dit omhoog te krijgen indien ze een actieve zwangerschapswens hebben	Ja	Ja	1C
		Voor koppels waarbij de man HIV positief is zou elke beslissing rond fertiliteit gemaakt moeten worden tussen het koppel, een fertiliteitsarts en een HIV specialist.	Nee, good clinical practice	/	/	/	De voordelen overtreffen de nadelen	Mannen met HIV worden normaal al sowieso opgevolgd door een HIV specialist. Deze arts kan dan ook makkelijk en zonder problemen betrokken worden bij een fertiliteitstraject.	Ja	Ja	1C
		Wij adviseren partners van iemand met hepatitis B vaccinatie aan te bieden vooraleer te starten met een fertiliteitsbehandeling.	Ja, laag tot heel laag				De voordelen overtreffen de nadelen	Patiënten zullen zich willen laten vaccineren als dit zorgt voor een veilige zwangerschap	Ja, vaccinatie met Hep B zal minder kosten dan een duur fertiliteitstraject	Ja	1C
		Voor koppels waarbij de man Hepatitis C positief is zou elke beslissing rond fertiliteit gemaakt moeten worden tussen het koppel, een fertiliteitsarts en een hepatoloog.	Nee, good clinical practice	/	/	/	De voordelen overtreffen de nadelen	Mannen met hepatitis C worden normaal al sowieso opgevolgd door een hepatoloog. Deze arts kan dan ook makkelijk en zonder problemen betrokken worden bij een fertiliteitstraject.	Ja	Ja	1C
		Indien een van beide partners bewezen Chlamydia trachomatis heeft, adviseren we een correcte behandeling, contact tracing en follow-up.	Ja, level of evidence 1b				De voordelen overtreffen de nadelen.	Patiënten zullen zich willen laten behandelen.	Ja	Ja	1B
	Hyperprolactinaemia can be successfully treated with medication	Hyperprolactinemie kan succesvol behandeld worden met medicatie, namelijk een dopamine-agonist. Hiervoor verwijs je door naar een endocrinoloog.	Ja, level of evidence 1a-1b				De voordelen overtreffen de nadelen.	Geen verschillen	Ja	Ja	1A

Klinische vraag 4: Wat zijn de behandelingsopties ter verbetering van de fertiliteit bij vrouwen met subfertiliteit?		We suggereren vrouwen met een hypogonadotroop hypogonadisme te adviseren dat ze hun vruchtbaarheid kunnen verhogen door bij te komen in gewicht indien hun BMI minder dan 19 is of door minder te sporten indien ze dit in grote mate doen. Indien dit niet helpt kan ovulatie opgewekt worden met medicatie zoals een gonadotrofine-releasing hormoon of gonadotrofine met luteïniserend hormoon. Verwijs hiervoor door naar een	Ja, level of evidence 2b-3				De voordelen en nadelen zijn in evenwicht. Medicatie om een ovulatie op te wekken heeft natuurlijk ook nevenwerkingen.	Klein verschil	Ja	Ja	2C
	The most common cause of anovulatory infertility is polycystic ovary syndrome, PCOS. In an overweight patient with PCOS, metformin may be used as a treatment alternative	Bij vrouwen met PCOS en een BMI van 30 of meer zou gewichtsverlies de ovulatie opnieuw op gang kunnen brengen. Indien dit niet helpt dan kan clomifeen citraat, metformine of beide opgestart worden. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog en/of endocrinoloog.	Ja, laag tot heel laag				De voordelen en nadelen zijn in evenwicht. Medicatie om een ovulatie op te wekken heeft natuurlijk ook nevenwerkingen.	Klein verschil. De nevenwerkingen van metformine kunnen in het begin wel lastig zijn	ja	ja	2C
	Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is the most serious complication of infertility treatment. OHSS is most common in in vitro fertilization therapy when a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogue has been used with gonadotropins	Indien metformine voorgeschreven wordt, dan moeten vrouwen ingelicht worden over de mogelijke nevenwerkingen zoals nausea, braken en andere gastro-intestinale ongemakken. (	Nee, good clinical practice	/	/	/	De voordelen en nadelen zijn in evenwicht. Medicatie om een ovulatie op te wekken heeft natuurlijk ook	Klein verschil. De nevenwerkingen van metformine kunnen in het begin wel lastig zijn	Ja	Ja	2C
		Vrouwen aan wie ovulatie inductie voorgesteld wordt, moeten geïnformeerd worden over het risico op multipele zwangerschap en ovariële hyperstimulatie vooraleer de behandeling gestart wordt. (vermelden in toelichting?)	Nee, good clinical practice	/	/	/	De voordelen en nadelen zijn in evenwicht. Bij vrouwen met een zwangerschapswens en mogelijkheid tot ovariële stimulatie zullen de mogelijke nevenwerkingen niet opwegen tegen de kans op een zwangerschap.	Klein verschil. Vrouwen zullen denk ik nog steeds kiezen voor ovariële stimulatie ondanks het risico op bijwerkingen.	Ja	Ja	2C
		Geef vrouwen correcte informatie over de langetermijn effecten van een behandeling ter inductie van de ovulatie. Er is geen associatie tussen deze behandeling en het ontstaan van een invasieve kanker. Er zijn eveneens geen nadelige effecten aangetoond voor het ongeboren kind op korte en middellange termijn. (vermelden in toelichting?)	Nee, good clinical practice	/	/	/	De voordelen overtreffen de nadelen, gezien er weinig nadelen zijn op lange termijn	Klein verschil tot geen verschil	Ja	Ja	1C
	Surgery may be used in subfertility associated with painful endometriosis, but the surgery should not be repeated unnecessarily	Chirurgie zou een positief effect kunnen hebben bij subfertiliteit die gepaard gaat met pijnlijke endometriose, maar de operatie mag niet onnodig herhaald worden.	Ja, Level of evidence B				De voordelen en nadelen zijn in evenwicht.	Klein verschil. Vrouwen zullen misschien wel schrik hebben voor een operatie.	Ja	Ja	2B
	Submucosal and large (>6cm) intramural myomas should be removed	Wij suggereren dat submucosale en grote (> 6 cm) intramurale myomen het best verwijderd zouden worden.	Ja, level of evidence C				De voordelen en nadelen zijn in evenwicht.	Klein verschil. Vrouwen zullen misschien wel schrik hebben voor een operatie.	Ja	Ja	2C
	Slight tubal damage should be corrected, provided that no other causes for subfertility exist. If the damage is severe, the results of surgery are poor. Surgery may also be used as a preparatory procedure before in vitro fertilization. Salpingectomy, in case of fluid-filled and dilated tubes, may increase the chances of a successful in vitro fertilization.	Lichte tubaschade kan gecorrigeerd worden, als er geen andere oorzaken voor subfertiliteit bestaan. Als de schade ernstig is, zijn de resultaten van de operatie pover. Chirurgie kan ook gebruikt worden als voorbereidende behandeling vóór in-vitrofertilisatie. Wanneer de ovaria met vocht gevuld zijn of verwijd zijn, kan een salpingectomie de kans op een succesvolle in-vitrofertilisatie verhogen.	Ja, Level of evidence A				De voordelen overtreffen de nadelen al houdt een operatie altijd wel eeen risico met zich mee	Klein verschil. Vrouwen zullen misschien wel schrik hebben voor een operatie.	Ja	Ja	1A
		Het is aanbevolen om vrouwen met onverklaarde infertiliteit te adviseren om gedurende 2 jaar te proberen zwanger worden. Indien dit niet lukt, dan kan IVF overwogen worden. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog.	Ja, matig tot laag				De voordelen overtreffen de nadelen	Klein verschil. Vrouwen zullen het misschien wel moeilijk vinden om zo lang te wachten vooraleer er iets van onderzoek gebeurt	Ja	Ja	1C
		Adviseer vrouwen dat de kans op succes van IVF daalt bij een hogere leeftijd en naarmate er meer onsuccesvolle cycli geweest zijn. De behandeling heeft meer kans op succes bij een vorige zwangerschap of vorige succesvolle poging. (vermelden in toelichting)	Ja, hoog/matig en laag				De voordelen overtreffen de nadelen. Vrouwen moeten geïnformeerd worden over de slaagkansen en mogelijke nevenwerkingen	Klein verschil. Vrouwen moeten geïnformeerd worden, maar hun beslissing zal hier mogelijks niet door wijzigen.	Ja	Ja	1B
		Motiveer koppels tot een gezonde levensstijl, waaronder een gezond BMI bij de vrouw (tussen 19-30), beperking van de hoeveelheid alcohol tot niet meer dan 1 eenheid per dag. Motiveer eveneens tot een rookstop bij beide ouders en een beperking van caffeïne-inname bij vrouwen. (vermelden in	Ja, evidence level 2b - 3				De voordelen overtreffen de nadelen	Klein verschil	Ja	Ja	1C
		Geef koppels up-to-date informatie over de mogelijke langetermijneffecten van een IVF behandeling. Een licht verhoogde kans op borderline ovariumtumoren kan niet uitgesloten worden. Tot op heden zijn er nog geen ernstige nadelige effecten van IVF bij kinderen gevonden. (vermelden in	Ja, laag tot heel laag				De voordelen en nadelen zijn in evenwicht.	Klein verschil. Vrouwen moeten geïnformeerd worden, maar hun beslissing zal hier mogelijks niet door wijzigen.	Ja	Ja	2B

Klinische vraag 5: Wat zijn de behandelingsopties ter verbetering van de fertiliteit bij mannen met subfertiliteit?	The reasons behind poor quality sperm are often not known and, therefore, treatment forms to manage male subfertility are few. If the quality of sperm is only moderately affected insemination or in vitro fertilization is used.	De oorzaak van slechte spermakwaliteit is vaak onduidelijk en daardoor zijn er niet veel behandelmogelijkheden. Als de kwaliteit van sperma slechts matig verminderd is, kan inseminatie of in-vitrofertilisatie toegepast worden.	Ja, level of evidence 1a - 1b - 3				De voordelen overtreffen de nadelen	Klein verschil. Als je aan patiënten uitlegt dat er weinig behandelopties zijn en dat deze waarschijnlijk geen effect zullen hebben, dan zullen ze hier wel meer akkoord gaan.	Ja	Ja	1B
		Bij mannen met obstructieve azoospermie zou een chirurgische ingreep kunnen helpen. Verwijs hiervoor door naar een uroloog.	Ja, level of evidence 3				De voordelen en nadelen zijn in evenwicht.	Klein verschil. Mannen zullen misschien wel schrik hebben voor een operatie.	Ja	Ja	2C
		Bij een varicocoele is een operatieve ingreep niet noodzakelijk. Dit heeft geen effect op de zwangerschapskans.	Ja, level of evidence 1a				De voordelen overtreffen de nadelen	Geen verschillen	Ja	Ja	1A
		Bij falen van ejaculatie wordt best doorverwezen naar de tweede lijn voor een aangepaste behandeling. Zo kan een invasieve methode vermeden worden.	Ja, level of evidence 1b - 3				De voordelen overtreffen de nadelen	Mannen zullen hier misschien minder goed over kunnen spreken.	Ja	Ja	1B
	During intra-uterine insemination (IUI), sperm are injected into the uterine cavity. Before insemination the sperm must be separated ("washed") from seminal plasma. Ovulation may be induced during the cycle in order to improve the chance of pregnancy	Tijdens de intra-uteriene inseminatie (IUI) wordt sperma in de baarmoederholte geïnjecteerd. Vóór de inseminatie moet het sperma gescheiden ("gewassen") worden van het zaadplasma. De ovulatie kan tijdens de cyclus geïnduceerd worden om de kans op een zwangerschap te verhogen. (vermelden in toelichting bij 1e aanbeveling vraag 5)	Ja, level of evidence C				De voordelen en nadelen zijn in evenwicht.	Vrouwen kunnen wat schrik hebben van de behandeling, het is belangrijk hen hier goed over te informeren.	Ja	Ja	2B
	In vitro fertilization, using either the couple's own sperm or donor sperm, may be used in almost all types of infertility. During the last few years, intracytoplasmic sperm injection (ICSI) has become the treatment of choice in male infertility. The results of IVF and ICSI treatments are dependent on the age of the woman, the reason for treatment, previous fertility history and the number of treatment attempts	In-vitrofertilisatie met eigen sperma van het koppel of met donorsperma kan bij vrijwel alle soorten infertiliteit gebruikt worden. De laatste jaren is intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) uitgegroeid tot de voorkeursbehandeling bij mannelijke infertiliteit. De resultaten van IVF- en ICSI-behandelingen zijn afhankelijk van de leeftijd van de vrouw, de reden voor de behandeling, de voorgeschiedenis van fertiliteit en het aantal behandelingspogingen. (vermelden in toelichting van 1e aanbeveling vraag 5)	Ja, level of evidence C				De voordelen en nadelen zijn in evenwicht.	Het kan voor koppels wel heel confronterend zijn om plots te moeten overgaan op een donor. Mogelijks gaan ze hierdoor niet verder met de behandeling.	Ja	Ja	2C of 2B?

Bijlage 3 – Stap 2: Systematische zoektocht

Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen en Belgische EBM publicaties

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)	Datum
G-I-N	Infertility	11 (3)	Er blijven 3 relevante richtlijnen over op basis van het onderwerp en de taal. Enkel engelstalige of nederlandstalige teksten worden gebruikt.	8/mrt/20
G-I-N	In vitro fertilization	2 (0)	Richtlijnen niet relevant voor de klinische vraag	8/mrt/20
Guideline.gov	Infertility	1194 (2)	Er blijven 2 relevante artikels over op basis van volgende criteria: Engelstalig, richtlijn, systematic review, niet ouder dan 2000.	8/mrt/20
Evidence.nhs.uk	Infertility	1839 (0)	De selectie gebeurde op basis van de titel en op basis van volgende criteria: Engelstalig, richtlijn/systematic review, niet ouder	8/mrt/20
Trip Database	Infertility	18099 (3)	De selectie gebeurde op basis van de titel en op basis van volgende criteria: Engelstalig, richtlijn/systematic review, niet ouder	18/mrt/20
KCE	Infertiliteit	1 (0)	Niet relevant	18/mrt/20
HGR-CSS	Infertiliteit	4 (0)	Niet relevant	18/mrt/20
Minerva	Infertiltieit	1 (0)	Niet relevant	18/mrt/20

Bijlage 4 – Stap 3: Screen gevonden richtlijnen

Stap 3: Screen gevonden richtlijnen (max. 7)

	Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	Organisatie	Land	Publicatie-jaar	Url of link document	Periode waarin naar literatuur werd gezocht	Evaluatie			
							Bron geselecteerd	Bron uitgesloten	Reden voor exclusie	Commentaar
Totaal:							1	7		
	Subfertiliteit	NHG	Nederland	2010	https://www.nhg.org/themas/publicaties/mdr-subfertiliteit-landelijke-netwerkrichtlijn	1965 - 2010	0	1	Er waren geen level of Evidence aanwezig voor de richtlijn, dit hebben we nagevraagd bij NHG.	
	Fertility Problems: assessment and treatment	NICE	Verenigd Koninkrijk	2013	https://www.nice.org.uk/guidance/cg156	2004 - 2017	1	0		
	Managment of Obstructive Azoospermia	American Urological Association	Verenigde Staten	2010	https://www.auanet.org/guidelines/obstructive-azoospermia-best-practice-statement	1982 - 2006	0	1	Dit is geen echte richtlijn, maar eerder een best practice statement. De levels of evidence worden niet duidelijk beschreven	
	Management of Infertility	Duke Evidence-based Practice Center	Verenigde Staten	2019	https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-217-infertility-final-report.pdf	1982 - 2018	0	1	Dit is een systematic review, geen richtlijn	
	Effectiveness of assisted reproductive treatment	Duke University Evidence-based Practice Center	Verenigde Staten	2008	https://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/infertility/infertility.pdf	1966 - januari 2008	0	1	Geen duidelijke levels of Evidence terug te vinden	
	Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline	Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine	Verenigde Staten	2019	https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/evidenece-based_treatments_for_couples_with_unexplained_infertility.pdf	1987 - 2018	0	1	Te specifiek, kan niet gebruikt worden voor de evaluatie van onze volledige richtlijn	
	In vitro fertilisation for unexplained subfertility	Cochrane Database Systematic Reviews	Verenigd Koninkrijk	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12076476	1977 - 2002	0	1	Dit is geen richtlijn, maar een review	
	Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success	University of York: Centre for Reviews and Dissemination	Verenigd Koninkrijk	2004	https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12002002034&AccessionNumber=12002002034	1979 - 2002	0	1	Dit is een systematic review, geen richtlijn	

Bijlage 5 – Classificatie ovulatiestoornissen volgens WHO

- Groep 1: hypogonadotroop hypogonadisme
    - Falen van hypothalamus of hypofyse
    - Voorbeelden:
        - Kallmann syndroom
        - Sheehan's syndroom
        - Idiopathische GnRH deficiëntie
        - Stress of sport geïnduceerde amenorroe
        - Hypofyse tumor
        - ...
    - Kliniek: amenorroe, lage gonadotrofinespiegel, tekort aan oestrogeen

- Groep 2: eugonadotroop hypogonadisme
    - Dysfunctie van de hypothalame-hypofysaire-ovariële as
    - Voorbeelden:
        - PCOS
        - Hyperprolactinemie

- Groep 3: Hypergonadotroop hypogonadisme
    - Ovarieel falen
    - Voorbeelden
        - Primaire ovariële insufficiëntie (prematuur ovarieel falen)
        - Syndroom van Turner
        - ...

Bijlage 6 – Finale aanbevelingen

Klinische vraag 3: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij koppels met fertiliteitsproblemen waarbij een onderliggende aandoening de oorzakelijke factor kan zijn?

1. Het wordt aanbevolen om factoren die schade berokkenen aan de fertiliteit aan te pakken. Gewichtsgerelateerde problemen en roken zijn hierbij de belangrijkste. (GRADE 1C)
2. Een schildklierstoornis kan een invloed hebben op de fertiliteit. Bij vrouwen met een actieve zwangerschapswens en waarbij een aandoening van de schildklier wordt vastgesteld, is het aanbevolen door te verwijzen naar een endocrinoloog ter oppuntstelling. Eenmaal de aandoening goed gecontroleerd is, kan de opvolging door de huisarts gebeuren. (GRADE 1C)
3. Vrouwen met een BMI van 30 of meer en die geen ovulatie hebben zouden geïnformeerd moeten worden dat gewichtsverlies de kans op conceptie zou kunnen verhogen. (GRADE 1B)
4. Mannen met een BMI van 30 of meer zouden geïnformeerd moeten worden dat zij mogelijks minder vruchtbaar zijn. Adviseer hen tot gewichtsverlies. (GRADE 1C)
5. Vrouwen met een BMI van 19 of minder en die onregelmatige menstruaties hebben of niet menstrueren zouden geadviseerd moeten worden dat een hoger gewicht de kans op conceptie kan vergroten. (GRADE 1C)
6. Voor koppels waarbij de man hiv-positief is zou elke beslissing rond fertiliteit gemaakt moeten worden tussen het koppel, een fertiliteitsarts en een hiv-specialist. (GRADE 1C)
7. We adviseren het aanbieden van een Hepatitis B vaccinatie indien de partner drager is. (GRADE 1C)
8. Voor koppels waarbij de man Hepatitis C positief is zou elke beslissing rond fertiliteit gemaakt moeten worden tussen het koppel, een fertiliteitsarts en een hepatoloog. (GRADE 1C)
9. Indien een van beide partners bewezen Chlamydia trachomatis heeft, adviseren we een correcte behandeling, contact tracing en follow-up. (GRADE 1B)
10. Hyperprolactinemie kan succesvol behandeld worden met medicatie, namelijk een dopamine-agonist. Hiervoor verwijs je door naar een endocrinoloog. (GRADE 1A)

Klinische vraag 4: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij vrouwen met subfertiliteit?

1. Vrouwen met een hypogonadotroop hypogonadisme worden best geadviseerd dat ze hun vruchtbaarheid kunnen verhogen door bij te komen in gewicht indien hun BMI minder dan 19 is of door minder te sporten indien ze dit in grote mate doen. Indien dit niet helpt kan ovulatie opgewekt worden met medicatie zoals een gonadotrofine-releasing hormoon of gonadotrofine met luteïniserend hormoon. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog. (GRADE 2C)
2. Bij vrouwen met PCOS en een BMI van 30 of meer zou gewichtsverlies de ovulatie opnieuw op gang kunnen brengen. Indien dit niet helpt kunnen clomifeencitraat, metformine of beide opgestart worden. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog en/of endocrinoloog. (GRADE 2C)
    a. Indien metformine voorgeschreven wordt, dan moeten vrouwen ingelicht worden over de mogelijke nevenwerkingen zoals nausea, braken en andere gastro-intestinale ongemakken. (GRADE 2C)

    b. Vrouwen aan wie ovulatie-inductie voorgesteld wordt, moeten geïnformeerd worden over het risico op multipele zwangerschap en ovariële hyperstimulatie vooraleer de behandeling gestart wordt. (GRADE 2C)
    c. Geef vrouwen correcte informatie over de langetermijneffecten van een behandeling ter inductie van de ovulatie. Er is geen associatie tussen deze behandeling en het ontstaan van een invasieve kanker. Er zijn eveneens geen nadelige effecten aangetoond voor het ongeboren kind op korte en middellange termijn. (GRADE 1C)
3. Chirurgie zou een positief effect kunnen hebben bij subfertiliteit die gepaard gaat met pijnlijke endometriose, maar de operatie mag niet onnodig herhaald worden. (GRADE 2B)
4. Submucosale en grote (> 6 cm) intramurale myomen zouden het best verwijderd worden. (GRADE 2C)
5. Lichte tubaschade kan gecorrigeerd worden, als er geen andere oorzaken voor subfertiliteit bestaan. Als de schade ernstig is, zijn de resultaten van de operatie pover. Chirurgie kan ook gebruikt worden als voorbereidende behandeling vóór ivf. Wanneer de eileiders met vocht gevuld zijn of verwijd zijn, kan een salpingectomie de kans op een succesvolle ivf verhogen. (GRADE 1A)
6. Bij koppels met een zwangerschapswens is het aanbevolen hen te adviseren om gedurende 1 jaar te proberen zwanger worden. Na 1 jaar kunnen onderzoeken naar de oorzaak van infertiliteit gestart worden. Indien geen verklaring gevonden kan worden voor de infertiliteit, dan wordt geadviseerd om gedurende nogmaals 1 jaar te proberen zwanger te worden. Lukt dit niet, dan kan ivf overwogen worden. Verwijs hiervoor door naar een gynaecoloog.
    a. Adviseer vrouwen dat de kans op succes van ivf daalt bij een hogere leeftijd en naarmate er meer onsuccesvolle cycli geweest zijn. De behandeling heeft meer kans op succes bij een vorige zwangerschap of vorige succesvolle poging. (GRADE 1B)
    b. Motiveer koppels tot een gezonde levensstijl, waaronder een gezond BMI bij de vrouw (tussen 19-30), beperking van de hoeveelheid alcohol tot niet meer dan 1 eenheid per dag. Motiveer eveneens tot een rookstop bij beide ouders en een beperking van cafeïne-inname bij vrouwen. (GRADE 1C)
    c. Geef koppels up-to-date informatie over de mogelijke langetermijneffecten van een ivf-behandeling. Een licht verhoogde kans op borderline ovariumtumoren kan niet uitgesloten worden. Tot op heden zijn er nog geen ernstige nadelige effecten van ivf bij kinderen gevonden. (GRADE 2B)

Klinische vraag 5: Wat zijn de behandelopties ter verbetering van de fertiliteit bij mannen met subfertiliteit?

1. De oorzaak van slechte spermakwaliteit is vaak onduidelijk en daardoor zijn er niet veel behandelmogelijkheden. Als de kwaliteit van sperma slechts matig verminderd is, kan inseminatie of ivf overwogen worden. (GRADE 1B)
    a. Tijdens de intra-uteriene inseminatie wordt sperma in de baarmoederholte geïnjecteerd. Vóór de inseminatie moet het sperma gescheiden ("gewassen") worden van het zaadplasma. De ovulatie kan tijdens de cyclus geïnduceerd worden om de kans op een zwangerschap te verhogen. (GRADE 2B)
    b. Ivf met eigen sperma van het koppel of met donorsperma kan bij vrijwel alle soorten infertiliteit gebruikt worden. De laatste jaren is ICSI uitgegroeid tot de

voorkeursbehandeling bij mannelijke infertiliteit. De resultaten van ivf- en ICSI-behandelingen zijn afhankelijk van de leeftijd van de vrouw, de reden voor de behandeling, de voorgeschiedenis van fertiliteit en het aantal behandelingspogingen. (GRADE 2B/2C)

2. Bij mannen met obstructieve azoöspermie zou een chirurgische ingreep kunnen helpen. Verwijs hiervoor door naar een uroloog. (GRADE 2C)
3. Bij een varicocele is een operatieve ingreep niet noodzakelijk. Dit heeft geen effect op de zwangerschapskans. (GRADE 1A)
4. Bij falen van ejaculatie wordt best doorverwezen naar de tweede lijn voor een aangepaste behandeling. Zo kan een invasieve methode vermeden worden. (GRADE 1B)