Infertiliteit

Adaptatie van een Duodecim richtlijn naar de Belgische zorgcontext

Vandekendelaere Charlotte, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Bert Vaes, KU Leuven

Co-promotor: Prof. 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

Context

Fertiliteitsproblemen zijn frequent in de huidige samenleving, met naar schatting 186 miljoen individuen wereldwijd die ermee kampen (1-3). Een onvervulde kinderwens heeft niet enkel voor de betrokken koppels, maar ook voor hun omgeving en familie, een grote impact. De huisarts kan een belangrijke rol spelen in dit verhaal. Ten eerste de patiënt in een preconceptioneel consult informeren op een evidence based manier. Ten tweede een eerste stap zetten in de diagnostiek van fertiliteitsproblemen aan de hand van een bloedonderzoek.

Methode

Via een vooropgesteld adaptatieproces worden de aanbevelingen van de huidige Duodecim richtlijn omtrent levensstijladviezen en bloedonderzoeken gescreend, geëvalueerd en zo nodig aangepast aan recente internationale richtlijnen en de Belgische zorgcontext. Dit adaptatieproces werd doorlopen tussen november 2019 en mei 2022. Initieel werden klinisch relevante vragen opgesteld, gebaseerd op de huidige Duodecim richtlijn. Op basis van de NICE richtlijn en recente literatuur werd de accuraatheid en correctheid van de huidige richtlijn onderzocht en werden eventuele suggesties tot aanpassingen gedaan. Deze aanbevelingen werden tot slot getoetst bij een panel van experten om zo tot een definitief voorstel tot adaptatie van de richtlijn te komen.

Resultaten

Over- en ondergewicht, roken en alcohol hebben een negatieve invloed op zowel de algemene gezondheid als de reproductieve gezondheid. Het risico op miskraam lijkt toe te nemen bij gebruik van > 2 koppen koffie/dag, rokende moeders of overmatig alcoholgebruik. Bepaalde medicatie, zoals testosteron, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) en cytotoxische medicatie, recreatieve drugs, zoals marihuana en omgevingsfactoren zoals röntgenstralen en scrotale temperatuur lijken een negatieve invloed te hebben op zwangerschapskansen. Een gezond voedingspatroon en voldoende fysieke activiteit lijken de fertiliteit te bevorderen. Het gebruik van voedingssupplementen wordt niet aanbevolen, behalve een dagelijkse inname van 0,4 mg foliumzuur vanaf de zwangerschapswens tot en met het eerste trimester.

Bij voorkeur voert men bij alle vrouwen met fertiliteitsproblemen een basaal bloedbeeld en in de tweede lijn, een progesteronbepaling, uit. Bij vrouwen met een onregelmatige menstruele cyclus wordt aangeraden om follikelstimulerend hormoon (FSH), luteïniserend hormoon (LH) en anti-Müller hormoon (AMH) te bepalen. Prolactine en thyroïdstimulerend hormoon (TSH) worden best bepaald bij ovulatoire stoornissen, menstruele stoornissen of symptomen van respectievelijk een hypofysetumor en schildklierstoornis. Bij herhaaldelijk afwijkende spermaonderzoeken wordt geadviseerd de man te verwijzen naar de tweede lijn voor verder onderzoek.

Conclusie

Levensstijl kan een belangrijke impact hebben op de fertiliteit. Er is een duidelijke link met lichaamsgewicht, roken en alcohol. Bovendien lijken ook cafeïne, medicatie, drugs en omgevingsfactoren een rol te spelen. Bloedonderzoek bij fertiliteitsproblemen wil vooral ongecontroleerde systeemziekten en hormonale stoornissen opsporen. Bij herhaaldelijk afwijkend spermaonderzoek wordt de man best verwezen voor verder onderzoek. Ondanks deze inzichten blijft er nood aan concreter en uitgebreider onderzoek naar deze topics.

ICPC-code

W15 Sub-/infertiliteit vrouw - Y10 Sub-/infertiliteit man

Inhoudstafel

Abstract **1**

Inhoudstafel **2**

Voorwoord **4**

Inleiding **5**

Methoden **6**

Resultaten **10**

4.1 Klinische vraag 1 - Welke leefgewoonten hebben een invloed op de fertiliteit? 10

4.1.1. Lichaamsgewicht 10

4.1.2. Roken 12

4.1.3. Alcohol 14

4.1.4. Cafeïne 16

4.1.5. Scrotale temperatuur 17

4.1.6. Omgevingsfactoren 18

4.1.7. Medicatie en drugs 20

4.1.8. Voedingssupplementen 24

4.1.9. Voedingspatroon 26

4.1.10. Fysieke activiteit 27

4.2 Klinische vraag 2 - Welke aandoeningen met een invloed op de fertiliteit willen we opsporen met behulp van bloedonderzoek bij koppels met fertiliteitsproblemen? 28

4.2.1 Basaal bloedbeeld en andere basale laboratoriumonderzoeken 28

4.2.2 Hormonale status 29

4.2.2.1 Ontwikkelingsstoornis van de ovariële follikel 30

4.2.2.2 Progesteron en oestrogeen 30

4.2.2.3 FSH, LH en AMH 32

4.2.2.4 Prolactine 34

4.2.2.5 TSH 36

4.2.3 Bloedname bij de man 37

Discussie **39**

5.1 Klinische vraag 1 - Welke leefgewoonten hebben een invloed op de fertiliteit? 39

5.2 Klinische vraag 2 - Welke aandoeningen met een invloed op de fertiliteit willen we opsporen met behulp van bloedonderzoek bij koppels met fertiliteitsproblemen? 41

5.3 Kritische reflectie op bronnen 41

5.4 Beperkingen van deze studie 42

Besluit **43**

6.1 Besluit 43

6.2 Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbevelingen na toetsing met expertenpanel 43

Aanvullende noot: uit het leven gegrepen **47**

Referenties **48**

Bijlage **56**

Matrix 56

1. Voorwoord

Met deze thesis sluit ik negen boeiende en intense jaren af. Deze jaren worden binnenkort beloond met het behalen van de titel 'huisarts'. Een beroep om met trots en toewijding uit te voeren. Deze thesis sluit aan bij mijn engagementen die ik als huisarts wil nemen, zowel een medisch expert zijn met aandacht voor evidence based medicine, als een luisterend oor bieden voor je patiënten. Een empathische huisarts die tijd maakt bij moeilijke momenten, die begeleidt en bijstaat in de verschillende fases van het leven. Een prachtige kans die ik met twee handen zal grijpen om er iets moois van te maken.

Studies Geneeskunde doe je niet alleen. Zonder mijn dierbaren stond ik nooit waar ik vandaag de dag sta. Eerst en vooral wil ik uiteraard mijn mama en papa bedanken voor de kansen die ik kreeg, maar ook voor de vele aanmoedigingen, het luisterend oor, de vele wandelingen tijdens 'de blok' en het geloof in mij.

Daarnaast verdient mijn lieve man, Stijn, uiteraard ook een plekje in dit dankwoord. Hij was erbij toen ik mijn studies Geneeskunde startte en bleef altijd mijn steun en toeverlaat. Hij moedigde mij aan, stimuleerde mijn honger naar kennis, stelde mij kritische en terechte vragen en deelde met mij zijn relativeringsvermogen.

Ook mijn broer, en toekomstige collega, wil ik graag bedanken. Bedankt voor je geruststellende woorden, de aanmoediging en het vertrouwen om met mij een team te vormen vanaf 1 oktober.

Ook Sarah Schacht, mijn vriendin en mede-HAIO, wil ik bedanken voor de fijne samenwerking bij deze thesis. Ik kijk ernaar uit om onze samenwerking verder te zetten in de dagdagelijkse praktijk.

Uiteraard ook een oprechte bedankt aan onze promotor Prof. Dr. Bert Vaes en co-promotor Prof. Dr. Nicolas Delvaux. Bedankt voor jullie engagement en tijd, voor de begeleiding en sturing bij het maken van deze thesis.

Bedankt aan mijn voortreffelijke praktijkopleiders, Peter, Emmanuelle, Matthijs en Karen. Bedankt om mij de ruimte te geven om mijn eigen stijl te ontwikkelen, om mij jullie patiënten toe te vertrouwen, om mij constructieve feedback te geven en om ook bij te dragen aan mijn vorming als mens.

Bedankt aan alle leden van ons expertenpanel waarbij we onze richtlijnen mochten aftoetsen: Dr. Veerle Dewulf, Dr. Greet Roef, Dr. Ann-Sophie Boes, Dr. Peter Decloedt, Dr. Emmanuelle Deforche en Dr. Lander Vanysacker. Bedankt voor jullie interesse en volharding, maar vooral ook bedankt voor jullie kostbare tijd tijdens deze Covid-pandemie. In het bijzonder ook een welgemeende dankjewel aan Bieke, onze patiënte, die ook deelnam aan de consensusprocedure. Bedankt voor je openhartigheid en om ons mee te nemen in jullie verhaal.

2. Inleiding

Zwanger worden en je eigen kinderen zien opgroeien… Het is de basis voor de instandhouding van de mensheid en toch is dit voor veel mensen helemaal niet zo vanzelfsprekend. Vaak rust er op een fertiliteitsprobleem nog steeds een taboe. Het wordt niet openlijk besproken en het gaat vaak gepaard met gevoelens van schuld en schaamte, ook al is dit een frequent probleem. Zo blijkt ook uit recente cijfers van de WHO (World Health Organization). Naar schatting kampen wereldwijd tussen de 48 miljoen koppels en 186 miljoen individuen met infertiliteit (1–3).

De welvaart in de Westerse wereld zorgde de laatste decennia voor een manifeste stijging in overgewicht en obesitas. Sinds 1975 is de prevalentie van deze aandoening verdrievoudigd (4). Wereldwijd zijn er op dit moment ongeveer 1.3 miljard mensen die roken (5). Ook alcoholgebruik brengt een belangrijk gezondheidseffect met zich mee, zo sterven er jaarlijks 3 miljoen mensen aan de schadelijke effecten van alcohol (6). Deze nefaste gewoontes brengen allerlei ziektes met zich mee, denken we bijvoorbeeld aan cardiovasculaire aandoeningen en kanker. Naast deze drie veelbesproken leefgewoonten lijkt er ook een belangrijke rol weggelegd voor ons voedingspatroon, de mate van fysieke activiteit en omgevingsfactoren zoals chemicaliën en röntgenstralen. Hebben deze gewoonten ook een belangrijk effect op onze vruchtbaarheidskansen en op de kans om een gezond kind ter wereld te brengen?

Door de medisch-wetenschappelijke vooruitgang in fertiliteitsbehandelingen worden fertiliteitsproblemen ook meer en meer gemedicaliseerd. Patiënten verwachten een up to date kennis en een resem aan onderzoeken bij zwangerschapsmoeilijkheden. Als arts gaan we vaak mee in dit denkpatroon, want een luisterend oor bieden aan patiënten kan heel wat impact hebben, maar iets echt kunnen ‘doen’, biedt ons vaak nog wat meer houvast. Ook wanneer we koppels met fertiliteitsproblemen over de vloer krijgen, zijn de meeste artsen geneigd om zeer laagdrempelig een bloedonderzoek uit te voeren. Dit valt vaak ook binnen de verwachtingen van de patiënten zelf zo blijkt. Maar welke bloedonderzoeken zijn nu eigenlijk nuttig om uit te voeren? Waar zullen we iets uit leren, welke afwijkingen in het bloed kunnen de infertiliteit verklaren en veranderen deze afwijkingen iets aan het verdere beleid?

Ondanks onze toenemende kennis en kunde is het ook van belang om aandacht te hebben voor de psychosociale impact van zo’n proces. De continue onzekerheid tijdens intense onderzoeks- en behandeltrajecten zorgt bij veel koppels voor heel wat emotionele en relationele stress. Als huisarts kan je een belangrijke taak toebedeeld krijgen in zo’n verhaal. Je begeleidt je patiënt op medisch vlak door hen correcte informatie te verstrekken, advies te geven over nuttige aanpassingen in levensstijl en de eerste investigaties uit te voeren naar een verklaring voor de uitblijvende zwangerschap. Daarnaast ben je ook de vertrouwenspersoon die aandacht heeft voor de emotionele weerslag en de mogelijke invloed op een relatie wanneer er sprake is van fertiliteitsproblemen.

Ondanks de toenemende kennis blijven er nog heel wat vragen onbeantwoord. Hoe wordt de grote variatie in vruchtbaarheid tussen koppels verklaard? Heeft de huidige levensstijl een belangrijke invloed op de vruchtbaarheid en kan de vruchtbaarheid geoptimaliseerd worden? Willen patiënten dat hun lichaam van A tot Z uitgeplozen wordt om de oorzaak van het probleem te vinden? Hoe bekwaam vinden huisartsen zichzelf om met deze problematiek aan de slag te gaan? Deze thesis probeert meer inzicht te geven in deze vragen en waar mogelijk eerste antwoorden aan te reiken.

3. Methoden

Via de Evidence Linker in het EMD (Elektronisch Medisch Dossier) komen huisartsen terecht op Ebmpracticenet. Dit is een elektronisch platform waarop Belgische zorgverleners vlot evidence based informatie kunnen terugvinden en gebruiken. Aanvullend krijgt men ook toegang tot de internationale richtlijnen van de Finse artsenkring 'Duodecim'. Het doel van deze masterproef is om de huidige Duodecim richtlijnen aan te passen aan de Belgische zorgcontext.

Het adaptatieproces bestaat uit drie grote delen: een screeningsfase, een adaptatiefase en een implementatiefase. Deze fasen werden vastgelegd in een Excel tabel (zie bijlage 1).
Er werd gestart met het bestuderen van de huidige Duodecim richtlijn. Op basis van persoonlijke bedenkingen bij deze Duodecim richtlijn werden enkele relevante klinische vragen opgesteld. De antwoorden op deze vragen zouden de basis vormen voor het adapteren van de huidige richtlijn. Voor deze vragen werden per klinische vraag de PIPOH-elementen bepaald. Deze elementen worden hieronder weergegeven.

P: patient population
I: interventions of interest
P: professionals targeted by the guideline
O: outcome
H: healthcare setting

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: eerste 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 fertiliteit
H: eerste lijn

Aan de hand van deze PIPOH-elementen werden op systematische wijze verschillende databanken geraadpleegd op zoek naar bestaande richtlijnen en Belgische evidence based publicaties. In maart 2020 verliep onze zoektocht in de G-I-N en Trip Database, vervolgens werd er ook gezocht op guideline.gov, evidence.nhs.uk, KCE, HGR-CSS, om tot slot ook de Minerva databank na te kijken. Deze richtlijnen werden aan de hand van items 7, 9 en 23 uit het AGREE II-instrument, een instrument ter beoordeling van richtlijnen, gescreend. Item 7 evalueert de systematiek voor het verzamelen van wetenschappelijke informatie. Item 9 gaat na of zowel sterke als zwakke punten

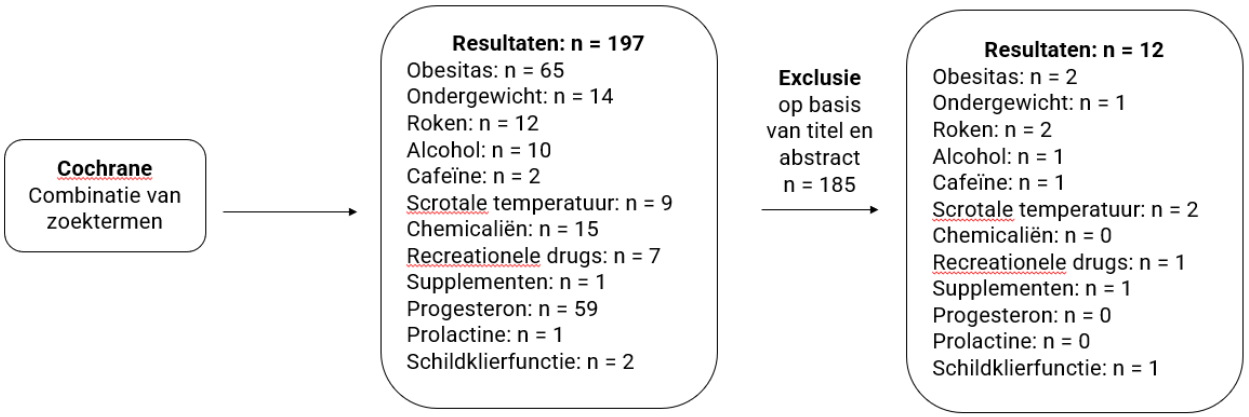
van het bewijs beschreven worden. Tenslotte bepaalt item 23 of conflicterende belangen vastgelegd en besproken worden. Daarnaast worden de gevonden richtlijnen ook gescreend op inhoud en toepasbaarheid op onze klinische vragen. Er werden enkel Nederlands- of Engelstalige richtlijnen of systematic reviews geselecteerd die gepubliceerd werden na 1 januari 2000.

De overgebleven richtlijnen werd nauwkeuriger doorgenomen en er werd nagekeken of de richtlijnen een antwoord op onze klinische vraag bevatten. Er werden enkel internationale richtlijnen met duidelijke bron- en evidentievermelding geselecteerd die relevante informatie bevatten voor onze klinische vragen. Op basis van bovenstaande argumenten werd besloten om enkel de richtlijn van NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ('NICE guideline - Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems') te gebruiken in ons verdere adaptatieproces. Deze richtlijn uit het Verenigd Koninkrijk werd door Sarah Schacht en mezelf onafhankelijk van elkaar beoordeeld aan de hand van het AGREE II-instrument om nadien door mondeling overleg tot een consensus te komen hierover. Er werd geconcludeerd dat deze richtlijn over het algemeen een uitgebreide, correcte en transparante richtlijn betreft.

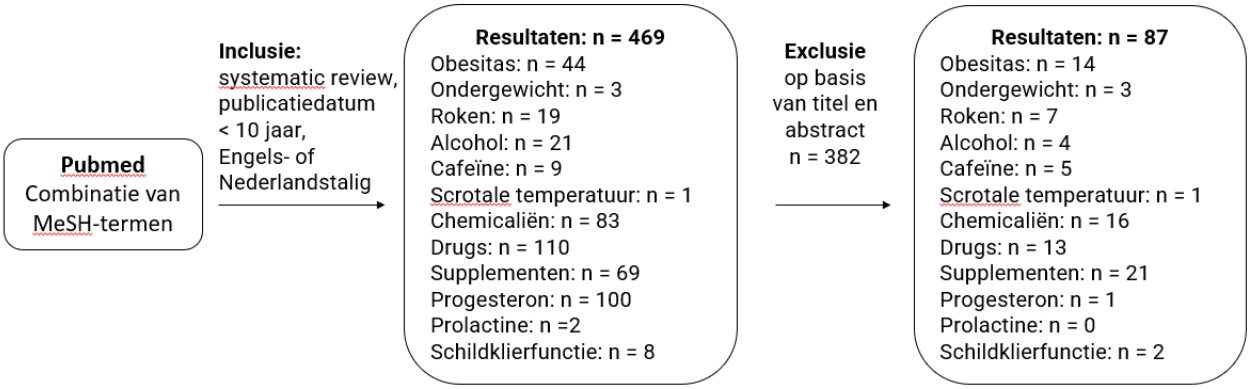
In een volgende stap werd gedetailleerder op zoek gegaan naar de antwoorden op de klinische vragen in de Duodecim richtlijn en de NICE richtlijn. De inhoud van deze aanbevelingen werden geïnventariseerd in een matrix (zie bijlage 1) en gewaardeerd op vlak van courantheid, samenhang en toepasbaarheid. De gebruikte bronnen voor het opstellen van de aanbevelingen in de betreffende richtlijn werden opgelijst en de consistentie tussen de geselecteerde evidentie en de interpretatie door de auteurs, alsook de consistentie tussen de samengevatte evidentie en de aanbevelingen, werd geëvalueerd. Bij het opstellen van deze extensieve literatuurlijst bleek er nood aan recenter, uitgebreider en concreter onderzoek naar beïnvloedende levensstijlfactoren en nuttige bloedonderzoeken bij koppels met fertiliteitsproblemen.

In de zomer van 2021 werden aan de hand van verschillende combinaties van MeSH-termen (Medical Subject Headings), gebaseerd op de bovenstaande PIPOH-elementen, de databanken Cochrane en Pubmed doorzocht. Voor de eerste klinische vraag, waarbij er beïnvloedende levensstijlfactoren op fertiliteit geëvalueerd worden, werden combinaties van 'lifestyle', 'obesity', 'underweight', 'BMI', 'smoking', 'alcohol', 'caffeine', 'scrotal temperature', 'underwear', 'chemicals', 'recreational drugs', 'marijuana', 'complementary therapy', 'pregnancy', 'fertility', 'live birth rate' en 'pregnancy rate' gebruikt. In Pubmed werden enkel Nederlands- of Engelstalige systematic reviews die de afgelopen 10 jaar gepubliceerd werden geïncludeerd. Alle artikels werden gescreend op basis van titel en abstract. De geïncludeerde artikels werden nagelezen en er werd een overzichtstabel opgesteld waarin de titel, auteur, type studie, mate van bewijs, patiëntenpopulatie, uitkomstmaat, resultaten en opmerkingen beschreven werden.

Bovenbeschreven proces werd ook herhaald voor de tweede klinische vraag waarin aandoeningen die een invloed hebben op de fertiliteit opgespoord worden aan de hand van een bloedonderzoek. Bij deze zoekstrategie in de Cochrane en Pubmed databank werd gebruik gemaakt van combinaties van de MeSH-termen 'progesterone', 'prolactin', 'thyroid function test', 'hypothyroidism', 'fertility', 'ovulation' en 'pregnancy rate'. Dezelfde inclusiecriteria werden gehanteerd en er werd een gelijkaardige overzichtstabel opgemaakt zoals bij de eerste klinische vraag.



Figuur - Flowchart literatuuronderzoek Cochrane databank



Figuur - Flowchart literatuuronderzoek Pubmed databank

Als laatste stap van de screeningsfase werd er een concreet voorstel uitgewerkt voor de adaptatie van de huidige Duodecim aanbevelingen. Dit gebeurde op basis van de NICE-guideline, Belgische EBM-informatie en de informatie uit de eigen zoekstrategie. Alle aanbevelingen en argumenten voor adoptie (behouden van de aanbeveling) of adaptatie (aanpassing van de aanbeveling) werden gedocumenteerd in de matrix. Daarna werden de aanbevelingen aan een nieuwe analyse onderworpen. Ze werden nogmaals vergeleken met de huidige Duodecim aanbevelingen en er werd nagedacht of de aanpassingen een belangrijke klinische invloed hebben en deze het beleid veranderen. Indien dit niet zo was, werd de Duodecim richtlijn behouden of slechts in geringe mate aangepast.

In de tweede fase, de adaptatiefase, werden de geadapteerde aanbevelingen en hun onderbouwing opgelijst en geëvalueerd (zie bijlage 1, stap 7). Er werd nagedacht over een correcte en duidelijke formulering. Daarnaast werd er op basis van de GRADE-methodologie (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) ook een voorstel tot graad van evidentie gedaan per aanbeveling. Deze methodologie zorgt ervoor om op een overzichtelijke

manier de kwaliteit van het onderliggende bewijs en de sterkte van de aanbeveling te beoordelen en beschrijven.

Tabel - Graad van evidentie bepalen aan de hand van GRADE-methodologie
De bewijskracht wordt weergegeven aan de hand van een lettercode (hoog = letter A, matig = letter B, laag en zeer laag = letter C). De sterkte van de aanbeveling wordt weergegeven aan de hand van een cijfer (sterk = 1, zwak of conditioneel = 2).

			Voordelen vs. nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies
Sterke aanbeveling	1A	Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs van observationele studies
	1B	Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterk bewijs vanuit observationele studies
	1C	Laag tot zeer 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 overtuigend bewijs van observationele studies
	2B	Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterk bewijs vanuit observationele studies
	2C	Laag tot zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen - evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies

In de laatste fase, de implementatiefase, werd een consensusprocedure opgezet en uitgevoerd. Deze procedure betreft het toetsen van de geadapteerde aanbevelingen bij een panel van experten. Ons expertpanel bestaat uit een endocrinoloog, twee gynaecologen, drie huisartsen en een patiënt. Elk van deze leden vervolledigde en ondertekende een belangenverklaring. Omwille van de Covid-19 pandemie en de uiteenliggende woonplaatsen van de panelleden werd beslist om deze toetsing te laten verlopen via online vragenlijsten. De klinische vragen en daarbij aansluitende geadapteerde aanbevelingen werden opgelijst in een Google Survey waarbij de panelleden anoniem konden aangeven in welke mate zij akkoord waren met een aanbeveling. Er werd ook telkens gevraagd om hun antwoord te motiveren. Bovendien kon men ook aangeven wanneer een aanbeveling buiten diens expertise viel. Nadat alle panelleden de eerste vragenlijst hadden ingevuld werd beslist om aanbevelingen waar enkel 'akkoord' of 'helemaal akkoord' op geantwoord werd te aanvaarden. De overgebleven aanbevelingen werden in een tweede vragenlijst gegoten en verduidelijkt waar mogelijk. Uit deze tweede vragenlijst bleek dat bij elke overige vraag de meerderheid van de panelleden 'akkoord' of 'helemaal akkoord' ging met onze aanbeveling. Helaas namen slechts 6 van de 7 experten deel aan de tweede vragenlijst.

4. Resultaten

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

4.1.1. Lichaamsgewicht

Huidige aanbeveling uit Duodecim Obesitas of ondergewicht vermindert, met name, de vrouwelijke fertiliteit. Tegelijkertijd neemt het risico op abortus toe.
Huidige aanbeveling uit NICE - Women who have a body mass index (BMI) of 30 or over should be informed that they are likely to take longer to conceive. - 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. - Women should be informed that participating in a group programme involving exercise and dietary advice leads to more pregnancies than weight loss advice alone. - Men who have a BMI of 30 or over should be informed that they are likely to have reduced fertility. - 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.
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling Overgewicht vermindert de mannelijke en vrouwelijke fertiliteit. Tegelijkertijd neemt het risico op miskraam toe. Ondergewicht vermindert de vrouwelijke fertiliteit. (GRADE 1B)

Toelichting

De aanbeveling uit de NICE richtlijn is gebaseerd op verschillende soorten studies, waaronder enkele cohort studies en randomized controlled trials. Deze bronartikels dateren echter vooral uit de jaren ‘80, ‘90 en de vroege jaren na 2000. De studies bevatten vaak een beperkte patiëntenpopulatie.

Over het algemeen werd vastgesteld dat de aanbevelingen consistent zijn met de beschikbare literatuur uit die tijd. Er is een duidelijk verband met een te hoog BMI (>25) en een verminderde vruchtbaarheid (7–9). Al is er één studie waarin met stelt dat het eigenlijk de waist-hip-ratio is die een impact heeft op de fertiliteit in plaats van de leeftijd of het BMI an sich (10). Men is het erover eens dat anovulatoire vrouwen met overgewicht gestimuleerd dienen te worden om gewicht te verliezen aangezien er een grote kans bestaat dat er dan opnieuw een spontane ovulatie optreedt (11,12). Daarnaast wordt ook gesteld dat vrouwen met een gezond gewicht (BMI 20 - 25) geen gewicht dienen te verliezen aangezien dit aanleiding kan geven tot secundaire amenorroe en dus infertiliteit (13). Een te hoog BMI heeft niet alleen een impact op de zwangerschapskansen, maar geeft ook aanleiding tot een hoger risico op miskraam (9,14). Bij vrouwen met PCOS, behandeld

met gonadotrofines, is het risico op miskraam 60% bij vrouwen met overgewicht (BMI 25 - 27,9) in vergelijking met 27% bij vrouwen zonder overgewicht (BMI 19-24,9)(9). Een andere onderzoeksgroep stelde een viervoudige risicoverhoging op miskraam vast bij obese vrouwen (BMI > 30) in vergelijking met vrouwen met een normaal BMI (20 - 24,9)(14).

Bovendien zijn het niet enkel de vrouwen waarbij een te hoog BMI een belangrijke invloed heeft op de fertiliteit, maar ook een te hoog BMI bij mannen zorgt voor een verminderd aantal normaal-beweeglijke spermatozoa (15) en een hogere DNA fragmentation index (DFI). Als de DFI > 30% bedraagt, neemt de fertiliteit af en het aantal miskramen toe (16) .

Ook een te laag BMI kan aanleiding geven tot vruchtbaarheidsproblemen. Vrouwen met een BMI < 19 krijgen vaak te kampen met menstruele dysfunctie en amenorroe waardoor hun fertiliteit daalt (17,18). Bovendien neemt het risico op small for gestational age (SGA) geboren kinderen toe, wat betekent dat het kindje te klein is in vergelijking met wat verwacht wordt op basis van de zwangerschapsduur (18).

Aangezien de gebruikte artikels nogal gedateerd zijn, werd er een nieuwe zoekstrategie uitgevoerd in de Cochrane en Pubmed databank.

Cochrane bevat één bruikbare systematic review, gepubliceerd door Tessy Boedt et al. in 2021. Zowel bij vrouwen als bij mannen lijkt de fertiliteit af te nemen bij een BMI > 25 of een BMI < 18,5. Obesitas (BMI > of = 30) geeft zowel bij mannen als bij vrouwen een negatieve invloed op de reproductieve functies en de algemene gezondheid. Bovendien heeft het ook een negatieve impact op de gezondheid van de nakomeling, treden er vaker complicaties op bij moeder en kind en zijn er minder succesvolle fertiliteitsbehandelingen bij koppels met obesitas (19).

De huidige, toenemende trend van bewust eten en een gezond gewicht is een hot topic in de Westerse landen. Desondanks stijgt de prevalentie van obesitas nog steeds. De huidige aandacht omtrent lichaamsgewicht wordt ook weerspiegeld in Pubmed aangezien er de afgelopen tien jaar veertien systematic reviews gepubliceerd werden over de invloed van gewicht op fertiliteit.

In verschillende studies stelt men vast dat calorische restrictie en fysieke activiteit een positieve invloed hebben op de fertiliteit en zwangerschapskansen (20–22). Bepaalde artikels bevestigen deze positieve invloed van dieet en fysieke activiteit op zwangerschapskansen, maar menen geen duidelijk effect te zien op het aantal levend geboren kinderen (23,24). Welk type, hoeveelheid, frequentie en duur van fysieke activiteit idealiter beoefend wordt om dit positieve effect te bekomen blijft onduidelijk, net als het effect van fysieke activiteit zonder gewichtsverlies (21). In de recente literatuur lijkt er nog geen duidelijke consensus te bestaan over het effect van overgewicht en vermagering op het miskraamrisico. Volgens Christina Boots et al. zullen obese vrouwen vaker te maken krijgen met een miskraam (25). Echter stelden twee studies vast dat net het gewichtsverlies bij overgewicht/obesitas meer miskramen met zich meebrengt (23,24). Terwijl Damian Best et al. geen effect op het miskraamrisico kon vaststellen bij vermagering (20). Daarenboven stelde een meta-analyse in 2018 op basis van AMH en FSH vast dat vrouwen met obesitas een verminderde ovariële reserve hebben (26).

Ook bij mannen lijkt er een belangrijke impact te zijn van overgewicht op de spermakwaliteit. De kwaliteit van sperma wordt vandaag de dag vooral bepaald aan de hand van vier kenmerken, namelijk het volume van sperma, het aantal spermatozoa, de morfologie en de motiliteit van de

spermatozoa. Aansluitend op de huidige aanbeveling uit de NICE guideline zijn er ook recentere studies die wijzen op een verminderde kwaliteit van deze spermaparameters bij mannen met overgewicht of obesitas (27,28). Anderen stellen dan weer vast dat niet elk aspect van de zaadkwaliteit te lijden heeft onder overgewicht, maar dat enkel het aantal spermatozoa (29,30) of het spermavolume, percentage motiliteit en viabiliteit verminderd is (30). Campbell et al. publiceerden in 2015 een systematic review waarin meer dan 100.000 mannen geïncludeerd werden. Uit deze studie blijkt dat obese mannen meer te kampen hebben met fertiliteitsproblemen. Echter stelde men vast dat de standaard spermaparameters normaal kunnen zijn, terwijl er meer sperma met een lagere mitochondriaal membraan potentiaal (MMP; een indicator voor spermamotiliteit), meer DNA-fragmentatie en een abnormale morfologie aanwezig was (31). De betekenis van deze indicatoren voor spermakwaliteit dienen nog verder onderzocht te worden. Deze recentere literatuur bevestigt de aanbeveling uit de NICE richtlijn.

Ook ondergewicht lijkt een belangrijke rol te spelen bij vruchtbaarheid. De huidige NICE richtlijn beschrijft enkel een invloed van ondergewicht op de vrouwelijke fertiliteit. Er zijn tot op vandaag slechts weinig studies te vinden over de invloed van ondergewicht op de mannelijke fertiliteit. Desondanks konden Sermondade et al. in 2012 bij een grote systematic review vaststellen dat ondergewicht een hoger risico op oligo- en azoöspermie met zich meebrengt (29). Verder onderzoek lijkt zeker geïndiceerd vooraleer er algemene conclusies gemaakt kunnen worden. Een Cochrane review stelt vast dat de zwangerschapskansen bij vruchtbare vrouwen met een stabiel gewicht hoger zijn, terwijl er geen evidentie is dat de zwangerschapskans stijgt bij een gewichtsdaling of -toename (32). Bij vrouwen met overgewicht of obesitas, die ook lijden aan PCOS of anovulatoire infertiliteit, lijkt fysieke activiteit en gewichtsverlies wel verbonden met het spontaan hernemen van de ovulatoire cycli. Dit gebeurt vermoedelijk op basis van de HPA-as (hypothalamus-hypofyse-bijnier as) (33).

Tijdens de eerste vragenronde van de consensusprocedure gaat het expertenpanel akkoord met de voorgestelde adaptatie van de aanbeveling. Men is vooral vertrouwd met de principes van enerzijds overgewicht, PCOS en verminderde vruchtbaarheid en anderzijds ondergewicht en het ontstaan van amenorroe en verminderde vruchtbaarheid. Men is zich bewust van het belang van een gezond gewicht op de vruchtbaarheidskansen en meerbepaald de gezondheid in het algemeen. Er lijkt zeker nog meer ruimte om deze mogelijke invloeden ook naar de patiënten toe uit te spreken. Echter kan dit advies patiënten ook veel druk bezorgen en kan er een grote teleurstelling ontstaan wanneer deze factor uitvoerig wordt aangepakt zonder enig effect op de fertiliteit, zo blijkt uit de ervaring van de patiënt.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel

Overgewicht vermindert de mannelijke en vrouwelijke fertiliteit. Tegelijkertijd neemt het risico op miskraam toe. Ondergewicht vermindert de vrouwelijke fertiliteit. (GRADE 1B)

4.1.2. Roken

Huidige aanbeveling uit Duodecim

Overmatig roken schaadt de werking van de ovaria en vermindert de kwaliteit van sperma.

Huidige aanbeveling uit NICE
- Women who smoke should be informed that this is likely to reduce their fertility. - Women who smoke should be offered referral to a smoking cessation programme to support their efforts in stopping smoking. - Men who smoke should be informed that there is an association between smoking and reduced semen quality (although the impact of this on male fertility is uncertain), and that stopping smoking will improve their general health.
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling
Roken vermindert de vrouwelijke fertiliteit en verhoogt de kans op miskraam. Roken vermindert de spermakwaliteit. (GRADE 1B)

Toelichting

Voor het opstellen van de aanbeveling uit NICE werd gebruik gemaakt van verschillende systematic reviews die gepubliceerd werden in de jaren ‘90. Deze artikels tonen aan dat er een, vermoedelijk dosis-gerelateerd, effect is van roken op de vrouwelijke fertiliteit (34–36). Verder is er ook evidentie voor een toegenomen risico op miskraam, vermoedelijk door een toegenomen risico op groeivertraging en placentaire complicaties (35,37). Daarnaast is er ook evidentie gevonden voor een verminderde vruchtbaarheid van de nakomelingen, een toegenomen risico op SGA geboren kinderen en doodgeboorte (38–40).

Over de invloed van roken op de spermakwaliteit lijkt meer onenigheid te bestaan. Verschillende studies stelden vast dat de spermadensiteit, het percentage viabiliteit, het percentage normale spermamorfologie en de motiliteit vermindert bij rokende mannen (41–44), maar er zijn ook twee prospectieve studies waarbij geen effect waargenomen werd (45,46).

De NICE richtlijn maakt gebruik van eerder oude studies en mist zo recentere wetenschappelijke inzichten. In de Cochrane Database werd er in 2021 een artikel gepubliceerd door Tessy Boedt et al. Dit is een systematic review op basis van zeven geïncludeerde randomized controlled trials. Ze stelden vast dat zowel actief als passief roken aanleiding geeft tot een verminderde fertiliteit, een verminderde kans op een gezond en levend geboren kind en een verminderde slaagkans bij fertiliteitsbehandelingen zoals IVF en ICSI (19).

Ook via Pubmed werd gezocht naar recente systematic reviews over dit onderwerp. In 2016 publiceerde Reecha et al. een meta-analyse waarin 5865 patiënten geïncludeerd werden. Men stelde vast dat roken geassocieerd is met een verminderd aantal spermatozoa en een verminderde motiliteit ervan. Dit effect lijkt dosisafhankelijk te zijn (47). Andere studies bevestigen dat roken naast een verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid (48), ook een verminderde spermakwaliteit met zich meebrengt (49). Er zijn momenteel verschillende hypothesen rond de etiologie van de verminderde spermakwaliteit. Frederika Asenius et al. stelden vast dat er bij rokende mannen een wijziging optreedt in het DNA-methylatiepatroon van de spermatozoa. De invloed hiervan op de effectieve zwangerschapskans is echter nog niet helemaal duidelijk (50). Bij rokende vaders stelde een andere onderzoeksgroep, op basis van een meta-analyse op basis van 81 studies, vast dat er een toegenomen risico lijkt te zijn op cardiale en orofaciale afwijkingen en op oncogene problemen, waaronder hersentumoren en acute lymfoblastische leukemie. Dit blijkt om een associatie met een

matige effectgrootte te gaan (51). In 2021 bevestigde een systematic review van Duko et al. dat nakomelingen van rokende moeders een grotere kans hebben om zelf ook tabak te gebruiken in de toekomst. Ook dit lijkt om een dosis-gerelateerd effect te gaan (52).

Ondanks de eerder gedateerde bronnen uit de NICE richtlijn lijken de voorgestelde adviezen aan te sluiten met recenter onderzoek. Deze literatuur bevestigt het grote nefaste risico van roken op de vruchtbaarheid, op de gezondheid van het ongeboren en geboren kind en op de spermakwaliteit van de vader. Over het effect van de veranderingen in spermakwaliteit op de zwangerschapskans blijft nog wat onduidelijkheid bestaan, al lijkt het veiliger te veronderstellen dat dit de zwangerschapskansen eerder zal hinderen.

Het voorstel tot adaptatie van de Duodecim richtlijn werd voorgelegd aan het expertpanel en werd na de eerste ronde aanvaard. De experten zijn het erover eens dat de nadelen van roken ver kunnen reiken en niet enkel gezondheidsrisico's voor de ouders maar ook voor het kind inhouden. Men is niet helemaal vertrouwd met het feit van verminderde vruchtbaarheid door roken, maar is over het algemeen wel op de hoogte van het hoger risico op miskraam, zwangerschapscomplicaties en foetale ontwikkelingsproblemen.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel
Roken vermindert de vrouwelijke fertiliteit en verhoogt de kans op miskraam. Roken vermindert de spermakwaliteit. (GRADE 1B)

4.1.3. Alcohol

Huidige aanbeveling uit Duodecim
Dagelijks overmatig alcoholgebruik kan de productie van sperma verstoren en kan ook de vrouwelijke fertiliteit verminderen.
Huidige aanbeveling uit NICE
- Women who are trying to become pregnant should be informed that drinking no more than 1 or 2 units of alcohol once or twice per week and avoiding episodes of intoxication reduces the risk of harming a developing fetus. - Men should be informed that alcohol consumption within the Department of Health's recommendations of 3 to 4 units per day for men is unlikely to affect their semen quality. - Men should be informed that excessive alcohol intake is detrimental to semen quality.
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling
Alcoholgebruik vermindert de vrouwelijke fertiliteit en verhoogt de kans op miskraam. Overmatig alcoholgebruik vermindert de spermakwaliteit. (GRADE 1B)

Toelichting

De huidige aanbevelingen in de NICE richtlijn zijn rechtlijnig over alcoholgebruik en de invloed op de vrouwelijke fertiliteit. Desondanks lijkt de literatuur waarop deze aanbeveling gebaseerd is, eerder inconsistente evidentie te bevatten (53,54). Bepaalde studies konden geen negatief effect van alcohol vaststellen op de zwangerschapskansen (55–58), terwijl anderen dit dan weer wel konden

vaststellen (59) of men zelfs een hogere zwangerschapskans merkte bij wijndrinkers (tot maximaal 7 eenheden/week) (60). Aangezien overmatig alcoholgebruik wel een duidelijke invloed heeft op de foetus (61), raadt men veiligheidshalve aan om als zwangere vrouw of als vrouw met een zwangerschapswens alcoholconsumpties te beperken tot 1 tot 2 consumpties/dag op 1 tot 2 dagen per week en episodes van alcoholintoxicaties te vermijden (54).

Ook bij de invloed van alcoholgebruik op de mannelijke fertiliteit heerst nog onduidelijkheid. Overvloedig alcoholgebruik berokkent schade aan de spermakwaliteit. Dit effect is echter reversibel en men kon geen evidentie vinden voor causaliteit tussen matig alcoholgebruik en slechte spermakwaliteit (62–64). Bijgevolg volgt men in deze NICE aanbeveling de algemene gezondheidsadviezen van de Department of Health (UK) om alcoholische consumpties bij mannen te beperken tot 3 à 4 per dag (65).

Ondanks de inconsistente evidentie lijkt het absoluut te verdedigen om alcoholgebruik te ontraden aan koppels met een zwangerschapswens. Niet alleen is er naast het mogelijke effect op de fertiliteit, een duidelijk effect op de algemene gezondheid bekend. Er is daarnaast een duidelijk negatieve invloed van overmatig alcoholgebruik op de foetale ontwikkeling en er zijn geen uitdrukkelijke voordelen beschreven van alcoholgebruik.

Gezien de gedateerde studies waarop de aanbevelingen van de NICE richtlijn gebaseerd zijn, werd er een nieuwe zoekstrategie uitgevoerd.

Een zoektocht in de Cochrane Database bracht ons opnieuw bij de studie van Tessy Boedt et al. uit 2021. Zij stelden vast dat zowel de vrouwelijke als de mannelijke fertiliteit lijkt te dalen bij gebruik van 2 of meer alcoholische consumpties per dag. Daarnaast constateerde men ook een lagere slaagkans bij fertiliteitsbehandelingen. De precieze hoeveelheid alcohol die schadelijk zou zijn voor de fertiliteit en foetale ontwikkeling is nog niet eenduidig. Nochtans zijn de schadelijke effecten op de foetus onvolledig gekend, maar potentieel vergaand en permanent, waardoor men alcoholgebruik zowel preconceptioneel als tijdens de zwangerschap afraadt (19).

Ook in Pubmed vonden we aanvullend enkele systematic reviews over dit topic. In een studie uit 2017 toont men aan dat er een associatie lijkt te zijn tussen hoge alcoholinname en slechte spermakwaliteit, waardoor de zwangerschapskansen lager zijn bij mannen die veel alcohol gebruiken (66). Daarnaast zijn er ook twee systematic reviews waarin men een inverse, en zelfs lineaire (67), associatie kon vaststellen tussen alcoholinname en fecundabiliteit (= kans op een levendgeboren kind) (48,67). Daarnaast stelde Oostingh et al. op basis van zeven cohortstudies vast dat alcoholgebruik mogelijks aanleiding geeft tot een hoger miskraamrisico tijdens het eerste trimester. De huidige literatuur is echter nog inconsistent hierover (48).

Een toetsing van het expertenpanel aan onze geadapteerde aanbeveling leerde ons opnieuw dat er weinig discussie bestaat over de potentieel nefaste effecten van alcoholgebruik op foetale ontwikkeling en op de algemene gezondheid. Echter is het effect van alcoholgebruik op zwangerschapskansen minder bekend bij de experts. Ondanks de twijfel over dit effect en de inconsistente evidentie op heden, overheersen de negatieve effecten op foetus en algemene gezondheid en zijn zowel literatuur als experten het erover eens dat de aanbeveling correct is. Initieel werd eraan gedacht om de evidentie rond het verhoogd miskraamrisico ook toe te voegen aan de aanbeveling omwille van de grote impact van dergelijk event. Bij nader inzien is dit gegeven gebaseerd op één recente systematic review en wordt dit niet besproken in de huidige NICE

richtlijn. Het kan wat voorbarig zijn om de aanbeveling hierdoor reeds te wijzigen, desondanks was het expertenpanel wel akkoord met de aanbeveling. Bij mannen speelt vooral overmatig alcoholgebruik een rol, terwijl er bij vrouwen ook effecten worden vastgesteld bij lage hoeveelheden alcohol en het risico bij vrouwen veel groter is omwille van het dragen van de foetus. Daarom werd beslist om de huidige Duodecim aanbeveling wat te herformuleren.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel
Alcoholgebruik vermindert de vrouwelijke fertiliteit en verhoogt mogelijks de kans op miskraam. Overmatig alcoholgebruik vermindert de spermakwaliteit. (GRADE 1B)

4.1.4. Cafeïne

Huidige aanbeveling uit Duodecim
Geen
Huidige aanbeveling uit NICE
People who are concerned about their fertility should be informed that there is no consistent evidence of an association between consumption of caffeinated beverages (tea, coffee and colas) and fertility problems.
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling
Er is geen duidelijk verband tussen cafeïnegebruik en fertiliteitsproblemen. Er is mogelijks wel een verhoogd risico op miskraam bij > 2 koppen koffie per dag. (GRADE 2C)

Toelichting

Cafeïne vinden we niet alleen in koffie, maar ook thee, cola en chocolade bevatten cafeïne. De huidige aanbeveling uit de NICE guideline is gebaseerd op enkele observationele studies uit de jaren ‘80 en ‘90. De resultaten van deze studies voorzien ons van inconsistente evidentie omtrent cafeïnegebruik en vrouwelijke fertiliteit (59,68,69). Er is ook geen duidelijke evidentie voor een negatief effect van cafeïne gebruik op de spermakwaliteit (70). Door de inconsistente bevindingen en de gedateerde artikels die gebruikt werden om de NICE richtlijn op te stellen, werd besloten om een nieuwe zoekstrategie uit te voeren.

De Cochrane databank en Pubmed databank bevatten respectievelijk twee en vier relevante reviews omtrent dit topic. Verschillende onderzoeksgroepen stelden vast dat er inderdaad geen duidelijke associatie is tussen cafeïnegebruik en fertiliteit, zowel bij mannen als bij vrouwen (19,71,72). Toch stelde een andere groep in 2017 vast dat er wel een negatief effect zou kunnen zijn van cafeïne op fertiliteit (66). Daarnaast werd er ook onvoldoende evidentie gevonden om een effect te zien van cafeïne op geboortegewicht, vroeggeboorte of SGA geboren kinderen (73). Echter stelde men wel een verhoogd miskraamrisico vast bij gebruik van > 300 mg cafeïne/dag waardoor wordt aanbevolen om cafeïnegebruik te beperken tot maximaal 2 koppen koffie/dag (19), zoals de aanbeveling vanuit EFSA (European Food Safety Authority) en WHO (World Health Organization). Deze bevindingen werden ook vastgesteld in de meta-analyse van Lyngso et al. Het risico op miskraam lijkt om een dosisgerelateerd effect te gaan (71). Ook het effect van cafeïne op de

spermakwaliteit blijft onduidelijk. Eén systematic review gaf aan dat cafeïne uit cola of cafeïne-bevattende frisdranken wel een negatieve invloed zou hebben op het sperma volume, aantal spermatozoa en de concentratie (74).

Net zoals in de bovenbeschreven literatuur was er ook een duidelijke nieuwsgierigheid bij deze aanbeveling vanuit het expertenpanel. De meningen over cafeïnegebruik en fertiliteit zijn verdeeld. Zo geeft het merendeel van de experten aan niet vertrouwd te zijn met een negatieve invloed van koffie op fertiliteitskansen en is men bovendien niet op de hoogte van een verhoogd miskraamrisico bij cafeïnegebruik. Bij de eerste ronde van de consensusprocedure geven slechts 42,9% van de panelleden aan dat ze 'akkoord' of 'helemaal akkoord' zijn met de aanbeveling. Een even groot percentage geeft aan niet of 'helemaal niet akkoord' te zijn. Het overige percentage vindt deze aanbeveling 'buiten zijn/haar expertiseveld' liggen. Na het geven van meer duiding omtrent deze informatie en de nauwkeurige formulering van aanbevelingen, zoals bijvoorbeeld gebruik van het woord 'mogelijks', kwam het expertenpanel alsnog tot een consensus en werd ook deze aanbeveling aanvaard.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel
Er is geen duidelijk verband tussen cafeïnegebruik en fertiliteitsproblemen. Er is mogelijks wel een verhoogd risico op miskraam bij > 2 koppen koffie per dag. (GRADE 2C)

4.1.5. Scrotale temperatuur

Huidige aanbeveling uit Duodecim
Geen
Huidige aanbeveling uit NICE
Men should be informed that there is an association between elevated scrotal temperature and reduced semen quality, but that it is uncertain whether wearing loose-fitting underwear improves fertility.
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling
Mannen moeten geïnformeerd worden over een associatie tussen verhoogde scrotale temperatuur en verminderde spermakwaliteit. Het is echter onduidelijk of loszittend ondergoed de fertiliteit verbetert. (GRADE 2C)

Toelichting

De huidige aanbeveling uit de NICE guideline is gebaseerd op enkele systematic reviews en randomized controlled trials (weliswaar steeds met een beperkte patiëntenpopulatie). De evidentie hieromtrent is niet eenduidig. De scrotale of testiculaire temperatuur hangt af van verschillende factoren, vb. kledij, sedentair leven, saunagebruik, cryptorchidie… Bij verhoogde scrotale of testiculaire temperatuur stelde men een verminderde spermakwaliteit vast (75–78). Of het type ondergoed een rol speelt bij de scrotale temperatuur blijft onduidelijk. In één studie uit the Lancet kon men aantonen dat strak ondergoed de spermakwaliteit verminderde (79), terwijl men in een

andere studie geen enkel verschil kon vaststellen in scrotale temperatuur bij loszittend of spannend ondergoed (80).

Gezien de inconclusieve bevindingen werd er een nieuwe zoekstrategie uitgevoerd. Ook bij deze zoektocht werden er slechts een beperkt aantal resultaten gevonden, dewelke dan ook inconclusief leken. Jung et al. stelde in 2005 vast dat er een lagere scrotale temperatuur gemeten werd bij loszittend ondergoed of geen ondergoed, bij rondwandelen in vergelijking met zitten en ter hoogte van de rechter scrotale zijde in vergelijking met de linker zijde (81). Dit kon echter niet weerhouden worden in de studie van Munkelwitz et al. Deze onderzoeksgroep vond geen evidentie voor een lagere scrotale temperatuur bij loszittend ondergoed in vergelijking met spannend ondergoed. Er bleek ook geen invloed op fertiliteit te zijn afhankelijk van welk type ondergoed gedragen wordt (80). Bovendien leek verkoeling ook niet te helpen om de mannelijke fertiliteit te bevorderen (82). Op basis van de bovenstaande literatuur lijkt het dus niet aangeraden om patiënten met fertiliteitsproblemen loszittend ondergoed te adviseren.

Vanuit het expertenpanel was 85,7% 'akkoord' met de aanbeveling. Het overige percentage was 'helemaal akkoord' met deze aanbeveling. Het werd duidelijk dat dit geen algemeen advies is dat gegeven wordt aan de patiënten. Enkele panelleden twijfelen aan de invloed van loszittend ondergoed op de spermakwaliteit, terwijl langdurige warmteblootstelling of saunagebruik wel een gekende risicofactor lijkt voor een verminderde spermakwaliteit. De panelleden geven aan dit een moeilijke vraag te vinden, maar gaan finaal wel akkoord met het voorstel voor de aanbeveling.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel
Mannen moeten geïnformeerd worden over een associatie tussen verhoogde scrotale temperatuur en verminderde spermakwaliteit. Het is echter onduidelijk of loszittend ondergoed de fertiliteit verbetert. (GRADE 2C)

4.1.6. Omgevingsfactoren

Huidige aanbeveling uit Duodecim
Abnormale spermaproductie: geneesmiddelen (testosteron, cytotoxische geneesmiddelen, sommige antihypertensiva (CCB) en langwerkende sulfageneesmiddelen; anabole steroïden; obesitas; infectie, trauma, chirurgie, problemen met indaling van de testes.
Huidige aanbeveling uit NICE
Some occupations involve exposure to hazards that can reduce male or female fertility and therefore a specific enquiry about occupation should be made to people who are concerned about their fertility and appropriate advice should be offered.
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling
Sommige omgevingsfactoren (zoals bv. röntgenstralen, warmte, pesticiden en metalen) kunnen een negatieve invloed hebben op de fertiliteit. (GRADE 2B)

Toelichting

Werkomgeving, meer bepaald het contact met chemische en fysische agentia, heeft een belangrijke invloed op onze gezondheid, zowel de reproductieve als de algemene gezondheid. De opsomming van > 104 000 gekende agentia zou ons te ver leiden. Bovendien zijn er over > 95% van deze stoffen nog geen gegevens beschikbaar (83). In de NICE richtlijn is er een lijst weergegeven met stoffen die een invloed kunnen hebben op de menselijke vruchtbaarheid. Vooral het effect van warmte (78), röntgenstralen (84), metalen (85–91) en pesticiden (92) is goed in kaart gebracht. Voor de overige agentia zijn nog verdere onderzoeken nodig om tot een besluit te komen.

Een nieuwe zoekstrategie in Cochrane leverde geen nieuwe resultaten op. In Pubmed daarentegen vonden we 85 systematic reviews van de afgelopen 10 jaar in het Engels of Nederlands. Daarvan bleken 16 artikels relevant voor onze klinische vraag. Het afgelopen decennium verschenen enkele interessante artikels waarin men het effect van luchtvervuiling op de fertiliteit onderzocht. Verschillende studies weerhouden een negatieve impact van luchtvervuiling op de algemene gezondheid (93), alsook op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen (93–97). Vrouwen die wonen in gebieden waar veel luchtpollutie is, lijken meer miskramen en een lagere zwangerschapskans te hebben, waarbij ook minder levend geboren kinderen ter wereld komen (94,95,97). Daarentegen zou er geen verminderde kwaliteit van embryo's worden vastgesteld (97). Eén studie stelde vast dat luchtvervuiling ook op mannen een effect heeft. Daar is de lagere spermakwaliteit getuige van (96). Deze studies zijn echter meestal retrospectief en observationeel wat betekent dat de bewijskracht van de gevonden associatie eerder zwak is.

Ook chemische stoffen zijn een belangrijk deel van hedendaagse onderzoek in de wereld van de fertiliteit. Enkele studies geven aan dat er een negatieve impact te verwachten valt van ftalaten op de inplanting van een embryo (98), op de time to pregnancy (TTP)(99) en op de spermakwaliteit (100). Deze stoffen vinden we terug in onder andere verpakkingen, speelgoed, nagellak, shampoo, plakband, medisch materiaal en vinyl vloeren (101). Ook parabenen en bisfenolen worden gezien als hormoonverstorende stoffen en zouden dus een negatieve invloed uitoefenen op de vruchtbaarheidskansen (98,99). Parabenen zijn onder andere te vinden in cosmetica en huidverzorgingsproducten, schoonmaakmiddelen, levensmiddelen en geneesmiddelen (101). Bisfenolen zijn te vinden in bouwmaterialen, elektronica, plastic flessen, speelgoed, verpakkingen en blikjes (101).

Vrouwen die werkzaam zijn in de gezondheidssector en blootgesteld worden aan anesthetische gassen zouden een hoger risico lopen om een kind te krijgen met een congenitaal defect (102). Blootstelling aan steriliserende stoffen, antitumorale middelen en ioniserende stralen zou gepaard gaan met een hoger risico op miskraam, al is de evidentie hiervoor eerder beperkt (102).

Nonylfenol (103), te vinden in rivieren en de aardbodem (104), fungiciden zoals vinclozoline (105) en solventia (106) zouden de mannelijke vruchtbaarheid verminderen. Ook blootstelling aan lood en pesticiden lijkt gepaard te gaan met een langere TTP (107). Daarnaast zouden ook mensen werkzaam in de gas- en olieverwerkingsbedrijven risico lopen om een verminderde fertiliteit te hebben (108).

Ondanks er nog heel veel stoffen niet of onvoldoende onderzocht zijn, lijkt voorzichtigheid in contact met specifieke omgevingsfactoren een terechte bekommernis bij zorgverleners en koppels met een zwangerschapswens. Er werd gekozen om vooral de meest gekende risicofactoren op te nemen in de aanbeveling, zoals in de NICE richtlijn, en de stoffen waar nog volop onderzoek naar gebeurt te vermelden in deze toelichting aangezien de huidige studies vaak een lage graad van evidentie hebben. Bovendien werd het onderwerp van omgevingsfactoren zoals chemicaliën, maar ook medicatie, drugs en vitaminesupplementen opgedeeld in verschillende aanbevelingen zoals in de NICE richtlijn gebeurt. Dit om de nieuwe aanbeveling in Duodecim overzichtelijker te maken. Er werd tijdens de eerste vragenronde van de consensusprocedure een unaniem akkoord bereikt tot aanvaarding van deze aanbeveling omtrent omgevingsfactoren. De antwoorden van de experten omvatten 'akkoord' (28,6%) en 'helemaal akkoord' (71,4%). Er werden geen bijzondere opmerkingen gemeld.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel
Sommige omgevingsfactoren (zoals bv. röntgenstralen, warmte, pesticiden en metalen) kunnen een negatieve invloed hebben op de fertiliteit. (GRADE 2B)

4.1.7. Medicatie en drugs

Huidige aanbeveling uit Duodecim
Abnormale spermaproductie: geneesmiddelen (testosteron, cytotoxische geneesmiddelen, sommige antihypertensiva (CCB) en langwerkende sulfageneesmiddelen; anabole steroïden; obesitas; infectie, trauma, chirurgie, problemen met indaling van de testes.
Huidige aanbeveling uit NICE
A number of prescription, over-the-counter and recreational drugs interfere with male and female fertility, and therefore a specific enquiry about these should be made to people who are concerned about their fertility and appropriate advice should be offered.
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling
Sommige medicatie (GRADE 2B) en recreationele drugs (GRADE 1B) kunnen een negatieve invloed hebben op de vrouwelijke en mannelijke fertiliteit.

Toelichting

Verschillende geneesmiddelen, op doktersvoorschrift of vrij verkrijgbaar in de apotheek, en recreatieve drugs zoals marihuana en cocaïne blijken een effect te hebben op de mannelijke en vrouwelijke fertiliteit. In de NICE richtlijn vinden we een opsomming terug van de effecten van specifieke medicatie. Het zou te ver leiden om dit op te nemen in de aanbeveling zelf, maar het is wel interessant om als zorgverlener een overzicht te krijgen van de precieze effecten van deze medicatie. Deze lijst (zie tabel 1) is niet exhaustief en er wordt nog steeds verder onderzoek verricht naar de interactie tussen geneesmiddelen, drugs en fertiliteit.

Over het algemeen stelt men in de NICE richtlijn vast dat recreatieve drugs de vruchtbaarheid niet ten goede komen. Er werden echter geen studies gevonden die het effect op de zwangerschapskansen evalueren.

Aangezien in de Duodecim richtlijn ook enkele andere geneesmiddelen werden aangehaald, zoals bijvoorbeeld CCB (calciumkanaalblokkers) en er niks werd gezegd over recreationele drugs, werd besloten om te zoeken naar recentere literatuur in de Cochrane en Pubmed databank. De medicatie die wordt besproken in deze recente studies wordt cursief toegevoegd aan de tabel.

Er werd één recente Cochrane review gepubliceerd waarin 1228 vrouwen tussen de 18 en 40 jaar bestudeerd werden. Men stelde vast dat blootstelling aan marihuana in het afgelopen jaar aanleiding gaf tot een langere TTP (109).

Artikels op Pubmed bespreken verschillende soorten geneesmiddelen. Vooral de DMARD's (disease modifying anti-rheumatic drugs) zijn een veelbesproken onderwerp. Cyclofosfamide, sulfasalazine, aminoglycosiden en fluoroquinolones zouden bij mannen tot een slechtere spermakwaliteit en verminderde fertiliteit leiden (110–114). Terwijl anti-TNF-alfa agentia de spermakwaliteit zouden verbeteren (110,112). Het effect van methotrexaat op de mannelijke infertiliteit blijft dubieus, net zoals voor colchicine en sirolimus (110–112).

In 2017 werd er een systematic review van Semet et al. gepubliceerd waarin men verschillende soorten geneesmiddelen onderzocht naar invloed op de fertiliteit en waarbij de werkingsmechanismen gesuggereerd worden. Voor testosterone, sulfasalazine, anabole steroïden, cyproteronacetaat, opioïden, tramadol en GnRH-analogen stelde men een negatief effect op de fertiliteit vast met een goede tot zeer goede graad van evidentie (113).

De zoektocht naar informatie omtrent recreationele drugs en fertiliteit leek een moeilijkere opdracht. Enkele studies lijken een negatief effect op de mannelijke fertiliteit vast te stellen, zowel op vlak van spermakwaliteit als op vlak van hormoonhuishouding (115–117). Over gebruik van cannabis bij vrouwen is weinig te lezen. Volgens Roncero et al. zou er een associatie zijn tussen prenatale blootstelling aan cannabis en het ontwikkelen van ADHD en affectieve symptomen (118). Er lijken nog geen duidelijke conclusies te trekken en er is dan ook nood aan verder onderzoek hiernaar.

Bij toetsing van onze aanbeveling bij het expertenpanel wijzen de neuzen duidelijk in dezelfde richting. Men is volledig akkoord dat dit een invloed kan spelen bij de vruchtbaarheid en dat dit onderwerp ook meer aandacht verdient op een preconceptioneel consult.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel

Sommige medicatie (GRADE 2B) en recreationele drugs (GRADE 1B) kunnen een negatieve invloed hebben op de vrouwelijke en mannelijke fertiliteit.

Tabel - Geneesmiddelen en hun effect op de fertiliteit
Cursief: toegevoegde geneesmiddelen vanuit recente literatuur

Geneesmiddel	**Effect**	**Level van evidentie**
NSAID	Inhibitie ovulatie (119,120)	Level 1b
Colchicine	*Dubieus effect op spermakwaliteit (110)*	
Immunosuppressiva	Mogelijks negatief effect op conceptie (121)	Level 3
Sirolimus	*Dubieus effect op spermakwaliteit (110)*	
DMARDS	Mogelijks negatief effect op conceptie (121)	Level 3
Sulfasalazine	Negatief effect op spermakwaliteit → oligospermie (reversibel na 3 maanden stop)(122)	Level 3
	Negatief effect op spermakwaliteit (110–113)	*Good*
Methotrexaat	Onduidelijk effect (123)	Level 3
	Dubieus effect op spermakwaliteit (110–112)	
Cyclofosfamide	*Negatief effect op spermakwaliteit (110,111)*	
TNF-alfa-remmers	*Verbetering van de spermakwaliteit (110,111)*	
Cytotoxische medicatie (chemotherapie)	Inductie van ovarieel falen (124,125)	Level 2b
	Azoöspermie (meestal permanent)(126)	Level 3
Bèta-blokkers	Impotentie (127)	Level 3
Antidepressiva	Verhoogd risico op anovulatoire infertiliteit (128)	Level 2b
Benzodiazepines	Verhoogd risico op anovulatoire infertiliteit (128)	Level 2b
Psychotropica	Impotentie (127)	Level 3
Opiaten	*Inhibitie testosteron (113)*	*Very low*
Morfine	*Erectiele dysfunctie, libidoverlies (113)*	*Good*
Tramadol	*Vertraagde ejaculatie, libidoverlies (113)*	*Good*
Astmamedicatie	Verhoogd risico op anovulatoire infertiliteit (128)	Level 2b

Cimetidine	Negatief effect op spermakwaliteit → oligospermie (reversibel na 3 maanden stop)(129)	Level 3
Antibiotica (langdurig gebruik, bepaalde soorten) *Aminoglycosiden* *Fluoroquinolones*	Negatief effect op spermakwaliteit → oligospermie (reversibel na 3 maanden stop) (130) *Negatief effect op spermakwaliteit (114)* *Negatief effect op spermakwaliteit (114)*	Level 3
Androgenen *Testosteron*	Negatief effect op spermakwaliteit → oligospermie (reversibel na 3 maanden stop)(130) *Azoöspermie (113)*	Level 3 *Very good*
Cyproteronacetaat	*Verminderde spermakwaliteit (reversibel), erectiele dysfunctie, libidoverlies (113)*	*Good*
GnRH-analogen	*Erectiele dysfunctie, libidoverlies (113)*	*Good*
Anabole steroïden	Negatief effect op sperma (131,132) *Inhibitie spermatogenese (113)* *Crypto- of azoöspermie met testiculaire atrofie (113)*	Level 2b-3 *Very good* *Good*
Marihuana	Negatief effect op ovulatoire en tubale functie (133) *Langere TTP (109)*	Level 2b-3
Cocaïne	Negatief effect op ovulatoire en tubale functie (133) Negatief effect op sperma (134) *Negatief effect op spermakwaliteit, erectiele dysfunctie, libidoverlies (113)*	Level 2b-3 Level 2b-3 *Relatively good*

Legende

Het level van evidentie wordt per geneesmiddel weergegeven in de tabel. Informatie uit de NICE richtlijn wordt in het standaard lettertype weergegeven. Cursief gedrukte levels van evidentie zijn afkomstig uit recente literatuur.

De NICE richtlijn baseert zich op volgende indeling:

Level	**Evidence**
1a	Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials
1b	At least one randomised controlled trial
2a	At least one well-designed controlled study without randomisation

2b	At least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies or case studies
4	Expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

De overige levels van evidentie worden bepaald aan de hand van verschillende scoresystemen. De medicatie uit het artikel van Mouyis et al. (111) wordt ook gebaseerd op het GRADE-scoresysteem. Semet et al. (113) gebruikte een scoresysteem op basis van onder andere Centre Cochrane Français waarbij volgende indeling wordt toegepast:

Level	**Evidence**
Very good	Meta-analyses and randomized controlled trials with a high statistical power
Good	Randomized controlled trials with a low statistical power, prospective comparative studies and cohort studies
Low	Case–control studies and retrospective studies
Very low	Case series and studies in animals

4.1.8. Voedingssupplementen

Huidige aanbeveling uit Duodecim

Geen

Huidige aanbeveling uit NICE

People who are concerned about their fertility should be informed that the effectiveness of complementary therapies for fertility problems has not been properly evaluated and that further research is needed before such interventions can be recommended.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling

Er is geen duidelijke evidentie om voedingssupplementen aan te bevelen om de fertiliteit te verbeteren. Foliumzuur is wel geïndiceerd ter preventie van neurale buisdefecten en heeft mogelijks een positief effect op de zwangerschapskans. (GRADE 1B)

Toelichting

In de toelichting van de NICE richtlijn kunnen we lezen dat de literatuur omtrent supplementen zeer beperkt is en bovendien van slechte kwaliteit. Er is echter één randomized controlled trial (RCT) is die een positief effect lijkt vast te stellen van selenium op de fertiliteit (135). Dit nemen ze echter niet mee in hun aanbeveling aangezien dit om slechts één RCT gaat. Aangezien de beperkte literatuur die voor deze aanbeveling gebruikt werd, werd een nieuwe zoekstrategie uitgevoerd in Cochrane en Pubmed.

In de Cochrane databank vonden we één artikel waarin een mogelijks positief effect op de vrouwelijke fertiliteit werd vastgesteld van een veelgebruikt vitaminesupplement, dewelke monnikspeper, groene thee extracten, L-arginine, vitaminen zoals foliumzuur en mineralen bevat.

Deze studie werd echter slechts uitgevoerd bij 30 patiënten waardoor de evidentie van het effect laag is (136).

Ook de andere 21 studies, die we vonden in Pubmed, botsen allemaal op dezelfde problemen. De studies zijn zeer heterogeen opgebouwd, waardoor er vaak geen meta-analyse mogelijk is. Bovendien is de evidentie van alle vastgestelde effecten laag tot zeer laag. Sommige studies konden ook geen effect aantonen of konden geen consistente conclusie maken uit hun onderzoek (137,138). Naast het feit dat de gevonden studies inconclusief zijn, bestaan uit kleine studiepopulaties of zeer heterogene data bevatten waardoor de evidentie van de gevonden effecten zeer laag is, bevatten de meeste vitaminesupplementen ook andere stoffen waar veel minder of geen evidentie voor is, waardoor voorzichtigheid dus zeker geboden lijkt.

Enkele studies bemerkten een mogelijks positief effect op de vrouwelijke fertiliteit van (Chinese) kruidenmengelingen (137,139,140), antioxidanten (141) en vitamine D bij vrouwen zonder PCOS (142,143). Ook foliumzuur, zink, selenium, co-enzyme Q10, carnitines, omega-3-vetzuren, vitamine E, vitamine C en antioxidanten worden in verschillende studies aangehaald als inductoren van een goede spermakwaliteit (144–151). Er wordt echter vaak geen rekening gehouden met de bepaling van toxische dosissen zoals bij selenium, waarbij er een negatief effect op groei en ontwikkeling werd vastgesteld bij gebruik van te hoge dosissen (152).

In stap 4.6 van het adaptatieproces werd gezocht naar Belgische praktijkadviezen en richtlijnen die toegepast konden worden op de klinische vragen. Hierbij werd het artikel ‘Voeding en vruchtbaarheid’ van Tessy Boedt en andere medewerkers van UZ Leuven gevonden. Dit artikel werd in 2020 gepubliceerd in het Tijdschrift voor Voeding en Diëtetiek en formuleerde een nieuw inzicht omtrent foliumzuur op basis van twee systematic reviews. Op heden wordt er dagelijks 400 microgram foliumzuur geadviseerd preconceptioneel en tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap ter preventie van neurale buisdefecten. Daarnaast stellen Chiu et al. in hun systematic review vast dat drie grote cohort studies betere zwangerschapskansen en een kortere TTP ontdekten bij vrouwen die foliumzuur innamen (153). Gaskins et al. bevestigen dit effect, maar stellen dat er mogelijks een hogere dosis foliumzuur nodig is om dit effect te bereiken (154). Verder onderzoek lijkt zeker essentieel, maar het lijkt toch om een belangrijk inzicht te gaan.

Via de consensusprocedure werd duidelijk dat het expertenpanel over het algemeen akkoord gaat met de aanbeveling, ondanks de uiteenlopende bemerkingen over het effect van foliumzuur op de zwangerschapskans. De meeste artsen zijn niet vertrouwd met dit effect, anderen geven dan weer aan dat dit een hoge number needed to treat (NNT) heeft en vooral aan te bevelen is bij oudere dames. Er is een duidelijke consensus over gebruik van foliumzuur om de kans op neurale buisdefecten te verkleinen, al wordt ook duidelijk dat patiënten vaak te weinig geïnformeerd zijn over het effect van foliumzuur. Daarnaast kan het langdurig innemen van foliumzuur, zonder duidelijke uitleg over het doel van het supplement, ook aanleiding geven tot foutieve verwachtingen bij patiënten.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel

Er is geen duidelijke evidentie om voedingssupplementen aan te bevelen om de fertiliteit te verbeteren. Foliumzuur is wel geïndiceerd ter preventie van neurale buisdefecten en heeft mogelijks een positief effect op de zwangerschapskans. (GRADE 1B)

4.1.9. Voedingspatroon

Huidige aanbeveling uit Duodecim Geen
Huidige aanbeveling uit NICE Geen
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling Een gezond voedingspatroon rijk aan groenten en fruit, volle graanproducten, peulvruchten en noten en niet te veel rood of bewerkt vlees en bewerkte producten bevordert de fertiliteit bij mannen en vrouwen. (GRADE 1B)

Toelichting

Als er gesproken wordt over levensstijlfactoren denkt men vanzelfsprekend ook aan voeding. Echter wordt er op heden geen aanbeveling gedaan hierover in de Duodecim en NICE richtlijn. Via het opzoeken van recente literatuur omtrent de vorige topics werd er een recente en uitgebreide Cochrane review van Tessy Boedt et al gevonden. Hier werd gezonde voeding en fysieke activiteit wel naar voren geschoven als belangrijke factoren voor de fertiliteit. We besloten dan ook om de bronnen voor deze informatie na te kijken. Er werd gebruik gemaakt van systematic reviews, dewelke meestal gebaseerd waren op observationele studies waardoor we kunnen besluiten tot een associatie en niet per se tot een causaal verband. Bovendien maken diverse studies ook gebruik van retrospectief onderzoek waardoor er een grote kans bestaat op recall bias.

Uit verschillende studies leren we dat diëten rijk aan groenten en fruit, volle granen, vis, zeevruchten en kip bij vrouwen aanleiding kunnen geven tot een betere vruchtbaarheid waardoor er meer levend geboren kinderen ter wereld komen (153–155). Deze voedingsstoffen lijken ook een positief effect te hebben op de spermakwaliteit (66,154,156). Voedingspatronen van vrouwen rijk aan transvetten en rood vlees en voedingspatronen bij mannen rijk aan bewerkt vlees, soja, aardappelen, volle melkproducten, kaas, koffie, alcohol, frisdranken en zoetigheden lijken een negatief effect te hebben op de fertiliteit en spermakwaliteit (66,153,156). Deze voedingsadviezen werden vergeleken met de huidige voedingsadviezen van de Hoge Gezondheidsraad en er werd besloten dat we deze adviezen zowel kunnen aanbevelen aan de algemene populatie als aan de populatie met een zwangerschapswens (157).

Er is echter een belangrijke aanvulling bij deze gegevens. Vis lijkt een bron van goede en gezonde voedingsstoffen voor man en vrouw. Echter is het van belang om vissoorten met een te hoog kwikgehalte te vermijden aangezien dit een negatief effect kan hebben op de fertiliteit, het endocriene systeem en de foetale ontwikkeling. Deze vissoorten omvatten vooral roofvissen zoals tonijn, koningsmakreel, tegelvissen, haai en zwaardvis. Dit advies wordt ook door het American College of Obstetricians and Gynecologists bevestigd (153).

Aangezien voeding één van de meest besproken en gekende levensstijlfactoren is, werd besloten om dit net als de onderzoeksgroep van Tessy Boedt mee te nemen in onze masterproef. Het speelt niet alleen een onontbeerlijke rol in onze algemene gezondheid, maar er lijken ook inzichten te

ontkiemen voor een invloed op onze vruchtbaarheid. Rekening houdende met de positieve invloeden op de algemene gezondheid en deze recente inzichten lijkt het ons gerechtvaardigd om een gezond voedingspatroon aan te bevelen in een geadapteerde richtlijn.

Bij het expertenpanel waren de meningen omtrent deze aanbeveling eerder verdeeld. Er is geen twijfel over de positieve invloed van een gezond voedingspatroon op de algemene gezondheid, maar er lijkt geen actieve kennis te zijn omtrent gezonde voeding en fertiliteit. Bovendien kan dit ook bij patiënten aanleiding geven tot frustraties en onvervulde verwachtingen. Na wat aanvullende duiding over het woordgebruik en de gegeven informatie bevestigde de meerderheid (83,4%) akkoord te gaan met deze aanbeveling.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel
Een gezond voedingspatroon rijk aan groenten en fruit, volle graanproducten, peulvruchten en noten en niet te veel rood of bewerkt vlees en bewerkte producten bevordert mogelijks de fertiliteit bij mannen en vrouwen. (GRADE 1B)

4.1.10. Fysieke activiteit

Huidige aanbeveling uit Duodecim
Geen
Huidige aanbeveling uit NICE
Geen
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling
Voldoende lichamelijke activiteit (150 minuten matig intensieve inspanning/week) bevordert de fertiliteit bij mannen en vrouwen. Bovendien hebben vrouwen ook minder risico op zwangerschapscomplicaties zoals zwangerschapsdiabetes en pre-eclampsie. (GRADE 1B)

Toelichting

Naast een gezond voedingspatroon is ook fysieke activiteit een levensgewoonte met een belangrijke impact op de algemene gezondheid van de mens. Deze positieve impact staat buiten kijf. Echter werd de vraag gesteld, net zoals in de Leuvense onderzoeksgroep van Tessy Boedt, of dit ook een impact zou kunnen hebben op de reproductieve gezondheid. Meer en meer stemmen gaan op voor een positieve impact van fysieke activiteit op de vruchtbaarheid, zowel bij mannen als bij vrouwen (19,158–160). Er blijft echter een nood aan verder onderzoek. Een te intensieve fysieke activiteit kan aanleiding geven tot een verminderde vruchtbaarheid bij mannen (159) en vrouwen, behalve bij vrouwen met obesitas/overgewicht. Terwijl matige fysieke activiteit, vermoedelijk 30 - 60 minuten/dag, een positieve impact heeft bij alle vrouwen (33)(160).

De huidige onderzoeken zijn het erover eens dat er verder onderzoek noodzakelijk is om concretere gezondheidsadviezen te kunnen geven. Desalniettemin wordt ook aangegeven dat het correct is om matige fysieke activiteit aan te bevelen volgens de huidige WHO richtlijnen, namelijk 5 keer per

week matige fysieke activiteit, zoals wandelen of fietsen, gedurende 30 minuten (19). Vermoedelijk zal dit ook de fertiliteit ten goede komen.

Het expertenpanel is het erover eens dat fysieke activiteit hoort bij een gezonde levensstijl. Deze adviezen gelden zowel voor de algemene bevolking als voor koppels met een kinderwens. Het effect van een te hoog BMI en hypertensie op zwangerschapsdiabetes en pre-eclampsie is een gekend fenomeen, dus lijkt het logisch om fysieke activiteit te adviseren. Ook zijn de artsen op de hoogte van het feit dat te intensieve sportbeoefening dan weer kan leiden tot verminderde vruchtbaarheid. Aanvullend hierbij is er ook een zekere voorzichtigheid nodig bij deze adviezen, aangezien het bij patiënten aanleiding kan geven tot frustraties en onvervulde verwachtingen.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel
Voldoende lichamelijke activiteit (150 minuten matig intensieve inspanning/week) bevordert de fertiliteit bij mannen en vrouwen. Bovendien hebben vrouwen ook minder risico op zwangerschapscomplicaties zoals zwangerschapsdiabetes en pre-eclampsie. (GRADE 1B)

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

4.2.1 Basaal bloedbeeld en andere basale laboratoriumonderzoeken

Huidige aanbeveling uit Duodecim
Slecht gecontroleerde systeemziekten (bv. diabetes, epilepsie, inflammatoire darmziekten, coeliakie) kunnen de fertiliteit verminderen. In de eerste fase (in eerste lijn): Bepaal basaal bloedbeeld met bloedplaatjes, TSH, vrij T4 en andere geïndiceerde basale laboratoriumonderzoeken, vb. nuchtere bloedglucose.
Huidige aanbeveling uit NICE
Geen
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling
Slecht gecontroleerde systeemziekten (bv. diabetes, epilepsie, inflammatoire darmziekten, coeliakie) kunnen de fertiliteit verminderen. Er wordt geadviseerd om een basaal bloedbeeld met bloedplaatjes en andere geïndiceerde basale laboratoriumonderzoeken uit te voeren, vb. nuchtere bloedglucose. (GRADE 2C)

Toelichting

De huidige Duodecim richtlijn adviseert om een basaal bloedbeeld uit te voeren om slecht gecontroleerde systeemziekten op te sporen. Andere laboratoriumonderzoeken zijn slechts op

indicatie uit te voeren. Zoals bijvoorbeeld een nuchtere glycemie bij mensen waarbij er een vermoeden is van diabetes mellitus.

De huidige NICE richtlijn doet geen aanbevelingen over het bepalen van een bloedbeeld. In deze richtlijn wordt gefocust op het bepalen van een hormonale status, progesteron, schildklierfunctie en prolactine. Hierover valt meer te lezen in een volgend hoofdstuk. Er werd gekozen om de huidige aanbeveling van Duodecim te behouden. De voordelen van de mogelijke vaststelling van een systeemziekte lijken ons veel groter te zijn dan de ongemakken en nadelen die eraan verbonden zijn, zoals prikangst, kosten voor een laboratoriumonderzoek, nood aan verder onderzoek bij afwijkende waarden… De voorkeur van de doelpopulatie zal vermoedelijk sterk gelijkend zijn en in het voordeel van een bloedname spreken.

Tijdens de consensusprocedure zijn de meeste experten ‘akkoord’ of ‘helemaal akkoord’ met de aanbeveling. Echter zijn er enkele interessante bemerkingen naar boven gekomen. Anamnese lijkt bij verschillende panelleden de grote bron van informatie te zijn bij fertiliteitsproblemen. Als er geen anamnestische aanknopingspunten zijn voor het vermoeden van een systeemziekte lijkt een basaal bloedbeeld minder nuttig te zijn. Zonder vermoeden van een systeemaandoening bij koppels met infertiliteit lijkt een verwijzing naar de tweede lijn voor verdere investigaties een beter alternatief volgens sommige panelleden. Diabetes en inflammatie lijkt voor enkele panelleden dan weer wel interessant om actief op te sporen. Al zou een OGTT (Orale Glucose Tolerantie Test) bij vrouwen met obesitas meer informatie geven dan een nuchtere glycemie. Daarnaast hebben huisartsen het idee te weinig expertise te hebben over de invloed van epilepsie en coeliakie op de fertiliteit. Ondanks deze bemerkingen zijn de meeste artsen wel geneigd om een basaal bloedbeeld te prikken bij vrouwen met een zwangerschapswens.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel

Slecht gecontroleerde systeemziekten (bv. diabetes, epilepsie, inflammatoire darmziekten, coeliakie) kunnen de fertiliteit verminderen. Er wordt geadviseerd om een basaal bloedbeeld met bloedplaatjes en andere geïndiceerde basale laboratoriumonderzoeken uit te voeren, vb. nuchtere bloedglucose. (GRADE 2C)

4.2.2 Hormonale status

Dat hormonen een uiterst belangrijke functie kennen in het domein van fertiliteitsproblemen lijkt volkomen logisch gezien de fysiologische mechanismen van menstruele cycli en zwangerschap. Toch blijkt uit de bevraging bij het expertenpanel tijdens de consensusprocedure dat de interpretatie van deze hormonale status niet zo evident is. Aangezien de huidige Duodecim aanbeveling en de aanbevelingen uit NICE een verschillende indeling kennen, werd ervoor gekozen om de aanbevelingen te verdelen om het overzichtelijk te houden. Welke testen geven ons nuttige informatie bij koppels met een onbeantwoorde kinderwens?

4.2.2.1 Ontwikkelingsstoornis van de ovariële follikel

Huidige aanbeveling uit Duodecim
Ontwikkelingsstoornis van de ovariële follikel: Polycysteus-ovariumsyndroom, hypogonadotroop hypogonadisme, hyperprolactinemie, hypothyreoïdie, premature achteruitgang van de ovariële functie.
Huidige aanbeveling uit NICE
Geen
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling
Ovulatoire stoornissen kunnen ontstaan ten gevolge van een ontwikkelingsstoornis van de ovariële follikel: polycysteus-ovariumsyndroom, hypogonadotroop hypogonadisme, hyperprolactinemie, hypothyroïdie of prematuur ovarieel falen. (GRADE 1A)

Toelichting

De huidige Duodecim aanbeveling geeft een opsomming van aandoeningen waarbij een ontwikkelingsstoornis van de ovariële follikel optreedt, wat een mogelijke verklaring biedt voor de infertiliteit. Dit wordt niet opgesomd in de NICE richtlijn, maar behoort wel tot algemene geneeskundige kennis. Deze aandoeningen kunnen opgespoord worden aan de hand van bloedonderzoeken. Het lijkt ons dus wel nuttig om dit als achtergrondinformatie te behouden in de aanbevelingen omtrent fertiliteit.

Ook bij de consensusprocedure is er een unanieme aanvaarding van deze aanbeveling. Echter wordt ook duidelijk dat huisartsen zich minder bekwaam achten om het onderscheid in bepaalde van deze aandoeningen te maken.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel
Ovulatoire stoornissen kunnen ontstaan ten gevolge van een ontwikkelingsstoornis van de ovariële follikel: polycysteus-ovariumsyndroom, hypogonadotroop hypogonadisme, hyperprolactinemie, hypothyroïdie of prematuur ovarieel falen. (GRADE 1A)

4.2.2.2 Progesteron en oestrogeen

Huidige aanbeveling uit Duodecim
Meting van oestrogenen is niet nuttig.
Huidige aanbeveling uit NICE
- Women who are undergoing investigations for infertility should be offered a blood test to measure serum progesterone in the mid-luteal phase of their cycle (day 21 of a 28-day cycle) to confirm ovulation even if they have regular menstrual cycles.

- Women with prolonged irregular menstrual cycles should be offered a blood test to measure serum progesterone. Depending upon the timing of menstrual periods, this test may need to be conducted later in the cycle (for example day 28 of a 35-day cycle) and repeated weekly thereafter until the next menstrual cycle starts.
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling Bij alle vrouwen met een fertiliteitsprobleem wordt geadviseerd om een progesteron bepaling te doen in de midluteale fase. Dit om aan te tonen dat er een ovulatie heeft plaatsgevonden. (GRADE 1C) Bij vrouwen met onregelmatige menstruele cycli wordt geadviseerd om de progesteron bepaling later in de cyclus uit te voeren. Deze test dient wekelijks herhaald te worden tot een nieuwe menstruele cyclus start. (GRADE 1C) De bepaling van oestrogenen is niet nuttig. (GRADE 1A)

Toelichting

In de huidige Duodecim richtlijn wordt er niet gesproken over de bepaling van progesteron. Dit hormoon speelt een belangrijke rol bij het optreden van een ovulatie en dus een mogelijkheid tot bevruchting van een eicel. In de NICE richtlijn wordt hierover wel uitvoerig gesproken. De huidige Duodecim richtlijn raadt bepaling van oestrogenen af. Dit wordt niet besproken in de huidige NICE richtlijn waardoor beslist werd om deze aanbeveling te behouden.

De aanbevelingen uit de NICE richtlijn omtrent progesteron zijn gebaseerd op vier observationele studies, waarvan slechts drie volledig beschikbaar waren voor inzage. Deze artikels dateren uit de jaren ‘80 van de vorige eeuw. Het gaat dus eerder om gedateerde informatie met een matig level van evidentie, level 2b. De ovulatie bestaat uit twee delen, enerzijds de luteïnisatie van de rijpe follikel en anderzijds de vrijzetten van de oöcyt. Deze processen worden geïnitieerd door een LH-piek. Doordat de geluteïniseerde follikel transformeert naar een corpus luteum wordt er progesteron vrijgezet. Wat dus het bewijs is voor het plaatsvinden van een ovulatie. Deze studies concludeerden dat het vaststellen van een ovulatie retrospectief mogelijk is door progesteron te bepalen in het bloed. Dit wordt bij voorkeur gedaan op dag 21 van een 28-daagse menstruele cyclus. Bij vrouwen die een onregelmatige cyclus hebben, wordt dit best later in de cyclus bepaald en wekelijks herhaald tot de volgende menstruele cyclus start (161–163).

Gezien de gedateerde informatie waarop de NICE aanbeveling gebaseerd is, werd besloten tot een nieuwe zoekstrategie in de Cochrane en Pubmed databank. Hiervoor werden de zoektermen ‘progesterone’, ‘fertility’, ‘ovulation’ en ‘pregnancy rate’ gecombineerd. In Pubmed werden enkel systematic reviews die minder dan 10 jaar geleden gepubliceerd werden in het Engels of Nederlands geselecteerd. De zoekresultaten waren erg beperkt. Begin januari 2022 werd geen Cochrane review gevonden en via Pubmed werd slechts één relevant artikel geselecteerd.

Pedro Melo et al. publiceerde eind 2021 een systematic review waarin 52 studies geïncludeerd werden. Men onderzocht het belang van het progesterongehalte bij vrouwen die een FET (= frozen embryo transfer) ondergaan in kader van een fertiliteitsbehandeling. Men concludeerde dat hoe hoger het progesterongehalte in het bloed, hoe hoger de kans op een succesvolle zwangerschap en hoe lager de kans op een miskraam was. Er werd geen conclusie gemaakt over progesteron bij

vrouwen die geen fertiliteitsbehandeling ondergaan, waardoor dit dus eigenlijk ook niet helemaal toepasselijk is op onze klinische vraag (164).

Ook de consensusprocedure leidde niet tot een eenduidige aanbeveling hierover. Er werd aan het expertenpanel voorgesteld om de aanbevelingen uit de NICE richtlijn over te nemen aangezien er in de huidige Duodecim richtlijn geen aanbevelingen waren hierover. Ondanks het belang van de NICE richtlijnen kunnen hier bedenkingen bij gemaakt worden aangezien deze aanbevelingen steunen op enkele gedateerde observationele studies. Bij de eerste vragenlijst was er een grote verdeeldheid in de aanvaarding van deze aanbeveling. Gynaecologen en endocrinologen zijn duidelijk meer geneigd om deze hormoonbepaling uit te voeren, terwijl huisartsen dit te specialistisch vinden en dit liever toevertrouwen aan de tweede lijn gezien de interpretatie ervan voor hen onduidelijk is.

In een tweede vragenronde wordt de vraag op een meer open manier gesteld aangezien ook voor de andere hormonale bepalingen discussie heerste. Er werd de panelleden gevraagd om aan te geven welke bloedonderzoeken men zou uitvoeren bij vrouwen met een onregelmatige menstruele cyclus, kenmerkend voor een mogelijks anovulatoire cyclus. Ook hier waren de meningen opnieuw verdeeld. Het viel vooral op dat de artsen in tweede lijn uitgebreidere hormonale onderzoeken deden omdat ze vertrouwd zijn met de interpretatie en het beleid errond. Huisartsen verkiezen duidelijk om de hormonale onderzoeken tot een minimum te beperken en de overige diagnostiek over te laten aan een fertiliteitsexpert.

Omwille van de bovenstaande argumenten, namelijk de gedateerde informatie uit de NICE richtlijn en de verdeeldheid tussen eerste en tweede lijn omtrent de bepaling van progesteron, werd beslist om deze aanbeveling wel mee te nemen in het voorstel tot adaptatie van de huisartsenrichtlijn doch eraan toe te voegen dat dit onderzoek best in tweede lijn plaatsvindt.

Verder werd de huidige Duodecim aanbeveling omtrent het bepalen van oestrogenen geadopteerd.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel

Bij alle vrouwen met een fertiliteitsprobleem wordt geadviseerd om een progesteronbepaling te doen in de midluteale fase. Dit om aan te tonen dat er een ovulatie heeft plaatsgevonden. (GRADE 1C)

Bij vrouwen met onregelmatige menstruele cycli wordt geadviseerd om de progesteronbepaling later in de cyclus uit te voeren. Deze test dient wekelijks herhaald te worden tot een nieuwe menstruele cyclus start. (GRADE 1C)

Er wordt geadviseerd om deze progesteronbepaling uit te voeren in de tweede lijn. (GRADE 1C)

De bepaling van oestrogenen is niet nuttig. (GRADE 1A)

4.2.2.3 FSH, LH en AMH

Huidige aanbeveling uit Duodecim

In 1e lijn: Een onregelmatige menstruatiecyclus is een aanwijzing voor verdere onderzoeken gebaseerd op andere symptomen (vb. meting van prolactine, FSH; meting van oestrogenen is

niet nuttig). In 2e lijn: Gonadotrofineniveaus worden gecontroleerd vroeg in de cyclus als er een onregelmatige cyclus is. AMH-concentratie (anti-Müller hormoon) geeft een beeld van de ovariële reserve. Andere hormoonbepalingen zijn aangewezen als men een endocriene aandoening vermoedt.
Huidige aanbeveling uit NICE Women with irregular menstrual cycles should be offered a blood test to measure serum gonadotrophins (follicle-stimulating hormone and luteinising hormone). Use one of the following measures to predict the likely ovarian response to gonadotrophin stimulation in IVF: total antral follicle count, AMH and FSH.
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling Bij vrouwen met onregelmatige menstruele cycli wordt geadviseerd om een gonadotrofinebepaling uit te voeren: FSH en LH. (GRADE 1B) Daarnaast wordt geadviseerd om de ovariële reserve in te schatten op basis van AMH. (GRADE 1B) Een onregelmatige menstruatiecyclus is een aanwijzing voor verdere onderzoeken gebaseerd op andere symptomen. (GRADE 1A)

Toelichting

In de huidige Duodecim aanbevelingen wordt er een onderscheid gemaakt tussen onderzoeken in de eerste en tweede lijn. Dit onderscheid wordt niet gemaakt in de huidige NICE richtlijn.

De aanbeveling in de NICE richtlijn om gonadotrofines, namelijk FSH en LH, te bepalen bij onregelmatige menstruele cycli vermeldt geen graad van evidentie, noch een bronvermelding. Het is dus niet helemaal duidelijk waarop deze aanbeveling werd gebaseerd.

Verder wordt er in de NICE richtlijn een review uitgevoerd waarin onderzocht wordt hoe accuraat de testen voor ovariële reserve, namelijk AMH -en FSH-bepaling op bloed en Antral Follicle Count (AFC) op vaginale echografie, zijn om de uitkomst van een fertiliteitsbehandeling te voorspellen. Met het concept ‘ovariële reserve’ wordt het aantal oöcyten in de ovaria van een vrouw bedoeld. Dit weerspiegelt de vruchtbaarheid van de vrouw. In deze review werden er 13 studies geïncludeerd. Er werden uitgebreide evidence tabellen opgesteld. De kwaliteit van evidentie voor de parameters AMH en FSH als voorspellers van de ovariële reserve variëren tussen zeer laag tot matig. Bovendien blijft het onduidelijk of deze testen nuttig zijn in het voorspellen van de natuurlijke zwangerschapskansen.

Aangezien de huidige Duodecim richtlijn en NICE richtlijn overeenkomst vertoont qua inhoud werd beslist om geen nieuwe zoekstrategie uit te voeren.

De inhoud van de aanbeveling werd wel vormelijk lichtjes aangepast en het strikte verschil tussen eerste en tweede lijn werd geschrapt aangezien dit ook in de andere aanbevelingen niet meer aan bod komt.

Tijdens de consensusprocedure werd duidelijk dat de meerderheid van de artsen (71,4%) 'akkoord' of 'helemaal akkoord' ging met de aanbeveling omtrent FSH en LH. Eén persoon gaf aan 'niet akkoord' te zijn en zou eerder SHBG en testosteron bepalen bij vrouwen met onregelmatige menstruele cycli. Een andere persoon gaf aan dat dit 'niet binnen zijn/haar expertisegebied' lag.

Voor de aanbeveling omtrent de inschatting van de ovariële reserve gaf ook 71,4% aan 'akkoord' of 'helemaal akkoord' te zijn. Echter gaf het overige percentage van de panelleden aan dat dit 'niet binnen zijn/haar expertisegebied' lag.

Bij de tweede vragenronde werd aan de panelleden de vraag gesteld welke bloedonderzoeken men zou uitvoeren bij vrouwen met onregelmatige cycli. Hier antwoordden alle artsen 'FSH en LH' en antwoordde 80% van de artsen ook 'AMH'.

In dit opzicht werd beslist om de huidige Duodecim aanbeveling te behouden, maar lichtjes anders te formuleren en het onderscheid tussen eerste en tweede lijn te schrappen om het overzichtelijker te houden voor de huisartsen, voor wie deze richtlijn bedoeld is. In de NICE richtlijn wordt geadviseerd om de ovariële reserve te bepalen aan de hand van AMH, FSH en AFC. Echter werd deze zoekstrategie toegepast bij vrouwen in een fertiliteitstraject en niet uitgebreid naar de algemene populatie. Op die manier werd beslist om de huidige Duodecim aanbeveling omtrent inschatting van de ovariële reserve op basis van AMH te behouden.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel

Bij vrouwen met onregelmatige menstruele cycli wordt geadviseerd om een gonadotrofinebepaling uit te voeren: FSH en LH. (GRADE 1B)

Daarnaast wordt geadviseerd om de ovariële reserve in te schatten op basis van AMH. (GRADE 1B)

Een onregelmatige menstruatiecyclus is een aanwijzing voor verdere onderzoeken gebaseerd op andere symptomen. (GRADE 1A)

4.2.2.4 Prolactine

Huidige aanbeveling uit Duodecim

Een onregelmatige menstruatiecyclus is een aanwijzing voor verdere onderzoeken gebaseerd op andere symptomen (vb. meting van prolactine, FSH; meting van oestrogenen is niet nuttig).

Huidige aanbeveling uit NICE

Prolactin measurement: women who are concerned about their fertility should not be offered a blood test to measure prolactin. This test should only be offered to women who have an ovulatory disorder, galactorrhoea or a pituitary tumour.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling

Bij ovulatoire stoornissen, galactorroe of andere symptomen van een hypofysetumor wordt aangeraden om een prolactinebepaling uit te voeren. (GRADE 1C)

Toelichting

Hyperprolactinemie is een endocriene stoornis die veroorzaakt wordt door een toegenomen secretie van prolactine door de hypofyse. Dit veroorzaakt galactorroe, stoornissen in de ovulatie waardoor onregelmatige menstruele cycli optreden en mogelijks infertiliteit (165). Andere symptomen die kunnen wijzen op een hypofysetumor zijn visusstoornissen zoals bitemporale hemianopsie, wazig zicht en hoofdpijn. Bij een prolactinoom kan daarnaast ook een libidoverlies, impotentie, oligo- of azoöspermie en een gedaalde botdensiteit worden vastgesteld (166).

In de huidige Duodecim richtlijn wordt het bepalen van prolactine geadviseerd bij vrouwen met een onregelmatig menstruele cyclus die ook ‘andere symptomen’ ervaren. Dit wordt echter niet verder gespecificeerd.

In de NICE richtlijn wordt deze aanbeveling iets uitgebreider en concreter geformuleerd met een level van evidentie 3. Men baseerde zich hiervoor op verschillende observationele studies uit ‘80, ‘90 en ‘00. Verschillende studies deden onderzoek naar prolactine bij vrouwen in een fertiliteitstraject waarbij vastgesteld werd dat prolactine vaker abnormaal is en het dus nuttig lijkt om prolactine te bepalen bij vrouwen met fertiliteitsproblemen (167–169). Twee andere observationele studies met telkens meer dan 300 patiënten gaven aan dat bepalen van prolactine niet nuttig is bij vrouwen met een regelmatige menstruele cyclus zonder andere klinische symptomen (170,171). De bevindingen uit deze laatste publicatie werden bevestigd en overgenomen in de richtlijnen van de European Society for Human Reproduction and Embryology in 1996 en deze van de Royal College of Obstetricians and Gynaecologists in 1998. Verder rees er in 2003 enige discussie over de technische bepaling van prolactine. Er is een vorm van prolactine, namelijk macroprolactine, die vermoedelijk meer invloed heeft op de fertiliteit dan prolactine. Voorlopig werd hier geen duidelijk besluit over geformuleerd en verder onderzoek lijkt onontbeerlijk (172–174).

In se zijn de huidige aanbevelingen uit Duodecim en NICE hetzelfde aangezien beiden een prolactine bepaling adviseren bij onregelmatige menstruele cycli. Het lijkt echter nuttig om de indicaties voor deze bepaling wat meer te specifiëren. Gezien de eerder gedateerde bronnen en de onduidelijkheid omtrent prolactine en macroprolactine werd een nieuwe zoekstrategie uitgevoerd in Cochrane en Pubmed met de zoektermen ‘prolactine’, ‘fertility’, ‘pregnancy rate’ en ‘ovulation’. In Pubmed werd enkel gezocht naar recente (< 10 jaar oud) systematic reviews in het Engels of Nederlands. Deze zoektochten resulteren in geen enkel relevant artikel. Om die reden wordt besloten om de huidige Duodecim richtlijn aan te passen naar de huidige NICE richtlijn.

Via de consensusprocedure werd onmiddellijk duidelijk dat alle panelleden akkoord gingen met deze aanbeveling. Het merendeel, meer bepaald 71,4% van de panelleden, was ‘helemaal akkoord’ en de overige panelleden waren ‘akkoord’ met deze aanbeveling. Eén expert merkte op dat deze

diagnostiek best aangevuld kan worden met beeldvorming van de hypofyse. Dit laten we voorlopig buiten beschouwing, maar lijkt zeker een gefundeerde bemerking.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel
Bij ovulatoire stoornissen, galactorroe of andere symptomen van een hypofysetumor wordt aangeraden om een prolactinebepaling uit te voeren. (GRADE 1C)

4.2.2.5 TSH

Huidige aanbeveling uit Duodecim
In eerste lijn: Bepaal een basaal bloedbeeld met bloedplaatjes, TSH, vrij T4 en andere geïndiceerde basale laboratoriumonderzoeken, vb. nuchtere bloedglucose
Huidige aanbeveling uit NICE
Thyroid function tests: women with possible fertility problems are no more likely than the general population to have thyroid disease and the routine measurement of thyroid function should not be offered. Estimation of thyroid function should be confined to women with symptoms of thyroid disease.
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling
Bij ovulatoire stoornissen, menstruatiestoornissen of andere symptomen van schildklierstoornissen wordt aangeraden om een TSH te bepalen. (GRADE 1C)

Toelichting

In de huidige Duodecim richtlijn wordt aanbevolen om bij elke vrouw met fertiliteitsproblemen een TSH en T4 te bepalen. Dit wordt echter niet gevolgd in de huidige NICE richtlijn. Men baseerde zich hiervoor op enkele observationele studies en twee case control studies. Eén observationele studie waarin 2797 patiënten werden geïncludeerd, toonde aan dat de prevalentie van schildklierstoornissen niet groter is bij vrouwen met vruchtbaarheidsproblemen in vergelijking met de algemene populatie (175). Twee andere observationele studies met telkens meer dan 400 geïncludeerde patiënten bevestigden dat het niet nuttig bleek om een schildklierfunctie te bepalen bij vrouwen met fertiliteitsproblemen die geen klinische kenmerken van een schildklierprobleem hadden (176,177). Stratford et al. beweren in 2000 nochtans het omgekeerde en adviseren om schildklierfunctie standaard te bepalen bij vrouwen met fertiliteitsproblemen (178).

Gezien de eerder gedateerde bronnen en de tegenstrijdige adviezen werd een nieuwe zoekstrategie uitgevoerd in Cochrane en Pubmed met de zoektermen ‘thyroid function test’, ‘hypothyroidism’ en ‘fertility’. Dit mondde uit in een beperkt aantal resultaten. In 2019 werd er een systematic review gepubliceerd in Cochrane waar 820 patiënten met fertiliteitsproblemen bestudeerd werden. Zij hadden een auto-immune schildklieraandoening, maar waren op het moment van de studie

euthyroïd of hadden een subklinische hypothyroïdie. Deze vrouwen zouden een lagere kans hebben op een levendgeboren kind zonder behandeling of placebo dan wanneer ze wel een behandeling met levothyroxine kregen. Deze resultaten zijn echter gebaseerd op kleine trials met grote betrouwbaarheidsintervallen. Daardoor zijn deze resultaten van zeer lage tot lage evidentie en kan men geen algemene conclusie vormen uit deze review (179). In 2021 werd een systematic review gepubliceerd die ook suggereerde dat substitutie met L-thyroxine bij subfertiele vrouwen met subklinische hypothyroïdie een belangrijke invloed lijkt te hebben op de zwangerschapskansen bij koppels die IVF of ICSI ondergingen (180). Over het belang van schildklierstoornissen bij infertiliteit lijkt geen discussie meer te bestaan, of subklinische hypothyroïdie al dan niet behandeld dient te worden, is nog onduidelijk.

Aangezien de klinische vraag gaat over het belang van schildklieronderzoeken bij koppels met fertiliteitsproblemen wordt beslist om de huidige Duodecim richtlijn aan te passen naar de huidige NICE richtlijn.

Deze aanbeveling werd getoetst bij het expertenpanel tijdens de consensusprocedure en werd unaniem aanvaard. Het grootste deel van het expertenpanel (71,4%) was 'helemaal akkoord' met de aanbeveling. Het overige deel was 'akkoord' met de aanbeveling. Als aanvulling werd onder andere uit endocrinologisch standpunt geadviseerd om ook TPO-antistoffen te bepalen bij het vaststellen van een schildklierstoornis. Gezien recente literatuur suggereert dat vrouwen met een auto-immuunziekte zelfs in euthyroïde of subklinische hypothyroïde status baat kunnen hebben bij L-thyroxine, lijkt dit een terechte bemerking (181). Desondanks is de huidige evidentie hiervoor van zeer lage kwaliteit.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel
Bij ovulatoire stoornissen, menstruatiestoornissen of andere symptomen van schildklierstoornissen wordt aangeraden om een TSH te bepalen. (GRADE 1C)

4.2.3 Bloedname bij de man

Huidige aanbeveling uit Duodecim
In de tweede fase (in de tweede lijn): Bij de man kan ook hypogonadotroop hypogonadisme aan de basis liggen voor infertiliteit. Follow-up onderzoeken zijn aangewezen voor de man als de sperma-analyse herhaaldelijk abnormaal is (FSH, LH, testosteron, karyotype, Y-chromosoom microdeletie).
Huidige aanbeveling uit NICE
Geen
Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling
Indien de sperma-analyse bij mannen herhaaldelijk abnormaal is, worden follow-up onderzoeken geadviseerd (FSH, LH, testosteron, karyotype, Y-chromosoom microdeletie) gezien bij de man ook hypogonadotroop hypogonadisme aan de basis kan liggen voor infertiliteit. (GRADE 1B)

Toelichting

De huidige Duodecim richtlijn adviseert om bij herhaaldelijk abnormale semenanalyses verder bloedonderzoek te verrichten. Er is echter geen duidelijke bronvermelding bij deze aanbeveling gedaan.

Daarnaast bestaat er op heden geen NICE aanbeveling omtrent bloedonderzoek bij de man.

Er lijken geen tegenargumenten om de huidige Duodecim richtlijn in twijfel te trekken of te wijzigen. Echter werd de formulering licht aangepast naar analogie van bovenstaande aanbevelingen. Dit wordt bevestigd door de consensusprocedure waarin 71,5% van de experten 'helemaal akkoord' of 'akkoord' gaat met deze aanbeveling, slechts 14,3% (= één persoon) 'niet akkoord' is met de stelling en 14,3% (= één persoon) oordeelt dat dit 'buiten zijn/haar expertisegebied' valt. Er werden enkele interessante suggesties gedaan vanuit het expertenpanel. Eerst en vooral lijkt een grondige anamnese en klinisch onderzoek bij de man onontbeerlijk voor de artsen. Dit kan reeds veel informatie geven over de mannelijke toestand op vlak van algemene gezondheid en fertiliteit. Daarnaast wordt ook aangegeven dat hypogonadisme zowel hyper- als hypogonadotroop (respectievelijk bijvoorbeeld Klinefelter syndroom en Kallmann syndroom) kan zijn en dat dit dus beter niet gespecificeerd wordt aangezien beide vormen aanleiding kunnen geven tot infertiliteit. Er wordt ook bevestigd om deze onderzoeken uit te voeren in overleg met of in de tweede lijn. Tot slot geeft de patiënt van het expertenpanel aan dat dit bij hen jammer genoeg niet op deze manier verliep.

Rekening houdende met de opmerkingen van het expertenpanel werd er een voorstel tot adaptatie van de huidige Duodecim aanbeveling geformuleerd.

Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbeveling na toetsing met expertenpanel

Indien de sperma-analyse bij mannen herhaaldelijk abnormaal is, worden follow-up onderzoeken geadviseerd (FSH, LH, testosteron, karyotype, Y-chromosoom microdeletie) gezien bij de man ook hypogonadisme aan de basis kan liggen van infertiliteit.
Dit wordt bij voorkeur uitgevoerd in de tweede lijn. (GRADE 1B)

5. Discussie

Het doel van deze masterproef was een adaptatie van de huidige Duodecim richtlijn uit te voeren op basis van internationale richtlijnen en Belgische zorgcontext. Initieel werd de huidige Duodecim richtlijn bestudeerd en werden er klinische vragen opgesteld die relevant leken voor de klinische praktijk en een update konden gebruiken. De bronnen die gebruikt werden voor het opstellen van de huidige Duodecim richtlijn bleken helaas niet altijd te vinden. Er wordt ook niet altijd een graad van evidentie vermeld voor bepaalde aanbevelingen. In een volgende stap werd een nieuwe zoektocht naar internationale richtlijnen uitgevoerd. Het werd duidelijk dat vooral de richtlijn van NICE een nuttige en toepasbare richtlijn bleek voor onze klinische vragen. Om die reden werd dan ook beslist om de adaptatieprocedure met deze richtlijn verder te doorlopen. De huidige NICE richtlijn en zijn opbouw werd geëvalueerd en de artikels waarop de aanbevelingen gebaseerd waren, werden bestudeerd en opgelijst. Aangezien de meerderheid van de artikels gedateerd, retrospectief en observationeel waren, werd geopteerd om op zoek te gaan naar recentere literatuur. Dit gebeurde in twee databanken, namelijk Cochrane en Pubmed.

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

Als eerste werd de invloed van levensstijl op de fertiliteit onder de loep genomen. Een boeiend en nuttig onderwerp voor huisartsen en hun patiënten. Dankzij jarenlang wetenschappelijk onderzoek en observatie bestaat geen twijfel meer over de impact van een gezonde levensstijl op onze algemene gezondheid. Meer specifiek werd in deze thesis op zoek gegaan naar de impact van deze levensstijl op de reproductieve gezondheid. Over het algemeen kunnen we besluiten dat de huidige Duodecim richtlijn nogal beknopt is over het de impact van de levensstijl op de fertiliteit. In de consensusprocedure bleek dit ook in de klinische praktijk zo te zijn.

Gewicht, meestal geëvalueerd aan de hand van BMI, speelt een belangrijke rol in de vrouwelijke fertiliteit. Dit geldt zowel voor over- als ondergewicht. De NICE richtlijn gaf echter ook aan dat mannen met overgewicht een negatieve impact op de fertiliteit kunnen ervaren. In de huidige Duodecim richtlijn wordt ook het toegenomen miskraamrisico vermeld bij vrouwen met overgewicht. Ondanks de schaarse informatie die hierover te lezen valt, adopteren we dit naar het voorstel voor de nieuwe richtlijn gezien het potentieel ernstige gevolg.

Over de negatieve gevolgen van roken bestaat geen discussie meer. Dit werd al in de huidige Duodecim richtlijn aangegeven en werd door de NICE richtlijn bevestigd. Ook recente literatuur bevestigt deze aanbeveling. De impact op de algemene en reproductieve gezondheid van mannen en vrouwen is niet te overzien. Ook recenter inzicht over de negatieve invloed op het kind zorgt ervoor dat we deze aanbeveling aanvullen met het toegenomen miskraamrisico.

De huidige Duodecim richtlijn geeft aan dat grote hoeveelheden alcohol schadelijk kunnen zijn voor zowel de vrouwelijke fertiliteit als de spermakwaliteit. De schadelijke hoeveelheden worden in de NICE richtlijn meer expliciet besproken. Zo lijkt een hoeveelheid van 1-2 eenheden (zonder episodes van intoxicatie) één à twee keer per week voor een vrouw en 3 - 4 eenheden/dag voor de man geen duidelijke schade te berokkenen aan de vruchtbaarheid en foetus. Hoewel lage hoeveelheden alcohol geen schade zouden berokkenen, lijkt voorzichtigheid in deze aanbeveling op

zijn plaats aangezien de mogelijke nadelen veel groter zijn dan de, vermoedelijk, onbestaande voordelen van alcoholgebruik. Ook het expertenpanel is het unaniem eens met deze aanbeveling en ontraadt het gebruik van alcohol tijdens de preconceptionele fase en tijdens de zwangerschap. Over het miskraamrisico bij alcoholgebruik bestaat nog meer discussie. Echter gezien de grote impact en de algemene aanvaarding vanuit het expertenpanel werd dit toegevoegd aan de huidige aanbeveling.

Het gebruik van cafeïne wordt nog niet besproken in de huidige Duodecim richtlijn maar wordt wel met enige bevlogenheid onthaald in het expertenpanel. De NICE richtlijn stelt dat er geen duidelijke associatie is tussen het gebruik van cafeïnehoudende dranken, zoals koffie, thee en cola, en de vruchtbaarheid. Dit wordt ook bevestigd in recentere systematic reviews omtrent dit onderwerp. Echter zijn er enkele recente studies waarbij een mogelijks verhoogd miskraamrisico wordt vastgesteld wanneer het cafeïnegebruik de grens van 300 mg/dag overschrijdt (19,71). Aangezien de evidentie hiervoor nog beperkt is, wordt het woord 'mogelijks' benadrukt in het voorstel van de aanbeveling.

Verhoogde scrotale temperatuur lijkt geassocieerd te zijn met een verminderde spermakwaliteit. Of er een verschil blijkt in scrotale temperatuur bij loszittend en spannend ondergoed valt nog verder te onderzoeken. De beschikbare studies zijn allesbehalve talrijk en zijn bovendien van een eerder lage kwaliteit.

Net zoals in de huidige NICE richtlijn voorzien we in het voorstel voor een Duodecim richtlijn een aanbeveling omtrent omgevingsfactoren, zoals warmte, röntgenstralen, metalen en pesticiden. Deze stoffen blijken een belangrijke impact te hebben op de reproductieve gezondheid van de mens. Daarnaast blijken ook andere chemische stoffen, zoals ftalaten, parabenen en bisfenolen van belang te zijn. Ook voor luchtpollutie lijkt een belangrijke rol in de fertiliteit weggelegd. De recente literatuur hierover is echter beperkt en van lage kwaliteit.

Medicatie en drugs hebben een belangrijke invloed op ons volledige lichaam. Meer en meer literatuur wijst op een, veelal negatieve, impact van deze middelen op onze fertiliteit. Naar aanleiding van de huidige richtlijnen, suggesties uit de literatuur en de unanimiteit vanuit het expertenpanel lijkt een voorzichtigheidsprincipe bij het gebruik van medicatie en drugs uitermate op zijn plaats te zijn bij de reproductie.

Er zijn heel wat voedingssupplementen op de markt dewelke beweren de vruchtbaarheid te verhogen. De huidige richtlijnen en recente literatuur ontkrachten dit effect echter. De vele studies zijn ook vaak heterogeen opgebouwd en leiden tot informatie met een lage graad van evidentie. Enkel voor foliumzuur lijkt een bijzondere rol weggelegd. De inname van foliumzuur vermindert de kans op neurale buisdefecten (181) en lijkt een positieve invloed te hebben op de fertiliteit (154).

Ondanks het belang van een gezond voedingspatroon en voldoende fysieke activiteit op de algemene gezondheid worden deze topics nog niet besproken in de huidige richtlijnen omtrent fertiliteitsproblemen. Recent onderzoek meent echter dat deze levensstijlfactoren een belangrijke invloed kunnen hebben op de vruchtbaarheid. Met het onafwendbare belang van preventieve geneeskunde in het achterhoofd lijkt het gerechtvaardigd om deze aanbevelingen, steunend op deze van de WHO, mee te nemen in een toekomstige richtlijn. Ook het expertenpanel lijkt hiermee akkoord te zijn.

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

Op vlak van laboratoriumonderzoek worden enkele aanvullingen en aanpassingen voorgesteld op de huidige Duodecim richtlijn. Het lijkt nuttig om bij elke vrouw met een fertiliteitsprobleem een basaal bloedbeeld te bepalen zodoende ongecontroleerde systeemziekten op te sporen. Andere laboratoriumonderzoeken worden best op indicatie uitgevoerd, vb. nuchtere glucose.

De huidige Duodecim richtlijn presenteert een lijst van mogelijke etiologieën van ovariële ontwikkelingsstoornissen. Dit lijkt zeker zinvol om te vermelden aangezien bloedonderzoek vaak gebruikt kan worden om het onderscheid tussen deze aandoeningen te maken. Deze aanbeveling wordt dus overgenomen. Verder wordt in de NICE richtlijn een aanbeveling gedaan omtrent progesteron. Men adviseert bij alle vrouwen met fertiliteitsproblemen een progesteronbepaling uit te voeren in de midluteale fase als bewijs voor een ovulatie. Bij onregelmatige menstruele cycli wordt dit best later in de cyclus uitgevoerd. Deze aanbevelingen steunen echter op enkele gedateerde observationele onderzoeken. Deze aanbevelingen worden bovendien niet weerhouden in de huidige Duodecim richtlijn en ook bij toetsing met het expertenpanel heerst er veel discussie. Hieruit concluderen we dat een progesteronbepaling nuttig is, maar best wordt uitgevoerd in of in overleg met de tweede lijn.

Zowel de huidige Duodecim als de NICE richtlijn adviseert om bij vrouwen met een onregelmatige cyclus FSH en LH te bepalen. Daarnaast kan de ovariële reserve ingeschat worden op basis van AMH. Om de aanbevelingen overzichtelijk te houden werd het onderscheid tussen eerste en tweede lijn geschrapt. Ondanks artsen geneigd zijn deze bloedonderzoeken uit te voeren, lijken specialisten iets meer vertrouwd met het bepalen en interpreteren van deze bloedonderzoeken dan huisartsen.

Een onregelmatige menstruele cyclus is een argument om verder onderzoek uit te voeren bij vrouwen met een onbeantwoorde kinderwens. Bovendien wordt verdere diagnostiek aan de hand van laboratoriumonderzoek best individueel aangepast aan de hand van andere symptomatologie, zoals in de NICE richtlijn geadviseerd wordt. Ook het expertenpanel gaat akkoord met de geadapteerde aanbevelingen om TSH en prolactine enkel te bepalen indien er anamnestische of klinische aanknopingspunten zijn voor respectievelijk schildklierstoornissen en hyperprolactinemie.

Bloedonderzoek bij mannen wordt in de huidige Duodecim richtlijn geadviseerd indien de sperma-analyse meerdere keren afwijkend is. In de huidige NICE richtlijn wordt hierover geen advies verstrekt. Gezien er geen argumenten zijn om deze aanbeveling te ontkrachten of wijzigen, wordt deze aanbeveling geadopteerd.

5.3 Kritische reflectie op bronnen

In de huidige NICE richtlijn en tijdens het nieuwe literatuuronderzoek werden belangrijke beperkingen van de bestaande artikels duidelijk. Ten eerste zijn de onderzoeken waarop de huidige aanbevelingen gebaseerd zijn vaak uitgevoerd en gepubliceerd in de jaren ‘80, ‘90 en de vroege jaren na de eeuwwisseling. Ze zijn met andere woorden dus eerder gedateerd in de

wetenschappelijke literatuur. Ten tweede zijn studies vaak retrospectief en observationeel en vaak op slechts een kleine steekproef uitgevoerd. Bovendien is blootstellingsonderzoek moeilijk uitvoerbaar, zowel ethisch als praktisch, gezien de ongekende en zeer uiteenlopende schadelijke effecten die mogelijk pas op lange termijn duidelijk worden en mogelijks onomkeerbaar zijn. Daarnaast is er vaak een belangrijk risico op bias, zoals bijvoorbeeld de 'recall bias' bij retrospectief onderzoek. Deze beperkingen zorgen ervoor dat de meeste aanbevelingen een eerder lage graad van evidentie hebben. Tevens wordt ook opgemerkt dat de meeste reviews naast hun inconclusiviteit, ook weinig spreken over de rol van de man in het verhaal.

5.4 Beperkingen van deze studie

Ook tijdens het vormen van deze masterproef bemerkten we enkele beperkingen aan ons onderzoek. Zo werd er telkens een literatuurstudie naar recente literatuur uitgevoerd en werden in Pubmed enkel systematic reviews van de afgelopen 10 jaar geïncludeerd. Dit gebeurde enerzijds omwille van de intentie tot gebruik van recente literatuur en anderzijds om de zoekresultaten wat te beperken gezien de uitgebreidheid van de klinische vragen. Dit zorgt ervoor dat er vaak een tijdsinterval is tussen de bronnen van de huidige aanbevelingen en de bronnen van de nieuwe literatuurstudie. Dit hoeft niet per se een probleem te zijn, maar is wel een belangrijke noot om mee te geven. Daarnaast werd in Cochrane enkel gezocht naar reviews over het reproductief effect van recreatieve drugs en niet van algemene geneesmiddelen. Verder was dit onderzoek vrij tijdsintensief in combinatie met het werken in de klinische praktijk waardoor er helaas geen uitgebreide praktijkimplementatie meer kon plaatsvinden binnen de beschikbare tijd.

Naast deze beperkingen aan het onderzoek werd ook meermaals duidelijk dat het voorzichtigheidsprincipe op de voorgrond treedt (vooral bij de eerste klinische vraag). Bij verschillende levensstijlfactoren is men het erover eens dat er een negatieve balans in voor- en nadelen heerst. Dat overgewicht, roken, alcohol en druggebruik een negatieve impact hebben op de algemene gezondheid en reproductieve gezondheid staat niet meer onder discussie. Over andere levensstijlfactoren heerst vaak nog meer onduidelijkheid of onenigheid. Ondanks de inconclusiviteit van de huidige onderzoeken lijkt een aanpak waarbij voorzichtigheid primeert absoluut gerechtvaardigd.

Daarnaast is bloedonderzoek vaak een laagdrempelige stap voor huisartsen om technisch onderzoek te kunnen bieden. Echter lijkt het van belang om deze onderzoeken bewust en onderbouwd aan te vragen. Dit zorgt ervoor dat er geen onnodige onderzoeken gebeuren, wat de kosten voor zowel patiënt als maatschappij beperkt en dat er vanuit de onderzoeksresultaten een beleid voortkomt. Bovendien lijkt het ook belangrijk om fertiliteitsproblemen niet puur te richten op technische (be-)handelingen maar ook een deel van de verantwoordelijkheid bij de patiënt te leggen en het belang van een gezonde levensstijl te benadrukken. Ook nabij zijn en je patiënt goed begeleiden en ondersteunen in de wereld van fertiliteit en fertiliteitsbehandelingen is een essentiële taak voor de huisarts, zo blijkt uit de getuigenis van een patiënt.

Ondanks enkele voorstellen tot wijzigingen en aanpassingen aan de huidige Duodecim richtlijn kunnen we besluiten dat er steeds nood blijft aan transparanter, uitgebreider en concreter onderzoek in deze tak van de geneeskunde.

6. Besluit

6.1 Besluit

Bij het bepalen van de klinische vragen ter adaptatie van de huidige Duodecim richtlijn aan de Belgische zorgcontext was levensstijl iets wat direct onze aandacht kreeg gezien haar essentiële rol op onze algemene gezondheid. Daarnaast heeft het mogelijk ook een belangrijke impact op de reproductieve gezondheid en meer bepaald de zwangerschapskansen. Vaak is er een inconclusief besluit vanuit de huidige literatuur, maar lijkt het hanteren van het voorzichtigheidsprincipe absoluut te rechtvaardigen.

Een bloedonderzoek is voor huisartsen een laagdrempelig en nuttig onderzoek. Als arts is het van belang om in overweging te nemen welke onderzoeken nuttig zijn bij een specifieke klinische vraag. Zo worden onnodige onderzoeken en kosten vermeden. Bovendien is het ook belangrijk dat we als arts weten welke consequenties vasthangen aan de laboresultaten.

De adaptatieprocedure van de Duodecim richtlijn bestaat uit drie delen: de screeningsfase, de adaptatiefase en de implementatiefase. Deze fases werden stap voor stap doorlopen volgens de vooropgestelde tijdslijn gedurende de driejarige Masteropleiding 'Master in de Huisartsgeneeskunde'. Het verloop van deze procedure kan gevolgd worden in de bijgevoegde matrix (zie bijlage 1).

Doorheen deze masterproef werd duidelijk dat de huidige literatuur en richtlijnen vaak gedateerde informatie bevatten. Veelal zijn onderzoeken beperkt in kwaliteit, mede door de beperkingen in het onderzoek, zoals kleine onderzoeksgroepen, retrospectief onderzoek, bias… Ondanks het feit dat de resultaten van de studies niet altijd eenduidig of van hoge kwaliteit zijn, is er geen twijfel mogelijk dat de mogelijke gezondheidsrisico's primeren en we geneigd zijn om een defensieve houding aan te nemen in levensstijladvies. Niettegenstaande deze beperkingen strookte de informatie van de huidige Duodecim richtlijn op veel vlakken met recente literatuur en de huidige NICE richtlijn. Er werden enkele adaptaties voorgesteld, dewelke finaal opgelijst werden in sectie 6.2.

Infertiliteit is een onderwerp waar veel over te lezen en ontdekken valt. Ook al is er al veel informatie beschikbaar en is het belang van dit onderwerp van groot belang in de huidige maatschappij, er blijft nood aan uitgebreider en concreter onderzoek.

6.2 Voorstel tot adaptatie van de Duodecim aanbevelingen na toetsing met expertenpanel

Aanpassingen ten opzichte van de huidige Duodecim richtlijn zijn in het vet aangegeven. Er wordt ook een voorstel tot graad van evidentie gedaan op basis van de GRADE-methodologie.

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

Leefgewoonte	Advies	GRADE
Gewicht	Overgewicht vermindert de **mannelijke** en vrouwelijke fertiliteit. Tegelijkertijd neemt het risico op miskraam toe. Ondergewicht vermindert de vrouwelijke fertiliteit.	1B
Roken	Roken vermindert de vrouwelijke fertiliteit **en verhoogt de kans op miskraam**. Roken vermindert de spermakwaliteit.	1B
Alcohol	Alcoholgebruik vermindert de vrouwelijke fertiliteit **en verhoogt mogelijks de kans op miskraam.** Overmatig alcoholgebruik vermindert de spermakwaliteit.	1B
Cafeïne	**Er is geen duidelijk verband tussen cafeïnegebruik en fertiliteitsproblemen. Er is mogelijks wel een verhoogd risico op miskraam bij > 2 koppen koffie per dag.**	2C
Scrotale temperatuur	**Mannen moeten geïnformeerd worden over een associatie tussen verhoogde scrotale temperatuur en verminderde spermakwaliteit. Het is echter onduidelijk of loszittend ondergoed de fertiliteit verbetert.**	2C
Omgevingsfactoren	**Sommige omgevingsfactoren (zoals bv. röntgenstralen, warmte, pesticiden en metalen) kunnen een negatieve invloed hebben op de fertiliteit.**	2B
Medicatie en drugs	**Sommige medicatie* en recreationele drugs** kunnen een negatieve invloed hebben op de vrouwelijke en mannelijke fertiliteit.**	*2B **1B
Voedingssupplementen	**Er is geen duidelijke evidentie om voedingssupplementen aan te bevelen om de fertiliteit te verbeteren. Foliumzuur is wel geïndiceerd ter preventie van neurale buisdefecten en heeft mogelijks een positief effect op de zwangerschapskans.**	1B
Voeding	**Een gezond voedingspatroon rijk aan groenten en fruit, volle graanproducten, peulvruchten en noten en niet te veel rood of bewerkt vlees en bewerkte producten bevordert mogelijks de fertiliteit bij mannen en vrouwen.**	1B
Fysieke activiteit	**Voldoende lichamelijke activiteit (150 minuten matig intensieve inspanning/week) bevordert de fertiliteit bij mannen en vrouwen. Bovendien**	1B

	hebben vrouwen ook minder risico op zwangerschapscomplicaties zoals zwangerschapsdiabetes en pre-eclampsie.	

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

Onderzoek	Advies	GRADE
Basaal bloedbeeld	Slecht gecontroleerde systeemziekten (bv. diabetes, epilepsie, inflammatoire darmziekten, coeliakie) kunnen de fertiliteit verminderen. Er wordt geadviseerd om een basaal bloedbeeld met bloedplaatjes en andere geïndiceerde basale laboratoriumonderzoeken uit te voeren, vb. nuchtere bloedglucose.	2C
Progesteron en oestrogeen	**Bij alle vrouwen met een fertiliteitsprobleem wordt geadviseerd om een progesteronbepaling te doen in de midluteale fase. Dit om aan te tonen dat er een ovulatie heeft plaatsgevonden.** **Bij vrouwen met onregelmatige menstruele cycli wordt geadviseerd om de progesteronbepaling later in de cyclus uit te voeren. Deze test dient wekelijks herhaald te worden tot een nieuwe menstruele cyclus start.** **Er wordt geadviseerd om deze progesteronbepaling uit te voeren in de tweede lijn.** **De bepaling van oestrogenen is niet nuttig.**	1C 1C 1C 1A
FSH LH AMH	Bij vrouwen met onregelmatige menstruele cycli wordt geadviseerd om een gonadotrofinebepaling uit te voeren: FSH en LH. Daarnaast wordt geadviseerd om de ovariële reserve in te schatten op basis van AMH. Een onregelmatige menstruatiecyclus is een aanwijzing voor verdere onderzoeken gebaseerd op andere symptomen.	1B 1B 1A
Prolactine	**Bij ovulatoire stoornissen, galactorroe of andere symptomen van een hypofysetumor wordt aangeraden om een prolactinebepaling uit te voeren.**	1C

TSH	**Bij ovulatoire stoornissen, menstruatiestoornissen of andere symptomen van schildklierstoornissen wordt aangeraden om een TSH te bepalen.**	1C
Man	Indien de sperma-analyse bij mannen herhaaldelijk abnormaal is, worden follow-up onderzoeken geadviseerd (FSH, LH, testosteron, karyotype, Y-chromosoom microdeletie) gezien bij de man ook hypogonadisme aan de basis kan liggen van infertiliteit. Dit wordt bij voorkeur uitgevoerd in de tweede lijn.	1B

7. Aanvullende noot: uit het leven gegrepen

Deze masterproef gaf mij de kans om in gesprek te gaan met een jonge vrouw die zelf te kampen had met een fertiliteitsprobleem. Het was een voorrecht voor mij om inzage te krijgen in lief en leed, in vragen en bezorgdheden, kortom in de beleving van een jong koppel waarbij fertiliteitsproblemen een deel werden van hun dagelijks leven. Daarnaast ben ik zeer dankbaar voor het mogen gebruiken van hun eigen expertise in de vorming van deze aanbevelingen. Meer dan eens werd duidelijk dat artsen en patiënten vaak met een andere blik naar dit probleem kijken. Als arts wordt logischerwijze vooral toegespitst op de medische en oplossingsgerichte kant van het verhaal, terwijl patiënten vaak ook nood hebben aan een luisterend oor en een empatisch begeleiding. Er heerst vaak nog een taboe op het onderwerp. De patiënten kunnen schaamte en schuld voelen bij het doorlopen van een fertiliteitstraject, waardoor het niet altijd makkelijk is om hier met hun persoonlijke omgeving over in gesprek te gaan. Iets wat me in het bijzonder bijbleef na het gesprek, was dat er zeker nog ruimte is om als arts extra aandacht te besteden aan de menselijke kant van het verhaal. We mogen niet vergeten dat dit voor de patiënten gaat om een onvervulde kinderwens, een levensgebeurtenis. Ik ben ervan overtuigd dat er als huisarts een belangrijke rol weggelegd is in het infertiliteitsverhaal. De verschillende CanMeds rollen sluiten naadloos aan bij de verwachtingen van de patiënt en de doelen als arts. Niet enkel een medisch expert zijn die zich op tijd en stond bijleest over het onderwerp, maar ook iemand die de zorg dirigeert en in goede banen leidt, die communiceert met patiënten en tweede lijn, iemand die gepaste preconceptionele adviezen geeft, iemand die nabij is en de patiënt op deze tocht begeleidt in al zijn facetten.

Mijn oprechte dank aan Bieke, die mij als mens en als arts meenam in hun verhaal.

8. Referenties

1. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. PLoS Med. 2012 Dec 18;9(12):e1001356.

2. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod. 2007 Jun;22(6):1506–12.

3. Rutstein SO, Shah IH. Infecundity, Infertility, and Childlessness in Developing Countries. 2004. 56 p.

4. Obesity and overweight [Internet]. [cited 2022 Feb 20]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

5. Tobacco [Internet]. [cited 2022 Feb 20]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco

6. Alcohol [Internet]. [cited 2022 Feb 20]. Available from: https://www.who.int/health-topics/alcohol

7. Jensen TK, Scheike T, Keiding N, Schaumburg I, Grandjean P. Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. Epidemiology. 1999 Jul;10(4):422–8.

8. Bolúmar F, Olsen J, Rebagliato M, Sáez-Lloret I, Bisanti L. Body mass index and delayed conception: a European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. Am J Epidemiol [Internet]. 2000 Jun 1 [cited 2022 Mar 8];151(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10873131/

9. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. Br J Obstet Gynaecol [Internet]. 1992 Feb [cited 2022 Mar 8];99(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1554664/

10. Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, te Velde ER, Habbema JD, Vrieswijk B, et al. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. BMJ. 1993 Feb 20;306(6876):484–7.

11. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. Fertil Steril. 1994 Apr;61(4):598–604.

12. Website [Internet]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/296222760_Maximizing_weight_loss_in_the_overweight_infertile_patient_-_A_prospective_randomized_controlled_trial

13. Wentz AC. Body weight and amenorrhea. Obstet Gynecol [Internet]. 1980 Oct [cited 2022 Mar 8];56(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7422193/

14. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. Fertil Steril. 2003 May;79(5):1136–40.

15. 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 [Internet]. Vol. 80, Fertility and Sterility. 2003. p. 238. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(03)01566-8

16. 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 [Internet]. Vol. 80, Fertility and Sterility. 2003. p. 232. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(03)01536-x

17. Bates GW, Bates SR, Whitworth NS. Reproductive failure in women who practice weight control. Fertil Steril. 1982 Mar;37(3):373–8.

18. van der Spuy ZM, Steer PJ, McCusker M, Steele SJ, Jacobs HS. Outcome of pregnancy in underweight women after spontaneous and induced ovulation. Br Med J . 1988 Apr 2;296(6627):962–5.

19. Boedt T, Vanhove A-C, Vercoe MA, Matthys C, Dancet E, Lie Fong S. Preconception lifestyle advice for people with infertility. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Apr 29;4:CD008189.

20. Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence [Internet]. Vol. 23, Human Reproduction Update. 2017. p. 681–705. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmx027

21. Mena GP, Mielke GI, Brown WJ. The effect of physical activity on reproductive health outcomes in young women: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2019 Sep 11;25(5):541–63.

22. Hunter E, Avenell A, Maheshwari A, Stadler G, Best D. The effectiveness of weight-loss lifestyle interventions for improving fertility in women and men with overweight or obesity and infertility: A systematic review update of evidence from randomized controlled trials. Obes Rev. 2021 Dec;22(12):e13325.

23. Espinós JJ, Solà I, Valli C, Polo A, Ziolkowska L, Martínez-Zapata MJ. The Effect of Lifestyle Intervention on Pregnancy and Birth Outcomes on Obese Infertile Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Fertil Steril. 2020 Apr;14(1):1–9.

24. Kim SY, Park E-S, Kim HW. Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions for Overweight or Obese Infertile Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2020 Oct 13;17(20). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17207438

25. Boots C, Stephenson M. Does Obesity Increase the Risk of Miscarriage in Spontaneous Conception: A Systematic Review [Internet]. Vol. 29, Seminars in Reproductive Medicine. 2011. p. 507–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1293204

26. Moslehi N, Shab-Bidar S, Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Azizi F. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis. Menopause. 2018 Sep;25(9):1046–55.

27. Salas-Huetos A, Maghsoumi-Norouzabad L, James ER, Carrell DT, Aston KI, Jenkins TG, et al. Male adiposity, sperm parameters and reproductive hormones: An updated systematic review and collaborative meta-analysis. Obes Rev. 2021 Jan;22(1):e13082.

28. Guo D, Wu W, Tang Q, Qiao S, Chen Y, Chen M, et al. The impact of BMI on sperm parameters and the metabolite changes of seminal plasma concomitantly. Oncotarget. 2017 Jul 25;8(30):48619–34.

29. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. Hum Reprod Update. 2013 May;19(3):221–31.

30. Wang S, Sun J, Wang J, Ping Z, Liu L. Does obesity based on body mass index affect semen quality?-A meta-analysis and systematic review from the general population rather than the infertile population. Andrologia [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 Feb 20];53(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34028074/

31. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2015 Nov;31(5):593–604.

32. Radin R, Mumford SL, Silver RM, Lynch AM, Perkins N, Sjaarda L, et al. Recent weight-control efforts before trying to conceive, fecundability, and ovulation among fecund women [Internet]. Vol. 106, Fertility and Sterility. 2016. p. e102. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.296

33. Hakimi O, Cameron L-C. Effect of Exercise on Ovulation: A Systematic Review. Sports Med. 2017 Aug;47(8):1555–67.

34. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 1998 Jun;13(6):1532–9.

35. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? Fertil Steril [Internet]. 1996 Nov [cited 2022 Mar 8];66(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8893667/

36. Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. Fertil Steril [Internet]. 2000 Oct [cited 2022 Mar 8];74(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11020514/

37. Raymond EG, Cnattingius S, Kiely JL. Effects of maternal age, parity, and smoking on the risk of stillbirth [Internet]. Vol. 101, BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1994. p. 301–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1994.tb13614.x

38. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC; 2004. 1452 p.

39. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Preterm and term births of small for gestational age infants: a population-based study of risk factors among nulliparous women. Br J Obstet Gynaecol. 1998 Sep;105(9):1011–7.

40. Kleinman JC, Pierre MB, Madans JH, Land GH, Schramm WF. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. Am J Epidemiol [Internet]. 1988 Feb [cited 2022 Mar 8];127(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3337083/

41. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. Fertil Steril. 1994 Jan;61(1):35–43.

42. Merino G, Lira SC, Martínez-Chéquer JC. Effects of cigarette smoking on semen characteristics of a population in Mexico. Arch Androl. 1998 Jul;41(1):11–5.

43. Zhang JP, Meng QY, Wang Q, Zhang LJ, Mao YL, Sun ZX. Effect of smoking on semen quality of infertile men in Shandong, China. Asian J Androl. 2000 Jun;2(2):143–6.

44. Künzle R, Mueller MD, Hänggi W, Birkhäuser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. Fertil Steril. 2003 Feb;79(2):287–91.

45. Trummer H, Habermann H, Haas J, Pummer K. The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. Hum Reprod. 2002 Jun;17(6):1554–9.

46. Dunphy BC, Barratt CL, von Tongelen BP, Cooke ID. Male cigarette smoking and fecundity in couples attending an infertility clinic. Andrologia. 1991 May;23(3):223–5.

47. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. Eur Urol. 2016 Oct;70(4):635–45.

48. Oostingh EC, Hall J, Koster MPH, Grace B, Jauniaux E, Steegers-Theunissen RPM. The impact of maternal lifestyle factors on periconception outcomes: a systematic review of observational studies. Reprod Biomed Online. 2019 Jan;38(1):77–94.

49. Corona G, Sansone A, Pallotti F, Ferlin A, Pivonello R, Isidori AM, et al. People smoke for nicotine, but lose sexual and reproductive health for tar: a narrative review on the effect of cigarette smoking on male sexuality and reproduction [Internet]. Vol. 43, Journal of Endocrinological Investigation. 2020. p. 1391–408. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s40618-020-01257-x

50. Åsenius F, Danson AF, Marzi SJ. DNA methylation in human sperm: a systematic review. Hum Reprod Update. 2020 Nov 1;26(6):841–73.

51. Oldereid NB, Wennerholm U-B, Pinborg A, Loft A, Laivuori H, Petzold M, et al. The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2018 May 1;24(3):320–89.

52. Duko B, Pereira G, Tait RJ, Nyadanu SD, Betts K, Alati R. Prenatal Tobacco Exposure and the Risk of Tobacco Smoking and Dependence in Offspring: a Systematic Review and Meta-Analysis. Drug Alcohol Depend. 2021 Oct 1;227:108993.

53. [No title] [Internet]. [cited 2022 Mar 13]. Available from: https://www.alcoholpolicy.net/files/RCOG_Alcohol_pregnancy_March_06.pdf

54. Great Britain. Department of Health. Sensible Drinking: The Report of an Inter-departmental Working Group. 1995. 103 p.

55. Zaadstra BM, Looman CW, te Velde ER, Habbema JD, Karbaat J. Moderate drinking: no impact on female fecundity. Fertil Steril. 1994 Nov;62(5):948–54.

56. Olsen J, Bolumar F, Boldsen J, Bisanti L. Does moderate alcohol intake reduce fecundability? A European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility and Subfecundity. Alcohol Clin Exp Res. 1997 Apr;21(2):206–12.

57. Juhl M, Am NA, Grønbaek M, Olsen J. Moderate alcohol consumption and waiting time to pregnancy. Hum Reprod [Internet]. 2001 Dec [cited 2022 Mar 13];16(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11726599/

58. Joesoef MR, Beral V, Aral SO, Rolfs RT, Cramer DW. Fertility and use of cigarettes, alcohol, marijuana, and cocaine. Ann Epidemiol. 1993 Nov;3(6):592–4.

59. Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility [Internet]. Vol. 70, Fertility and Sterility. 1998. p. 632–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00257-x

60. Juhl M, Olsen J, Andersen A-MN, Grønbaek M. Intake of wine, beer and spirits and waiting time to pregnancy. Hum Reprod. 2003 Sep;18(9):1967–71.

61. [No title] [Internet]. [cited 2022 Mar 13]. Available from: https://www.alcoholpolicy.net/files/RCOG_Alcohol_pregnancy_March_06.pdf

62. Brzek A. Alcohol and male fertility (preliminary report). Andrologia. 1987 Jan;19(1):32–6.

63. Dunphy BC, Barratt CL, Cooke ID. Male alcohol consumption and fecundity in couples attending an infertility clinic. Andrologia. 1991 May;23(3):219–21.

64. Oldereid NB, Rui H, Purvis K. Life styles of men in barren couples and their relationship to sperm quality. Int J Fertil. 1992 Nov;37(6):343–9.

65. Website [Internet]. Available from: Department of Health. Alcohol and Health. Drinking Sensibly. 2002. [www.doh.gov.uk/alcohol/alcoholandhealth.htm] Accessed 7 January 2004.

66. Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. Hum Reprod Update. 2017 Jul 1;23(4):371–89.

67. Fan D, Liu L, Xia Q, Wang W, Wu S, Tian G, et al. Female alcohol consumption and fecundability: a systematic review and dose-response meta-analysis. Sci Rep. 2017 Oct 23;7(1):13815.

68. Wilcox AJ. Caffeinated beverages and decreased fertility. Lancet. 1989 Apr 15;1(8642):840.

69. Joesoef MR, Beral V, Rolfs RT, Aral SO, Cramer DW. Are caffeinated beverages risk factors for delayed conception? Lancet. 1990 Jan 20;335(8682):136–7.

70. Marshburn PB, Sloan CS, Hammond MG. Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking, and ethanol consumption. Fertil Steril [Internet]. 1989 Jul [cited 2022 Mar 13];52(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2744185/

71. Lyngsø J, Ramlau-Hansen CH, Bay B, Ingerslev HJ, Hulman A, Kesmodel US. Association between coffee or caffeine consumption and fecundity and fertility: a systematic review and dose–response meta-analysis [Internet]. Vol. 9, Clinical Epidemiology. 2017. p. 699–719. Available from: http://dx.doi.org/10.2147/clep.s146496

72. Bu F-L, Feng X, Yang X-Y, Ren J, Cao H-J. Relationship between caffeine intake and infertility: a systematic review of controlled clinical studies. BMC Womens Health. 2020 Jun 16;20(1):125.

73. Jahanfar S, Jaafar SH. Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 9;(6):CD006965.

74. Ricci E, Viganò P, Cipriani S, Somigliana E, Chiaffarino F, Bulfoni A, et al. Coffee and caffeine intake and male infertility: a systematic review. Nutr J. 2017 Jun 24;16(1):37.

75. Mieusset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. Int J Androl. 1995 Aug;18(4):169–84.

76. Hjollund NHI, Storgaard L, Ernst E, Bonde JP, Olsen J. Impact of diurnal scrotal temperature on semen quality. Reprod Toxicol. 2002 May;16(3):215–21.

77. Hjollund NH, Bonde JP, Jensen TK, Olsen J. Diurnal scrotal skin temperature and semen quality. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. Int J Androl [Internet]. 2000 Oct [cited 2022 Mar 13];23(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11012789/

78. Thonneau P, Bujan L, Multigner L, Mieusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. Hum Reprod. 1998 Aug;13(8):2122–5.

79. Tiemessen CH, Evers JL, Bots RS. Tight-fitting underwear and sperm quality. Lancet. 1996 Jun 29;347(9018):1844–5.

80. Munkelwitz R, Gilbert BR. Are boxer shorts really better? A critical analysis of the role of underwear type in male subfertility. J Urol [Internet]. 1998 Oct [cited 2022 Feb 20];160(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9751347/

81. Jung A, Leonhardt F, Schill W-B, Schuppe H-C. Influence of the type of undertrousers and physical activity on scrotal temperature. Hum Reprod. 2005 Apr;20(4):1022–7.

82. Nikolopoulos I, Osman W, Haoula Z, Jayaprakasan K, Atiomo W. Scrotal cooling and its benefits to male fertility: a systematic review. J Obstet Gynaecol. 2013 May;33(4):338–42.

83. Gold EB, Lasley BL, Schenker MB. Introduction: rationale for an update. Reproductive hazards. Occup Med. 1994 Jul;9(3):363–72.

84. Clifton DK, Bremner WJ. The Effect of Testicular X-irradiation on Spermatogenesis in Man [Internet]. Vol. 4, Journal

of Andrology. 1983. p. 387–92. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/j.1939-4640.1983.tb00765.x

85. Gennart J-P, Buchet J-P, Roels H, Ghyselen P, Ceulemans E, Lauwerys R. Fertility of Male Workers Exposed to Cadmium, Lead, or Manganese [Internet]. Vol. 135, American Journal of Epidemiology. 1992. p. 1208–19. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116227

86. Alexander BH, Checkoway H, van Netten C, Muller CH, Ewers TG, Kaufman JD, et al. Semen quality of men employed at a lead smelter [Internet]. Vol. 53, Occupational and Environmental Medicine. 1996. p. 411–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/oem.53.6.411

87. Robins TG, Bornman MS, Ehrlich RI, Cantrell AC, Pienaar E, Vallabh J, et al. Semen quality and fertility of men employed in a South African lead acid battery plant [Internet]. Vol. 32, American Journal of Industrial Medicine. 1997. p. 369–76. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0274(199710)32:4<369::aid-ajim8>3.0.co;2-p

88. Telisman S, Cvitković P, Jurasović J, Pizent A, Gavella M, Rocić B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. Environ Health Perspect. 2000 Jan;108(1):45–53.

89. Lancranjan I, Popescu HI, GAvănescu O, Klepsch I, Serbănescu M. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. Arch Environ Health. 1975 Aug;30(8):396–401.

90. Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, et al. Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. Occup Environ Med. 2002 Apr;59(4):234–42.

91. Coste J, Mandereau L, Pessione F, Bregu M, Faye C, Hemon D, et al. Lead-exposed workmen and fertility: a cohort study on 354 subjects. Eur J Epidemiol. 1991 Mar;7(2):154–8.

92. Curtis KM, Savitz DA, Weinberg CR, Arbuckle TE. The Effect of Pesticide Exposure on Time to Pregnancy [Internet]. Vol. 10, Epidemiology. 1999. p. 112–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1097/00001648-199903000-00005

93. Carré J, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R. Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review. Environ Health. 2017 Jul 28;16(1):82.

94. Conforti A, Mascia M, Cioffi G, De Angelis C, Coppola G, De Rosa P, et al. Air pollution and female fertility: a systematic review of literature. Reprod Biol Endocrinol. 2018 Dec 30;16(1):117.

95. Frutos V, González-Comadrán M, Solà I, Jacquemin B, Carreras R, Checa Vizcaíno MA. Impact of air pollution on fertility: a systematic review. Gynecol Endocrinol. 2015 Jan;31(1):7–13.

96. Lafuente R, García-Blàquez N, Jacquemin B, Checa MA. Outdoor air pollution and sperm quality. Fertil Steril. 2016 Sep 15;106(4):880–96.

97. Checa Vizcaíno MA, González-Comadran M, Jacquemin B. Outdoor air pollution and human infertility: a systematic review. Fertil Steril. 2016 Sep 15;106(4):897–904.e1.

98. Caserta D, Costanzi F, De Marco MP, Di Benedetto L, Matteucci E, Assorgi C, et al. Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Endometrial Receptivity and Embryo Implantation: A Systematic Review of 34 Mouse Model Studies. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2021 Jun 25;18(13). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18136840

99. Hipwell AE, Kahn LG, Factor-Litvak P, Porucznik CA, Siegel EL, Fichorova RN, et al. Exposure to non-persistent chemicals in consumer products and fecundability: a systematic review. Hum Reprod Update. 2019 Jan 1;25(1):51–71.

100. Kay VR, Bloom MS, Foster WG. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in males. Crit Rev Toxicol. 2014 Jul;44(6):467–98.

101. Mogelijk hormoonverstorende stoffen [Internet]. [cited 2022 Feb 20]. Available from: https://www.rivm.nl/hormoonverstorende-stoffen/nieuwe-pagina

102. Warembourg C, Cordier S, Garlantézec R. An update systematic review of fetal death, congenital anomalies, and fertility disorders among health care workers. Am J Ind Med. 2017 Jun;60(6):578–90.

103. Noorimotlagh Z, Haghighi NJ, Ahmadimoghadam M, Rahim F. An updated systematic review on the possible effect of nonylphenol on male fertility. Environ Sci Pollut Res Int. 2017 Feb;24(4):3298–314.

104. Environmental Risk Limits for Alkylphenols and Alkylphenol ethoxylates [Internet]. [cited 2022 Feb 20]. Available from: https://www.rivm.nl/publicaties/environmental-risk-limits-for-alkylphenols-and-alkylphenol-ethoxylates

105. Feijó M, Martins RVL, Socorro S, Pereira L, Correia S. Effects of the endocrine disruptor vinclozolin in male reproduction: a systematic review and meta-analysis†. Biol Reprod. 2021 May 7;104(5):962–75.

106. Ianos O, Sari-Minodier I, Villes V, Lehucher-Michel M-P, Loundou A, Perrin J. Meta-Analysis Reveals the Association Between Male Occupational Exposure to Solvents and Impairment of Semen Parameters. J Occup Environ Med. 2018 Oct;60(10):e533–42.

107. Snijder CA, te Velde E, Roeleveld N, Burdorf A. Occupational exposure to chemical substances and time to pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update. 2012 May;18(3):284–300.

108. Balise VD, Meng C-X, Cornelius-Green JN, Kassotis CD, Kennedy R, Nagel SC. Systematic review of the association between oil and natural gas extraction processes and human reproduction. Fertil Steril. 2016 Sep 15;106(4):795–819.

109. Exposure of alcohol, tobacco, and marijuana exposure and time to pregnancy. Fertil Steril. 2017 Sep 1;108(3):e30–1.

110. Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, Bramer W, van Puijenbroek E, Hazes JMW, et al. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: a systematic review. Hum Reprod Update. 2020 Nov 1;26(6):961–1001.

111. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. Semin Arthritis Rheum. 2019 Apr;48(5):911–20.

112. Banerjee A, Scarpa M, Pathak S, Burra P, Sturniolo GC, Russo FP, et al. Inflammatory Bowel Disease Therapies Adversely Affect Fertility in Men- A Systematic Review and Meta-analysis. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 20];19(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30864530/

113. Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, et al. The impact of drugs on male fertility: a review. Andrology [Internet]. 2017 Jul [cited 2022 Feb 20];5(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28622464/

114. Khaki A. Assessment on the adverse effects of Aminoglycosides and Flouroquinolone on sperm parameters and male reproductive tissue: A systematic review. Iran J Reprod Med [Internet]. 2015 Mar [cited 2022 Feb 20];13(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000002/

115. Payne KS, Mazur DJ, Hotaling JM, Pastuszak AW. Cannabis and Male Fertility: A Systematic Review. J Urol. 2019 Oct;202(4):674–81.

116. Srinivasan M, Hamouda RK, Ambedkar B, Arzoun HI, Sahib I, Fondeur J, et al. The Effect of Marijuana on the Incidence and Evolution of Male Infertility: A Systematic Review. Cureus. 2021 Dec;13(12):e20119.

117. Rajanahally S, Raheem O, Rogers M, Brisbane W, Ostrowski K, Lendvay T, et al. The relationship between cannabis and male infertility, sexual health, and neoplasm: a systematic review. Andrology. 2019 Mar;7(2):139–47.

118. Roncero C, Valriberas-Herrero I, Mezzatesta-Gava M, Villegas JL, Aguilar L, Grau-López L. Cannabis use during pregnancy and its relationship with fetal developmental outcomes and psychiatric disorders. A systematic review. Reprod Health. 2020 Feb 17;17(1):25.

119. Priddy AR, Killick SR, Elstein M, Morris J, Sullivan M, Patel L, et al. The effect of prostaglandin synthetase inhibitors on human preovulatory follicular fluid prostaglandin, thromboxane, and leukotriene concentrations. J Clin Endocrinol Metab. 1990 Jul;71(1):235–42.

120. Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. Fertil Steril. 1987 May;47(5):773–7.

121. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. Arch Intern Med. 2000 Mar 13;160(5):610–9.

122. Marmor D. The effects of sulphasalazine on male fertility [Internet]. Vol. 9, Reproductive Toxicology. 1995. p. 219–23. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/0890-6238(95)00002-r

123. French AE, Koren G, Motherisk Team. Effect of methotrexate on male fertility. Can Fam Physician. 2003 May;49:577.

124. Bath LE, Wallace WHB, Critchley HOD. Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation. BJOG. 2002 Feb;109(2):107–14.

125. Meirow D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction [Internet]. Vol. 7, Human

Reproduction Update. 2001. p. 535–43. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/humupd/7.6.535

126. Shalet SM. Cytotoxic endocrinopathy: a legacy of insults. J R Soc Med. 1997 Apr;90(4):192–9.

127. Beeley L. Drug-induced sexual dysfunction and infertility. Adverse Drug React Acute Poisoning Rev. 1984 Spring;3(1):23–42.

128. Grodstein F, Goldman MB, Ryan L, Cramer DW. Self-reported use of pharmaceuticals and primary ovulatory infertility. Epidemiology. 1993 Mar;4(2):151–6.

129. Van Thiel DH, Gavaler JS, Smith WI Jr, Paul G. Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men using cimetidine. N Engl J Med. 1979 May 3;300(18):1012–5.

130. Fody EP, Walker EM. Effects of drugs on the male and female reproductive systems. Ann Clin Lab Sci [Internet]. 1985 [cited 2022 Mar 13];15(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4062226/

131. Knuth UA, Maniera H, Nieschlag E. Anabolic steroids and semen parameters in bodybuilders. Fertil Steril. 1989 Dec;52(6):1041–7.

132. Torres-Calleja J, González-Unzaga M, DeCelis-Carrillo R, Calzada-Sánchez L, Pedrón N. Effect of androgenic anabolic steroids on sperm quality and serum hormone levels in adult male bodybuilders. Life Sci. 2001 Mar 2;68(15):1769–74.

133. Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Recreational drug use and the risk of primary infertility. Epidemiology. 1990 May;1(3):195–200.

134. Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, McSharry JE, Hellenbrand K, Leo-Summers L. Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. Fertil Steril. 1990 Feb;53(2):315–22.

135. Scott R, MacPherson A, Yates RW, Hussain B, Dixon J. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. Br J Urol. 1998 Jul;82(1):76–80.

136. Westphal LM, Polan ML, Trant AS, Mooney SB. A nutritional supplement for improving fertility in women: a pilot study. J Reprod Med. 2004 Apr;49(4):289–93.

137. Yogasundram HM, Hui AJO, Sia CYS, Chui AC, Waldock WJ, Quenby S, et al. Reproductive outcomes in women and men using complementary and alternative medicine treatment and not receiving artificial reproductive technology: a systematic review [Internet]. Vol. 303, Archives of Gynecology and Obstetrics. 2021. p. 821–35. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05836-4

138. Vitagliano A, Petre GC, Francini-Pesenti F, De Toni L, Di Nisio A, Grande G, et al. Dietary Supplements for Female Infertility: A Critical Review of Their Composition. Nutrients [Internet]. 2021 Oct 11;13(10). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/nu13103552

139. Ried K. Chinese herbal medicine for female infertility: an updated meta-analysis. Complement Ther Med. 2015 Feb;23(1):116–28.

140. Tan L, Tong Y, Sze SC, Xu M, Shi Y, Song XY, et al. Chinese herbal medicine for infertility with anovulation: a systematic review. J Altern Complement Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Feb 20];18(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23198826/

141. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 Jul 28 [cited 2022 Feb 20];7(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28752910/

142. Moridi I, Chen A, Tal O, Tal R. The Association between Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients [Internet]. 2020 May 28;12(6). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/nu12061567

143. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. Fertil Steril. 2014 Aug;102(2):460–8.e3.

144. Salas-Huetos A, Rosique-Esteban N, Becerra-Tomás N, Vizmanos B, Bulló M, Salas-Salvadó J. The Effect of Nutrients and Dietary Supplements on Sperm Quality Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Adv Nutr. 2018 Nov 1;9(6):833–48.

145. Kuchakulla M, Soni Y, Patel P, Parekh N, Ramasamy R. A Systematic Review and Evidence-based Analysis of Ingredients in Popular Male Fertility Supplements. Urology. 2020 Feb;136:133–41.

146. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility [Internet]. Vol. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd007411.pub4

147. Garolla A, Petre GC, Francini-Pesenti F, De Toni L, Vitagliano A, Di Nisio A, et al. Dietary Supplements for Male Infertility: A Critical Evaluation of Their Composition. Nutrients [Internet]. 2020 May 19;12(5). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/nu12051472

148. Buhling K, Schumacher A, Eulenburg CZ, Laakmann E. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: a meta-analysis and systematic review. Reprod Biomed Online. 2019 Aug;39(2):269–79.

149. Hoek J, Steegers-Theunissen RPM, Willemsen SP, Schoenmakers S. Paternal Folate Status and Sperm Quality, Pregnancy Outcomes, and Epigenetics: A Systematic Review and Meta-Analysis. Mol Nutr Food Res [Internet]. 2020 May [cited 2022 Feb 20];64(9). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032459/

150. Omar MI, Pal RP, Kelly BD, Bruins HM, Yuan Y, Diemer T, et al. Benefits of Empiric Nutritional and Medical Therapy for Semen Parameters and Pregnancy and Live Birth Rates in Couples with Idiopathic Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2019 Apr;75(4):615–25.

151. Falsig A-ML, Gleerup CS, Knudsen UB. The influence of omega-3 fatty acids on semen quality markers: a systematic PRISMA review. Andrology. 2019 Nov;7(6):794–803.

152. Lv Q, Liang X, Nong K, Gong Z, Qin T, Qin X, et al. Advances in Research on the Toxicological Effects of Selenium. Bull Environ Contam Toxicol [Internet]. 2021 May [cited 2022 Feb 20];106(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420800/

153. Chiu Y-H, Chavarro JE, Souter I. Diet and female fertility: doctor, what should I eat? Fertil Steril. 2018 Sep;110(4):560–9.

154. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. Am J Obstet Gynecol. 2018 Apr;218(4):379–89.

155. Grieger JA, Grzeskowiak LE, Bianco-Miotto T, Jankovic-Karasoulos T, Moran LJ, Wilson RL, et al. Pre-pregnancy fast food and fruit intake is associated with time to pregnancy. Hum Reprod. 2018 Jun 1;33(6):1063–70.

156. Giahi L, Mohammadmoradi S, Javidan A, Sadeghi MR. Nutritional modifications in male infertility: a systematic review covering 2 decades. Nutr Rev. 2016 Feb;74(2):118–30.

157. [No title] [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20191011_hgr-9284_fbdg_vweb.pdf

158. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. Hum Reprod Update. 2007 May;13(3):209–23.

159. Ibañez-Perez J, Santos-Zorrozua B, Lopez-Lopez E, Matorras R, Garcia-Orad A. An update on the implication of physical activity on semen quality: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2019 Apr;299(4):901–21.

160. McKinnon CJ, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Wesselink AK, Hahn KA, et al. Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study. Fertil Steril [Internet]. 2016 Aug [cited 2022 Feb 26];106(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27125230/

161. Hull MGR, Savage PE, Bromham DR, Ismail AAA, Morris AF. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles [Internet]. Vol. 37, Fertility and Sterility. 1982. p. 355–60. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)46095-4

162. Abdulla U, Diver MJ, Hipkin LJ, Davis JC. Plasma progesterone levels as an index of ovulation [Internet]. Vol. 90, BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1983. p. 543–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1983.tb08965.x

163. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. Br Med J . 1984 Jan 7;288(6410):7–9.

164. Melo P, Chung Y, Pickering O, Price MJ, Fishel S, Khairy M, et al. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Mar 1];116(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34384594/

165. Overview | Fertility problems: assessment and treatment | Guidance | NICE. [cited 2022 Mar 6]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg156

166. Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. N Engl J Med [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2022 Mar 6];382(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32130815/

167. Vanrell JA, Balasch J. Prolactin in the evaluation of luteal phase in infertility. Fertil Steril. 1983 Jan;39(1):30–3.

168. Laufer MR, Floor AE, Parsons KE, Kuntz KM, Barbieri RL, Friedman AJ. Evaluation of hormonal testing in the screening for in vitro fertilization (IVF) of women with tubal factor infertility. J Assist Reprod Genet. 1995 Feb;12(2):93–6.

169. Varkopoulou K, Dericks-Tan JS, Taubert HD. [The diagnostic value of routine prolactin determination in sterility patients]. Zentralbl Gynakol. 1993;115(4):167–70.

170. Glazener CM, Kelly NJ, Hull MG. Prolactin measurement in the investigation of infertility in women with a normal menstrual cycle. Br J Obstet Gynaecol. 1987 Jun;94(6):535–8.

171. Stratford GA, Barth JH, Rutherford AJ, Balen AH. Plasma prolactin measurement is not indicated in women in the routine investigation of uncomplicated infertility. Hum Fertil [Internet]. 1999 [cited 2022 Mar 6];2(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11844330/

172. Suliman AM, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. Clin Chem. 2003 Sep;49(9):1504–9.

173. Fahie-Wilson M. In hyperprolactinemia, testing for macroprolactin is essential. Clin Chem. 2003 Sep;49(9):1434–6.

174. Website [Internet]. Available from: https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01852.x

175. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol [Internet]. 1977 Dec [cited 2022 Mar 6];7(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/598014/

176. DEFINE_ME [Internet]. [cited 2022 Mar 6]. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(85)91741-6/fulltext

177. Shalev E, Eliyahu S, Ziv M, Ben-Ami M. Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary? Am J Obstet Gynecol. 1994 Nov;171(5):1191–2.

178. Stratford GA, Barth JH, Rutherford AJ, Balen AH. Value of thyroid function tests in routine screening of women investigated for infertility. Hum Fertil . 2000;3(3):203–6.

179. Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 Jun 25 [cited 2022 Mar 6];6(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31236916/

180. Myneni R, Chawla HV, Grewal AS, Vivekanandan G, Ndakotsu A, Abubacker AP, et al. Thyroxine Replacement for Subfertile Females With Subclinical Hypothyroidism and Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review. Cureus [Internet]. 2021 Aug 4 [cited 2022 Mar 6];13(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34513447/

181. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001056

9. Bijlage

9.1. Matrix

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 dan 2000	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 dan 2000	8/mrt/20
KCE	Infertiliteit	1 (0)	Niet relevant	8/mrt/20
HGR-CSS	Infertiliteit	4 (0)	Niet relevant	8/mrt/20
Minerva	Infertiltieit	1 (0)	Niet relevant	8/mrt/20

Stap 3: Screen gevonden richtlijnen (max. 7)

	Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	Organisatie	Land	Publicatie-jaar
Totaal:				
	Subfertiliteit	NHG	Nederland	2010
	Fertility Problems: assessment and treatment	NICE	Verenigd Koninkrijk	2013
	Managment of Obstructive Azoospermia	American Urological Association	Verenigde Staten	2010
	Management of Infertility	Duke Evidence-based Practice Center	Verenigde Staten	2019
	Effectiveness of assisted reproductive treatment	Duke University Evidence-based Practice Center	Verenigde Staten	2008
	Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline	Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine	Verenigde Staten	2019
	In vitro fertilisation for unexplained subfertility	Cochrane Database Systematic Reviews	Verenigd Koninkrijk	2015
	Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success	University of York: Centre for Reviews and Dissemination	Verenigd Koninkrijk	2004

Url of link document	Periode waarin naar literatuur werd gezocht	Evaluatie			
		Bron geselecteerd	Bron uitgesloten	Reden voor exclusie	Commentaar
		3	5		
https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/subfertiliteit	1965 - 2019	1	0		
https://www.nice.org.uk/guidance/cg156	2004 - 2017	1	0		
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	
https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-217-infertility-final-report.pdf	1982 - 2018	1	0		Twijfelgeval: dit gaat vooral over de behandeling van infertiliteit en is niet toepasbaar op de 1e en 2e klinische vraag
https://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/infertility/infertility.pdf	1966 - januari 2008	0	1	Geen duidelijke levels of Evidence terug te vinden	
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	
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12076476	1946 - mei 2015	0	1	Dit is geen richtlijn, maar een review	
https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12002002034&AccessionNumber=12002002034	1984 - 2002	0	1	Dit is een systematic review, geen richtlijn	

STAP 4.1 Beoordeel geselecteerde richtlijnen met AGREE II

RICHTLIJN TITEL: NICE guideline - Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
Scope and purpose	1	7	7	Evaluator 1 = Charlotte, Evaluator 2 = Sarah
	2	7	7	
	3	7	7	
TOTAAL /21		21	21	
Stakeholder involvement	4	4	5	Bij iedereen wordt naam en discipline weergegeven, maar geen naam van de instelling/organisatie + geen plaats + geen duidelijke omschrijving van de rol in de werkgroep. Daarnaast zijn er 'Research assistants and fellows' in het panel dus hiermee bedoelen ze vermoedelijk iemand die gespecialiseerd is in research (en dus soort van 'epidemiologist').
	5	1	1	Niet duidelijk terug te vinden, tenzij men hiermee doelt op de 'Consumer Representative' (zie Full Guideline, pag. 8) Verder is er geen duidelijk gebruikte strategie te vinden over hoe patiënten betrokken zouden geweest zijn in het opmaken van deze richtlijn.
	6	7 -> 6	6	Zie 'Full guideline' pag. 56; goeie beschrijving van de gebruikers, maar niet 'hoe' de richtlijn te gebruiken. Eigen score aangepast naar 6 ipv 7 ikv bovenstaande informatie.
TOTAAL /21		11	12	
Rigour of development	7	5	5	De gebruikte databases en data zijn vermeld, maar de concrete zoektermen en volledige zoekstrategie zijn niet toegevoegd voor alle klinische vragen (wel voor de behandelingen, niet voor de levensstijlfactoren vb. - ze zijn beschreven vanaf hoofdstuk 6)
	8	4	4	Enkel de soorten studies en de talen worden vermeld bij de algemene selectiecriteria. Daarnaast wordt in Appendix D en G de specifieke zoektermen en in -en exclusiecriteria vermeld per klinische vraag. Dit werd bv. niet gedaan voor de vragen omtrent levensstijl.
	9	5	5	Er wordt gebruik gemaakt van een 'Level of Evidence' volgens GRADE, maar er is geen duidelijke beschrijving van het selecteren en interpreteren van de studieresultaten die werden gebruikt voor alle 'Recommendations' (vb. lifestyle: geen evidence tables beschikbaar) - Appendix M toont de evidence tabellen die beschikbaar zijn.
	10	3	3	Er wordt bij de verschillende 'Recommendations' beschreven dat er een consensus werd gevonden in de GDG en er wordt een algemene uitleg gegeven over 'Consensus bereiken' op het einde van de richtlijn. Het proces wordt dus niet in detail/algemeen voor de ganse richtlijn beschreven, maar je kan ervanuit gaan dit op de Delphi-methode gebeurd is, cfr. algemene uitleg. Het wordt echter niet duidelijk beschreven.
	11	1	1	Niet teruggevonden
	12	5	5	Aanbevelingen in de richtlijn zijn gekoppeld aan samenvattingen van de literatuur en bewijstabellen: niet voor elke klinische vraag is een evidence table beschikbaar, zoals bv. voor de levensstijlfactoren zijn er geen beschikbaar. Wel wordt per gegeven in de aanbeveling een referentie naar de gebruikte artikels weergegeven.
	13	5	5	Doel, opzet en methoden + verwerking van de opmerkingen worden besproken. Echter geen details over de referenten en ook niet duidelijk op welke manier (en waar) de opmerkingen verwerkt en genoteerd werden.
	14	7	7	Ik vond geen uitspraak over een herziening of een duidelijke geldigheidsduur aanwezig van de richtijn. Er is op de site van NICE wel te vinden hoe een update in zijn werk gaat. Sarah heeft dit wel gevonden, dus aanpassing van mijn score.
TOTAAL /56		35	35	
Clarity and presentation	15	5	7 -> 5	De aanbevelingen zijn niet altijd heel erg gedetailleerd (bv. een BMI > 30 kan aanleiding geven tot een langere TTP (time to pregnancy): maar hoe lang is langer?)(Vb. occupation/drugs…) . Bovendien wordt niet altijd weergegeven in de aanbeveling als er discussie is over de gevonden literatuur (vb. invloed van alcohol op zwangerschap: inconsistentie, maar gezien risico-baten wordt alcohol afgezworen). Het lijkt of de hoofdstukken ivm behandeling van infertiliteit zijn veel gedetailleerder en eenlijniger zijn opgesteld.
	16	7	7	Over het algemeen merken wij een duidelijk overzicht van de verschillende beleidsopties (vnl. zichtbaar in de hoofdstukken over behandeling), echter dit is niet van toepassing op de 1e en 2e klinische vraag
	17	7	7	
TOTAAL /21		19	19	
Applicability	18	1	1	Deze informatie nergens terug gevonden
	19	6	6	Er is een duidelijk overzicht van de 'aanbevelingen' met handige flowcharts, maar er zijn geen folders of informatie over een praktijktest beschikbaar.
	20	6	6	Er is een stuk in de Full Guideline die handelt over de kosteneffectiviteit van 'geassisteerde reproductie', maar dit gaat vb. niet over de bloednames bij infertiele koppels.
	21	1	1	Niet gevonden
TOTAAL /28		14	14	
Editorial independence	22	6	6	Het opzetten van deze richtlijn werd volledig gefinancierd door NICE zelf. Geen expliciete vermelding van het al dan niet aanwezig zijn van financiële belangen.
	23	6	6	Enkel de invloed van de 'conflict of interest' op de richtlijnontwikkeling wordt niet besproken.
TOTAAL /14		12	12	

OVERALL ASSESSMENT			**REMARKS**
Strongly recommend			
Recommend (with provisos / alterations)			Er zijn hier en daar kleine opmerkingen, maar over het algemeen is dit wel een uitgebreide, correcte en transparante richtlijn.
Would not recommend			
Unsure			

STAP 4.2 tot 4.5

	Titel van de geselecteerde guideline: Duodecim richtlijn: Infertility		
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling		
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline
Klinische vraag 1: Welke leefgewoonten hebben een invloed op de fertiliteit?	Obesitas of ondergewicht vermindert, met name de vrouwelijke fertiliteit. Tegelijkertijd neemt het risico op abortus toe.	Niet vermeld	*Niet vermeld*
	Overmatig roken schaadt de werking van de ovaria en vermindert de kwaliteit van sperma.	Niet vermeld	*Niet vermeld*
	Dagelijks overmatig alcoholgebruik kan de productie van sperma verstoren en kan ook de vrouwelijke fertiliteit verminderen.	Niet vermeld	*Niet vermeld*
	Abnormale spermaproductie: geneesmiddelen (testosteron, cytotoxische geneesmiddelen, sommige antihypertensiva (CCB) en langwerkende sulfageneesmiddelen; anabole steroïden; obesitas; infectie, trauma, chirurgie, problemen met indaling van de testes	Niet vermeld	*Niet vermeld*
Klinische vraag 2: Welke aandoeningen met een invloed op de fertiliteit willen we opsporen met behulp van bloedonderzoek bij koppels met fertiliteitsproblemen?	Slecht gecontroleerde systeemziekten (bv. diabetes, epilepsie, inflammatoire darmziekten, coeliakie) kunnen de fertiliteit verminderen.	Niet vermeld	Niet vermeld
	Ontwikkelingsstoornis van de ovariële follikel: Polycysteus-ovariumsyndroom, hypogonadotroop hypogonadisme, hyperprolactinemie, hypothyreoïdie, premature achteruitgang van de ovariële functie.	Niet vermeld	Niet vermeld
	Bij de man kan ook hypogonadotroop hypogonadisme aan de basis liggen voor infertiliteit	Niet vermeld	Niet vermeld
	Infecties zoals Chlamydia, Hep B, Hep C, HIV.	Niet vermeld	Niet vermeld
	1e fase (1e lijn)		
	Basaal bloedbeeld met bloedplaatjes, TSH, vrij T4 en andere geïndiceerde basale laboratoriumonderzoeken, vb. nuchtere bloedglucose	niet vermeld	niet vermeld
	Een onregelmatige menstruatiecyclus is een aanwijzing voor verdere onderzoeken gebaseerd op andere symptomen (vb. meting van prolactine, FSH; meting van oestrogenen is niet nuttig).	niet vermeld	niet vermeld
	2e fase (2e lijn - fertiliteitskliniek)		
	Gonadotrofineniveaus worden gecontroleerd vroeg in de cyclus als er een onregelmatige cyclus is. AMH-concentratie (anti-Muller hormoon) geeft een beeld van de ovariële reserve.		
	Andere hormoonbepalingen zijn aangewezen als men een endocriene aandoening vermoedt.		
	Follow-uponderzoeken zijn aangewezen voor de man als de sperma-analyse herhaaldelijk abnormaal is (FSH, LH, testosteron, karyotype, Y-chromosoom microdeletie)		

STAP 4.2 tot 4.5

Titel van de geselecteerde guideline: titel richtlijn 1: NICE Fertility problems: assessment and treatment

Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: huisartsen, gynaecologen

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling			Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op samenhang				
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?	Opmerkingen?	Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)
Klinische vraag 1: Welke leefgewoonten hebben een invloed op de fertiliteit?								
	People who are concerned about their fertility should be informed that vaginal sexual intercourse every 2 to 3 days optimises the chance of pregnancy.		Level 3	niet vermeld, wel algemene zoekstrategie die aan de basis ligt van de richtlijn, te lezen in een addendum	ja	ja	Verdere informatie en duiding omtrent aanbeveling lijkt me ook de moeite waard om te vermelden in de richtlijn, maar misschien niet in een 'aanbeveling' zelf: - ejaculation (8x/week)(27-30) - best sperm motility (27) - spermatozoa survive 7 days in female (17, 30) - most pregnancies intercourse 5 days before ovulation & day of the ovulation (31,32) - most pregnancies associated with intercourse 2 days before ovulation (33) - basal body temperature or urinary LH indicators of ovulation (34 - 39) - timed intercourse = emotionally stressful intervention (40). Nummers van referenties tussen haakjes.	Ja, de belangrijkste informatie is wel vermeld, nl. 2-3x/week seksuele betrekkingen optimaliseert de zwangerschapskans. De rationale erachter, lijkt me ook wel nuttig om te vermelden in de richtlijn aangezien dit de stelling duidelijk onderbouwt. (maar die hoeft niet in de 'aanbeveling' zelf te staan, dus zoals hier in de NICE guideline lijkt me prima).
	Women who are trying to become pregnant should be informed that drinking no more than 1 or 2 units of alcohol once or twice per week and avoiding episodes of intoxication reduces the risk of harming a developing fetus.		Level 2b	niet vermeld	neen	neen	inconsistent evidence about impact of alcohol intake on female fertility (art 41-46). Ook al is de evidentie inconsistent lijkt het absoluut te verantwoorden waarom ze dit zo in de aanbeveling schrijven (risico > baten)	Nee, er is een onduidelijke evidentie over de impact van alcoholgebruik op vrouwelijke fertiliteit. Ze raden alcohol(misjgebruik af bij vrouwen (wat volledig te verdedigen valt).
	Men should be informed that alcohol consumption within the Department of Health's recommendations of 3 to 4 units per day for men is unlikely to affect their semen quality.		Level 2b	niet vermeld	neen	neen	inconsistent evidence about alcohol and semen quality, but current recommended guidelines from the DH (Department of Health) are followed about recommendation in NICE (art 58)	Nee, er is een onduielijke evidentie over alcohol en zaadkwaliteit, maar men volgt de huidige richtlijnen van het DH (wat volkomen te volgen is).
	Men should be informed that excessive alcohol intake is detrimental to semen quality.		Level 2b	niet vermeld	neen	neen	Men vermeldt in de bovenstaande tekst dat er een effect KAN zijn van alcohol op de zaadkwaliteit. Maar dat het effect reversibel lijkt en dat er geen duidelijke causaliteit is aangetoond met een matig alcoholgebruik. Ondanks deze informatie lijkt het me ook niet incorrect om deze aanbeveling te volgen gezien de potentiële grote gevolgen.	cfr. vorig kader
	Women who smoke should be informed that this is likely to reduce their fertility.		Level 2b	niet vermeld	ja	ja	/	Er is een negatief effect van roken op zwangerschapskans. Daarentegen wordt er niets geschreven in de 'recommendation' dat het roken ook een effect heeft op SGA, miskraam en doodgeboorte. Dit lijkt me ook van groot belang om te vermelden in de aanbevelingen gezien de grote impact.
	Women who smoke should be offered referral to a smoking cessation programme to support their efforts in stopping smoking.		Level 1b	niet vermeld	ja	ja	/	Ze vermelden hier wel dat het best is de vrouw door te verwijzen voor een gespecialiseerd programma, maar daarnaast lijkt het me misschien ook van belang te vermelden dat het programma een effect heeft op de rookstop maar niet op de conceptiekans.
	Women should be informed that passive smoking is likely to affect their chance of conceiving.		Level 2b	niet vermeld	ja	ja	Hier spreekt men enkel over de kans op zwangerschap als de vrouw zelf rookt. Maar studies hebben uitgewezen dat blootstelling aan roken in utero ook aanleiding geeft tot verminderde fertiliteit op latere leeftijd. Lijkt me ook wel belangrijk om mee te nemen.	Passief roken heeft een negatief effect op zwangerschapskans. Daarentegen wordt er niets geschreven over blootstelling in utero aan roken (verminderde fertiliteit op latere leeftijd) -> misschien ook goed om mee te nemen in de richtlijn (mogelijks bij de uitleg zoals hier).
	Men who smoke should be informed that there is an association between smoking and reduced semen quality (although the impact of this on male fertility is uncertain), and that stopping smoking will improve their general health.		Level 2b	niet vermeld	ja	ja	/	Er is een associatie tussen roken en zaadkwaliteit (het effect op de fertiliteit is nog niet helemaal duidelijk). Rookstop zal hun algemene gezondheid ten goede komen.
	People who are concerned about their fertility should be informed that there is no consistent evidence of an association between consumption of caffeinated beverages (tea, coffee and colas) and fertility problems.		Level 2b	niet vermeld	ja	ja	We did not find any studies reporting the effect of caffeine on pregnancy rates, nor studies which investigated the effect of decaffeinated beverages on fertility.	Er is geen consistent bewijs voor een associatie tussen caffeïnehoudende dranken en vruchtbaarheid. Noot: hier spreekt men enkel over de vrouwelijke fertiliteit en caffeïnegebruik in de aanbevelingen terwijl er ook geschreven wordt over de mannen in de uitgeschreven tekst.
	Women who have a body mass index (BMI) of 30 or over should be informed that they are likely to take longer to conceive.		Level 2b	niet vermeld	ja	ja		BMI > 30: independent risk factor for spontaneous abortion in women who were oocyte recipients ; BMI 25-27.9 with PCOS undergoing ovulation induction: increased risk of miscarriage
	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.		Level 1b	niet vermeld	ja	ja	Ik zou ook het volgende vermelden: cfr. vakje hiernaast	Group programma: helps to reduce weight, resume ovulation and improve pregnancy rates.

	Women should be informed that participating in a group programme involving exercise and dietary advice leads to more pregnancies than weight loss advice alone.		Level 1b	niet vermeld	ja	ja	Neen: het gaat specifiek over vrouwen met infertiele anovulatoire vrouwen met een BMI > 29: dit wordt niet vermeld in de richtlijn	Deelnemend in een groepsprogramma (beweging en dieetadvies) leidt tot meer zwangerschappen dan dieetadvies alleen).
	Men who have a BMI of 30 or over should be informed that they are likely to have reduced fertility.		Level 3	niet vermeld	neen	nee	In de richtlijn staat geschreven dat een te hoog BMI een invloed heeft op het aantal normaal-beweeglijke zaadcellen en op de incidentie van DNA-fragmentatie in het sperma. Maar eigenlijk spreekt men niet direct over de fertiliteit. Heeft dit ook een duidelijke impact op de fertlilteit?	Mannen met een BMI van 30 of meer moeten weten dat dit een impact kan hebben op hun fertiliteit. Het belang van gewicht op de morfologie en beweeglijkheid van de zaadcellen wordt besproken maar er wordt direct geëxtrapoleerd naar fertiliteitskansen. Heeft dit wel een grote invloed op de fertiliteit? (klinkt logisch van wel, maar toch nog even nalezen)
	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.		Level 2b	niet vermeld	ja	ja	/	Vrouwen met een BMI onder de 19 (die onregelmatige of geen menstruaties hebben) moeten weten dat ze bij gewichtstoename een stijging kunnen verwachten in fertiltieitskansen. Maar ook belangrijk om te vermelden lijkt mij wel dat er bij zo'n laag BMI een verhoogd risico is op vroeggeboorte en dat bij deze vrouwen ovulatie-inductie leidt tot meer kindjes met SGA (small for gestational age).
	Men should be informed that there is an association between elevated scrotal temperature and reduced semen quality, but that it is uncertain whether wearing loose-fitting underwear improves fertility.		Level 3 - Level 1b - Level 2b	niet vermeld	ja	ja	Level 3: increased scrotal temperature ~ reduced semen quality in healthy populations. Important determinants of testicular temperature such as a sedentary work position and occupational heat exposure have been associated with abnormal semen quality. Level 1B: in a fertile population, wearing tight-fitting underwear can impair semen quality. Level 2b: men with subfertility: no difference in scrotal temperatures and semen parameters boxer shorts vs. briefs.	Ja, scrotale temperatuur heeft een associatie met verminderde spermakwaliteit (vb. sedentaire job, warmteblootstelling, spannend ondergoed). Echter heeft de verminderde spermakwaliteit niet direct een duidelijk effect op de zwangerschapskans. Er is geen verschil te zien in de studies tussen spannend ondergoed en los ondergoed. De studies hierover zijn inconsistent.
	Some occupations involve exposure to hazards that can reduce male or female fertility and therefore a specific enquiry about occupation should be made to people who are concerned about their fertility and appropriate advice should be offered.		Level 2b - 3	niet vermeld	ja	ja	Ze blijven natuurlijk wel wat op de oppervlakte met deze aanbeveling. Er zijn namelijk > 104 000 agentia die geïdentificeerd werden op de werkvloer, echter is er van 95% van deze nog geen onderzoek naar de effecten ervan (omdat ze zo snel geïntroduceerd werden in de industrie).	Ze vermelden dat er sommige stoffen de fertiliteit kunnen verminderen, maar ze worden niet gespecifieerd. Wat ook wel beter is aangezien het anders een lange opsomming wordt. (en ze voegen een zeer duidelijke tabel toe). Ze hadden ev. wel kunnen vermelden dat er duidelijke invloed is van warmte, X-stralen, metalen en pesticiden - terwijl bij vele stoffen er een vermoeden is, maar er eigenlijk verdere evaluatie nodig is.
	A number of prescription, over-the-counter and recreational drugs interfere with male and female fertility, and therefore a specific enquiry about these should be made to people who are concerned about their fertility and appropriate advice should be offered.		Level 1b - 3	niet vermeld	ja	ja	Ze blijven , zoals bij de schadelijke stoffen, wat oppervlakkig in de aanbeveling aangezien het anders een te lange opsomming wordt van producten.	Men spreekt algemeen over de mogelijk negatieve impact van bepaalde medicijnen/drugs op de fertiliteit. In de richtlijn kunnen we misschien toch ook kort vermelden welke producten een duidelijk effect hebben op de fertiliteit of gebruik maken van een tabel zoals bij de schadelijke stoffen. NSAID -> inhibitie ovulatie ; reumamedicatie -> invloed op bevruchting : verhoogd risico op anovulatoire infertiliteit bij vrouwen die ooit schildkliersubstitutie, antidepressiva, kalmeringsmiddelen of astmamedicatie kregen ; chemotherapie -> ovarieel falen ; cimetdinie en sulphasalazine en langdurig, dagelijks AB-gebruik -> invloed op spermakwaliteit en veroorzaakt oligozoospermie; betablokkers en psychotropica -> impotentie : chemotherapie -> azoospermie (meestal permanent) . MTX = onduidelijk effect ; marijuana en cocaïne -> negatief effect op ovulatoire en tubale functie ; anabolica en cocaïne -> negatieve invloed op spermakwaliteit (recreationele drugs: invloed op fertiliteitspotentieel, maar geen duidelijke studies over zwangerschapskans)
	People who are concerned about their fertility should be informed that the effectiveness of complementary therapies for fertility problems has not been properly evaluated and that further research is needed before such interventions can be recommended.		Level 1b	niet vermeld	ja	neen, men spreekt over voedingssupplementen én men spreekt eigenlijk ook over 'bidden' als impact op de zwangerschapskans…	in de aanbeveling spreekt men over 3 RCT's die het effect van verschillende supplementen bekijken op zaadkwaliteit, ovulatie en zwangerschapskansen, deze stoffen worden niet verder gespecifieerd. In één RCT gaat het om selenium +/- vitamines, deze toonde een verbeterde spermabeweeglijkheid en zwangerschapskans bij de seleniumgroep in vgl met de placebogroep.	Groep die selenium met vitamines innam zag een verbeterde spermabeweeglijkheid en zwangerschapskans in vgl met de placebogroep. In de tekst vermeldt men ook de impact van bidden op zwangerschapskans (al is hier geen biologische verklaring voor te vinden).

Klinische vraag 2: Welke aandoeningen met een invloed op de fertiliteit willen we opsporen met behulp van bloedonderzoek bij koppels met fertiliteitsproblemen?	Ovarian reserve testing: AMH, FSH	Quality moderate -> very low	Level 2b	Nee, de review die men gedaan heeft ivm testen van ovariële reserve en zwangerschapskans gaat eigenlijk over het voorspellen van de zwangerschapskans obv ovariële reserve testen bij mensen die een IVF-behandeling zouden ondergaan. Op basis van deze metingen (en vastgelegde cut-offs) zou men kunnen voorspellen wie een hoge en wie een lage ovariele respons heeft op de toediening van gonadotrofines (bij IVF) en zo meer kans heeft op zwangerschap. Echter werd in de studies niet duidelijk gekeken naar 'harde eindpunten' zoals 'live birth' en 'pregnancy rate' maar wel naar het 'behalen van de drempelwaarden voor ovariele respons. Het is dus niet zo maar toepasbaar op de modale vrouw die zonder IVF wenst zwanger te worden.	Ja, de opgestelde review en outcomes wordt zeer transparant en correct weergegeven in de bijgevoegde tabellen. Ovariële reserve testen kan aan de hand van labo (AMH+FSH) en echo (AFC). Er werd een voorspelling gemaakt van de ovariële respons om zo de kans op zwangerschap bij IVF-behandeling in te schatten, maar er werd niet consistent gekeken naar 'harde eindpunten' zoals 'live birth' en 'pregnancy rate'	In de review vind ik geen duidelijke informatie over ovarian volume, ovarian blood flow, inhibin B en oestradiol maar het wordt wel in de recommendation beschreven dat dit niet standaard bepaald dient te worden bij een individu omdat er onvoldoende evidentie is om deze waarden als individuele testen te gebruiken om IVF outcome te voorspellen.		Ondanks het testen van AMH en AFC (voorspellers van de ovariële reserve) is het onduidelijk hoe bruikbaar deze testen zijn in het voorspellen van de natuurlijke zwangerschapskans (en dus niet als voorspeller van de uitkomst van IVF).
	Women who are concerned about their fertility should be asked about the frequency and regularity of their menstrual cycles. Women with regular monthly menstrual cycles should be informed that they are likely to be ovulating.		niet vermeld	niet vermeld	ja	ja	Eventueel kan 'monthly' nog gespecifieerd worden naar een cyclus variërend tussen 26 en 36 dagen?	Ja, de meeste vrouwen met een regelmatige, maandelijkse cyclus hebben een ovulatie.
	Women who are undergoing investigations for infertility should be offered a blood test to measure serum progesterone in the mid-luteal phase of their cycle (day 21 ofa 28-day cycle) to confirm ovulation even if they have regular menstrual cycles.		Level 2b	niet vemeld	ja	ja	/	Ja, progesterone prikken in de midluteale fase bij koppels met infertiliteit om aan te tonen dat er een ovulatie heeft plaats gevonden, zelfs al is er een regelmatige menstruele cyclus
	Women with prolonged irregular menstrual cycles should be offered a blood test to measure serum progesterone. Depending upon the timing of menstrual periods, this test may need to be conducted later in the cycle (for example day 28 of a 35-day cycle) and repeated weekly thereafter until the next menstrual cycle starts		Level 2b	niet vemeld	ja	ja	/	Ja, vrouwen met een onregelmatige cyclus kunnen best later een progesteronebepaling laten doen en dit wordt best wekelijks herhaald tot het plaatsvinden van nieuwe menstruaties.
	The use of basal body temperature charts to confirm ovulation does not reliably predict ovulation and is not recommended.			6 cohort studies (art 34 - 39)	ja	ja	/	Ja, basale temperatuurcurves zijn niet geschikt om ovulatie te detecteren en verhogen de zwangerschapskansen niet.
	Women with irregular menstrual cycles should be offered a blood test to measure serum gonadotrophins (follicle-stimulating hormone and luteinising hormone).		niet vermeld	niet vermeld	ja	ja	Dit is volgens mij afgeleid uit de onderverdeling van de WHO ivm ovulatoire stoornissen	Vrouwen met onregelmatige cycli moeten een FSH en LH bepaling krijgen. Ovulatiestoornissen verklaren 21% van de vrouwelijke infertiliteit. De WHO heeft deze stoornissen opgedeeld in 3 groepen.Obv FSH en LH kan je al een onderscheid maken tussen 1 van de 3 groepen. Maar je hebt eigenlijk ook het oestrogeengehalte nodig om verder onderscheid te maken. Dus misschien beter ook oestrogeen/oestradiol bepalen?
	Prolactin measurement: women whoe are concerned about their fertility should not be offered a blood test tot measure prolactin. This test should only be offered to women who have an ovulatory disorder, galactorrhoea or a pituitary tumour.		Level 3	niet vermeld	ja	ja	Het advies luidt om enkel prolactine te bepalen bij vrouwen met suggestieve klachten (symptomen van ovulatoire stoornis, galactorree of symptomen van hypofysetumor) omdat er geen significante associatie is tussen progesterone, prolactine en cumulatieve zwangerschapskans bij ovulatoire vrouwen. Misschien symptomen van hypofysetumor vermelden, vb. hemianopsie? Eventueel ook vermelden dat er verder onderzoek nodig is naar het belang van macroprolactine ipv prolactine bij infertiliteit?	Enkel vrouwen met een ovulatiestoornis, galactorree of symptomen suggestief voor een hypofysetumor zouden een proalctinebepaling moeten krijgen.
	Thyroid function tests: women with possible fertility problems are no more likely than the general population to have thyroid disease and the routine measurement of thyroid function should not be offered. Estimation of thyroid function should be confined to women with symptoms of thyroid disease.		Level 3	niet vermeld	ja	ja	Schildklierstoornissen kunnen aanleiding geven tot menstruele en ovulatoire problemen die geassocieerd zijn met infertiliteit. Asymptomische hypothyroïdie komt voor bij 7% van de algemene populatie. Abnormale schildkliertesten werden gerapporteertd bij 1.3-5.1% van de infertiele vrouwen (Level of Evidence 3!) dus vrouwen met mogelijke fertiliteitsproblemen hebben niet meer kans op een schildklieraandoening dan de algemene bevolking. Bepaling van schildklierhormonen wordt best enkel uitgevoerd bij vrouwen met symptomen van schildklierlijden. Echter zijn menstruele, ovulatoire en infertiliteitsproblemen wel symptomen van schildklierlijden. Misschien nog de andere symptomen van hypo (-en hyper??)thyroïdie bespreken?	Ja, vrouwen met een mogelijk fertliteitsprobleem zijn niet meer at risk dan de algemene bevolking om een schildklieraandoening te hebben en het routinematig bepalen van TSH lijkt dan ook niet geïndiceerd. Schildklierfunctiebepaling moet voorbehouden worden voor vrouwen met symptomen van schildklieraandoening (hypothyroïdie), vb. menstruele stoornissen, ovulatoire stoornissen
	People undergoing IVF treatment should be offered testing for HIV, hepatitis B and hepatitis C.	Dit is volgens mij ikv screening en geboorteplanning om foetus niet te besmetten en dus niet van toepassing op deze richtlijn.	Level 3					

Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op courantheid			Stap 4.5. waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid	
Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,…) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?	Bijkomende opmerkingen?	Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext ?	Zo niet, waarom?
1/ Timed intercourse for couples trying to conceive (Manders et al., 2015) lijkt een goeie meta-analyse te zijn, echter hebben de RCT's die geïncludeerd zijn allen een evidentie van lage tot zeer lage kwaliteit. Daarom lijkt het mij niet van belang om deze te includeren bij de adaptatie.	infertiliy - vaginal intercourse - frequency - pregnancy		Ja, wel kan ik opmerken (en dit geldt voor onderstaande aanbevelingen ook) dat er in de NICE-guideline nergens iets te vinden is over wat patiënten denken over de richtlijnen. Verwachten mensen op consultatie ikv infertiliteit geen zeer uitgebreide bloedname vb?	
5 studies: cfr. Appendix 'Nieuwe strategieën NICE-guideline'	P = koppels met een zwangerschapswens, I = alcohol consumption, C = no alcohol consumption, O = pregnancy rate		Ja	
5 studies: cfr. Appendix 'Nieuwe strategieën NICE-guideline'	P = koppels met een zwangerschapswens, I = alcohol consumption, C = no alcohol consumption, O = pregnancy rate		ja	
5 studies: cfr. Appendix 'Nieuwe strategieën NICE-guideline'			ja	
8 studies: cfr. Appendix 'Nieuwe strategieën NICE guideline'	P = koppels met een zwangerschapswens, I = roken, C = niet roken, O = zwangerschapskans (pregnancy rate/fertility)		ja	
8 studies: cfr. Appendix 'Nieuwe strategieën NICE guideline'	P = koppels met een zwangerschapswens, I = roken, C = niet roken, O = zwangerschapskans (pregnancy rate/fertility)		ja	
8 studies: cfr. Appendix 'Nieuwe strategieën NICE guideline'	P = koppels met een zwangerschapswens, I = roken, C = niet roken, O = zwangerschapskans (pregnancy rate/fertility)		ja	
8 studies: cfr. Appendix 'Nieuwe strategieën NICE guideline'	P = koppels met een zwangerschapswens, I = roken, C = niet roken, O = zwangerschapskans (pregnancy rate/fertility)		ja	
2 studies: cfr. Appendix 'Nieuwe strategieën NICE guideline'	PICO: P = personen die caffeïne gebruiken, I = een actieve kinderwens, C = personen die geen caffeïne gebruiken, O = conceptiekans		ja	
14 studies: cfr. appendix 'Nieuwe strategieën NICE-Guideline'	PICO: P = mannen of vrouwen met overgewicht/obesitas, I = gewichtsverlies door levensstijlaanpassingen, C = geen gewichtsverlies, O = zwangerschapskans + PICO: P = koppels met een zwangerschapswens, I = overgewicht/obesitas, C = normaal BMI, O = zwangerschapskans	Obesitas/overgewicht bij mannen en vrouwen geeft aanleiding tot verminderde vruchtbaarheid. Door levensstijlaanpassingen (dieet + fysieke activiteit) kan de zwangerschapskans vergroot worden. In sommige studies geeft men aan dat de zwangerschapskans verhoogt, maar er geen stijging in levend geborenen wordt gezien (en je dus een hoger risico hebt op miskraam als je overgewicht had). In andere studies spreekt men dan van een hogere zwangerschapskans én een hogere kans op levend geborenen. Daarnaast is ook de kans op miskraam hoger bij overgewicht/obesitas zonder rekening houdende met levensstijlaanpassingen.	ja	
14 studies: cfr. appendix 'Nieuwe strategieën NICE-Guideline'	PICO: P = mannen of vrouwen met overgewicht/obesitas, I = gewichtsverlies door levensstijlaanpassingen, C = geen gewichtsverlies, O = zwangerschapskans + PICO: P = koppels met een zwangerschapswens, I = overgewicht/obesitas, C = normaal BMI, O = zwangerschapskans	Idem cfr supra	ja	

14 studies: cfr. appendix 'Nieuwe strategieën NICE-Guideline'	PICO: P = mannen of vrouwen met overgewicht/obesitas, I = gewichtsverlies door levensstijlaanpassingen, C = geen gewichtsverlies, O = zwangerschapskans + PICO: P = koppels met een zwangerschapswens, I = overgewicht/obesitas, C = normaal BMI, O = zwangerschapskans	Idem cfr supra	ja	
14 studies: cfr. appendix 'Nieuwe strategieën NICE-Guideline'	PICO: P = mannen of vrouwen met overgewicht/obesitas, I = gewichtsverlies door levensstijlaanpassingen, C = geen gewichtsverlies, O = zwangerschapskans + PICO: P = koppels met een zwangerschapswens, I = overgewicht/obesitas, C = normaal BMI, O = zwangerschapskans	Idem cfr supra	ja	
3 studies: cfr. appendix 'Nieuwe strategieën NICE-Guideline'	PICO: P = koppels met een zwangerschapswens, I = ondergewicht, C = normaal BMI, O = zwangerschapskans	Bij vrouwen met ondergewicht of overmatige fysieke activiteit (> 60 min/dag) ziet men een verminderde vruchtbaarheid. Vermoedelijk obv HPA-as-dysfunctie.	ja	
3 studies: cfr. Appendix 'Nieuwe strategieën NICE guideline'	PICO: P = mannen met kinderwens, I = spannend ondergoed, C = loszittend ondergoed, O = scrotale temperatuur + zaadkwaliteit + fertiliteit		ja	
Eventueel kunnen we in de DUODECIM-richtlijn ook een overzichtlijke tabel toevoegen van de schadelijke stoffen.			ja	
Eventueel kunnen we in de DUODECIM-richtlijn medicatiegebruik zonder raadplegen van een arts best afraden gezien de mogelijke effecten.			ja	
Nieuwe zoekstrategie toont weinig resultaten; bovendien tonen deze aan dat er geen duidelijke evidentie is voor het al dan niet werken van voedingssupplementen bij subfertiliteit.			ja	

P = koppels die natuurlijk zwanger worden, I = low response ovarian testing, C = normal response ovarian testing, O = pregnancy rate			ja	
			ja	
			ja	
			ja	
			ja	
			ja	
Macroprolactine bepaling bij infertiliteit ?	P = vrouwen met fertiliteitsprobleem, I = gestegen prolactine én gestegen macroprolactine, C = gestegen prolactine zonder gestegen macroprolactine, O = zwangerschapskans		ja	
			ja	

		Stap 4.6 inhoud EBM-informatie	
	Welke Belgische bron?	Aanbevelingen/praktijkadviezen uit de Belgische bron	Welke adviezen dienen zeker meegenomen te worden bij adaptatie van de aanbeveling van Duodecim?
Klinische vraag 1: Welke leefgewoonten hebben een invloed op de fertiliteit?	Voeding en vruchtbaarheid Tessy Boedt, Christophe Matthys en Sharon Lie Fong	over -en ondergewicht, voedingspatroon, fysieke activiteit, caffeïnegebruik, alcohol, drugs, roken, voedingssupplementen	Gezond voedingspatroon + fysieke activiteit bevorderen de fertiliteit. Caffeïne: geen duidelijk verband met fertiliteit, maar wel hoger risico op miskraam bij > 300 mg caffeïne/dag. Overmatig alcoholgebruik van meer dan 2 glazen per dag de vruchtbaarheid negatief kan beïnvloeden bij zowel mannen als vrouwen. Roken en andere drugs zijn niet enkel slecht voor de algemene gezondheid en de gezondheid van de baby, maar kunnen zowel bij mannen als vrouwen ook de vruchtbaarheid negatief beïnvloeden. Voedingssupplementen hebben geen duidelijk effect op de fertiliteit (behalve foliumzuur), echter lijkt het wel van belang te zijn dat eventuele tekorten preconceptioneel worden gesubstitueerd (zink, jodium, vitamine D en ijzer).
	PRECONCEPTIEADVIES VERGEET DE VOEDING NIET - Tessy Boedt, Christophe Matthys en Sharon Lie Fong (2020)	idem cfr supra (zelfde artikel maar in tijdschrift-vorm	idem cfr supra
	Domus Medica (Richtlijn Preconceptieadvies)	Leefstijl en werkomgeving • Hoe is uw voedingspatroon (specifiek peilen naar ondergewicht of anorexia alsook naar obesitas of boulimie)? • Drinkt u bier, wijn of sterkedrank? Zo ja, verder te bevragen met T-ACE-test. • Rookt u sigaretten? • Gebruikt u drugs? • Zijn er werkgerelateerde risico's (bijvoorbeeld chemicaliën, infecties, radioactieve straling) • Is er blootstelling aan hyperthermie (zonnebank, saunabezoek)? Medicamenteuze voorgeschiedenis • Gebruik van chronische medicatie	Alle voorgaande vermelde leefgewoonten lijken mij van belang om mee te nemen in de Duodecim-richtlijn.
	UZ Leuven	Cfr vragenlijst van Leuvens Universitair Fertiliteitscentrum (LUFC) Vrouw: - Roken - Medicatie - Alcohol - Drugs: softdrugs en harddrugs - Contact met toxische stoffen - Speciale werkomstandigheden - Gewicht - Grootte Man: - Medicatie - Roken - Alcohol - Drugs: soft -en harddrugs - Voedingssupplementen (via internet/fitness) - Contact met toxische stoffen - Speciale werkomstandigheden - Gewicht - Grootte	Enkel grootte lijkt misschien meer te kaderen in het opsporen van genetische aandoeningen. Terwijl gewicht wel een duidelijke correlatie kent met vruchtbaarheid. Of men gebruikt deze gegevens om een BMI te berekenen aangezien dit een duidelijke en internationaal aanvaarde maatstaf is voor over -of ondergewicht.
	The effects of paternal obesity on sperm characteristics and early embryonic development: results from a retrospective study - Tessy Boedt et al.	impact van obesitas op spermakwaliteit is nog niet helemaal duidelijk. Er werden statistische analyses uitgevoerd op 192 spermastalen (en BMI). Een eventueel effect gevonden op de blastomeren bij obese mannen, maar verder onderzoek is noodzakelijk.	
Klinische vraag 2: Welke aandoeningen met een invloed op de fertiliteit willen we opsporen met behulp van bloedonderzoek bij koppels met fertiliteitsproblemen?			
	UZ Leuven	Onderzoeken bij de vrouw, uitgevoerd bij eerste contact: Oestrogenen Progesteron Androgenen Follikelstimulerend hormoon Luteïniserend hormoon Inhibine Prolactine Genetisch onderzoek om bepaalde chromosomale afwijkingen of gendefecten op te sporen. Bij een voorgeschiedenis van erfelijke ziekten of aangeboren afwijkingen wordt het advies van een geneticus ingewonnen. Screening voor infectieziekten zoals: Chlamydia (vaak belangrijke oorzaak van vruchtbaarheidsproblemen omwille van ontstekingen en vergroeiingen aan inwendige geslachtsorganen. Toxoplasmose (kattenziekte) Rode hond HIV Hepatitis B en C Bepalen van bloedgroep en resusfactor om eventuele complicaties tijdens een zwangerschap te	
	Domus Medica (Richtlijn Preconceptieadvies)	Persoonlijke voorgeschiedenis Hebt u of had u ooit last van: • Astma • Diabetes -> diagnostiek van diabetes: nuchtere glycemie of random glycemie + klachten • Epilepsie of stuipen • Verhoogde bloeddruk • Schildklierlijden -> TSH, (T4) • Hartafwijkingen (congenitaal of verworven) 9 • Diepe veneuze trombose 10 • Nierziekten 11 • Kanker 12 • Psychiatrische aandoeningen en therapie (bipolaire stoornis, depressie) 13 Risicofactoren Infectieuze anamnese • Is er een gekende soa of risicogedrag (herpes, HPV, chlamydia, gonorroe, hiv, hepatitis B) aanwezig 14? • Waren er vroegere bloed- of weefseltransfusies? Familiale voorgeschiedenis • Heeft iemand in uw familie geboortedefecten of genetische afwijkingen 15? -> genetische screening	

STAP 5 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Titel Duodecim richtlijn:	Infertility
Internationale richtlijnen en Belgische informatie waarmee werd vergeleken:	1. NICE 2. [hier komt eventueel ref. 2de richtlijn] 3. Voeding en vruchtbaarheid - Tessy Boedt, Christophe Matthys en Sharon Lie Fong 4. UZ Leuven 5. Domus Medica (Richtlijn Preconceptieadvies)
Algemene opmerkingen Duodecim-richtlijn die van belang zijn bij eventuele adaptatie:	De Duodecim-richtlijn is eerder beknopt in verband met leefgewoonten die een invloed hebben op de fertiliteit. Daarnaast vermelden ze ook beknopt welke bloedonderzoeken nuttig kunnen zijn, maar er is geen duidelijk en concreet overzicht.

		BESLUIT					
	Aanbeveling uit de Duodecim guideline	Aanbeveling adapteren ? ja / neen	Richtlijn/EBM-informatie geselecteerd voor adaptatieproces [Vermeld hier de bronnen/referenties waarmee je rekening hebt gehouden bij je besluit om al dan niet te adapteren.]	Commentaar - toelichting bij gemaakte keuzes	Geadapteerde aanbeveling	GRADE	Opmerkingen om zeker toe te voegen in de 'toelichting'
Klinische vraag 1: Welke leefgewoonten hebben een invloed op de fertiliteit?	Obesitas of ondergewicht vermindert, met name de vrouwelijke fertiliteit. Tegelijkertijd neemt het risico op abortus toe.	ja	NICE Guideline + nieuwe artikels (zie Appendix 'Nieuwe strategieën')	NICE: Obesitas: BMI > 30: verminderde fertiliteit bij man en vrouw. Bovendien werd aangetoond dat gewichtsverlies bij vrouwen die niet ovuleren (gewichtsverlies best ovv groepsprogramma met fysieke activiteit en dieetadvies VS. dieetadvies alleen) zorgt voor een hogere conceptiekans. Ondergewicht: BMI < 19 --> vermindert de vrouwelijke fertiliteit. Bij vrouwen die een onregelmatige menstruele cyclus of geen cyclus hebben, zorgt gewichtstoename in een hogere conceptiekans. Enerzijds lijkt een adaptatie nuttig omwille van invloed BMI op vrouw én man; anderzijds is het ook nuttig omdat een gewichtsverandering ook duidelijke invloed lijkt te hebben op de conceptiekans. Artikel van Tessy Boedt et al: over -of ondergewicht vermindert de mannelijke en vrouwelijke fertiliteit. Ook lagere succeskansen bij vruchtbaarheidsbehandleingen. Er zijn ook andere studies die wel aantonen dat door gewichtsafname (dieet + fysieke activiteit) bij overgewicht/obesitas zowel de zwangerschapskans als de kans op levendgeborenen toeneemt. Daarnaast wordt in bepaalde artikels ook aangehaald dat overgewicht/obesitas een hoger risico geeft op miskraam	Overgewicht vermindert de mannelijke en vrouwelijke fertiliteit. Tegelijkertijd neemt het risico op miskraam toe. Ondergewicht vermindert de vrouwelijke fertiliteit.	NICE: overgewicht man - invloed fertiliteit (level 3), overgewicht vrouw - invloed fertiliteit + miskraam (level 2b), ondergewicht vrouw - invloed fertiliteit (level 2b)	
	Overmatig roken schaadt de werking van de ovaria en vermindert de kwaliteit van sperma.	ja	NICE Guideline + nieuwe artikels (zie Appendix 'Nieuwe strategieën')	NICE: roken verlaagt de fertiliteit bij vrouwen + ook passief roken heeft een invloed op de fertiliteit + bij mannen is er een invloed van roken op de zaadkwaliteit, maar het effect op de vruchtbaarheid is nog niet helemaal duidelijk. Nieuwe zoekstrategie: vrouwen die roken hebben lagere fertiliteit (dosisgerelateerd) en meer kans op miskramen in het 1e trimester en een hoger risico op rokende kinderen + mannen die roken hebben slechtere zaadkwaliteit (dosisgerelateerd) maar het effect op de zwangerschapskans is nog niet helemaal duidelijk, echter wel een impact op het risico voor SGA (small for gestational age) en geboortedefecten (cardiale afwijkingen, [illegible]	Roken vermindert de vrouwelijke fertiliteit. en verhoogt de kans op miskraam. Roken vermindert de spermakwaliteit, het effect op de zwangerschapskans is nog niet volledig duidelijk, maar er is wel een hoger risico op SGA (small for gestational age) en bepaalde geboortedefecten.	NICE: level 2b => GRADE B; nieuwe zoekstrategie: systematic reviews (publicatiedatum < 10 jaar oud): niet bij alle artikels level of evidence vermeld (Tessy Boedt et al: low to very low; Reecha Sharma et al. over roken bij man en spermakwaliteit: meta-analyse die transparant beperkingen bespreekt, maar geen level of evidence geeft; Nan B Oldereid et al. over SGA en geboortedefecten: moderate)	Roken, zowel actief als passief, vermindert de vrouwelijke fertiliteit. Actief roken bij de vrouw verhoogt de kans op een miskraam. Roken bij de man vermindert de spermakwaliteit, echter is het effect op de zwangerschapskans nog niet volledig duidelijk. Er is wel een hoger risico op SGA (small for gestational age) en bepaalde geboortedefecten.
	Dagelijks overmatig alcoholgebruik kan de productie van sperma verstoren en kan ook de vrouwelijke fertiliteit verminderen.	ja	NICE Guideline + nieuwe artikels (zie Appendix 'Nieuwe strategieën')	NICE: alcoholgebruik beperken tot 1 à 2 drankjes 1-2x/week + episodes van intoxicatie vermijden, beperkt het risico om een ontwikkelende foetus te schaden + als mannen hun alcoholgebruik beperken tot 3 à 4 drankjes/dag is de kans op verminderde zaadkwaliteit laag + bij overmatig alcoholgebruik bij mannen is er een ernstige impact op de zaadkwaliteit. Nieuwe zoekstrategie: overmatig alcoholgebruik bij mannen vermindert de zaadkwaliteit en vermindert de zwangerschapskans + hoe hoger alcoholgebruik, hoe lager de zwangerschapskans + alcoholgebruik vermindert de fertiliteit (zowel bij mannen als bij vrouwen) + alcoholgebruik verhoogt de kans op miskraam; de hoeveelheden alcohol die schadelijk zijn nog niet gekend maar de ernstige consequenties wel vandaar wordt alcoholgebruik volledig afgeraden (zowel preconceptioneel als tijdens de zwangerschap). Recente systematic review (2021) van Tessy Boedt [illegible]	Alcoholgebruik vermindert de vrouwelijke fertiliteit en verhoogt de kans op miskraam. Overmatig alcoholgebruik bij vermindert de spermakwaliteit	NICE: level 2b	Alcoholgebruik vermindert de vrouwelijke fertiliteit en verhoogt de kans op miskraam. Overmatig alcoholgebruik bij mannen vermindert de fertiliteit door een slechte spermakwaliteit.
	geen DUODECIM-aanbeveling omtrent caffeïnegebruik	ja	NICE Guideline + nieuwe artikels (zie Appendix 'Nieuwe strategieën')	NICE: geen associatie tussen nuttigen van caffeïnehoudende dranken en fertiliteitsproblemen ; Nieuwe zoekstrategie: De associatie tussen caffeïnegebruik en fertiliteit (zowel mannelijk als vrouwelijk) is nog inconclusief. Echter heeft men wel vastgesteld dat hoge dosissen caffeïne (> 300 mg caffeïne/dag) gedurende de zwangerschap is geassocieerd met een hoger risico op miskraam. Er wordt dus aanbevolen om de caffeïne-inname te beperken tot < 2 kopjes koffie/dag. De aanbeveling omtrent miskraam is gebaseerd op een systematic review van Lyngso et al uit 2017 waarin met case-control en cohort studies includeerde.	Er is geen duidelijk verband tussen caffeïnebruik en fertiliteitsproblemen.	NICE: geen consistent verband tussen caffeïne en fertiliteit: level 2b. Systematic review Tessy Boedt (2021): > 2 kopjes/dag - risico miskraam: low to very low evidence	Het verband tussen caffeïnegebruik en fertiliteit is nog niet volledig duidelijk. Bij > 2 koppen koffie/dag is er een hoger risico op miskraam.
	geen DUODECIM-aanbeveling omtrent scrotale temperatuur	ja	NICE Guideline + nieuwe artikels (zie Appendix 'Nieuwe strategieën')	NICE: er is een verband tussen verhoogde scrotale temperatuur en verminderde zaadkwaliteit, echter is er geen duidelijk effect van loszittend ondergoed (tov spannend ondergoed) op de vruchtbaarheid. De gebruikte bronnen in de NICE-guideline concluderen verschillende zaken. Nieuwe zoekstrategie: inconsistente bevindingen over verschil in scrotale temperatuur bij spannend vs. loszittend ondergoed en welk effect dit heeft op de vruchtbaarheid. Dit bevestigt de aanbeveling van de NICE-guideline	Mannen moeten geïnformeerd worden over een associatie tussen verhoogde scrotale temperatuur en verminderde spermakwaliteit. Het is echter onduidelijk of loszittend ondergoed de fertiliteit verbetert.	NICE: Level 3 -> level 1B. Jung et al (2005): GRADE 2B. Munkelwitz R. et al (2019): GRADE 2B	
	geen DUODECIM-aanbeveling omtrent schadelijke stoffen	ja	NICE-guideline	NICE: bepaalde beroepen brengen een zeker risico mee mbt de fertiliteit (zowel bij mannen als vrouwen). Er moet dus per individu bepaald worden wat deze risico's inhouden en hierin moet gepast advies gegeven worden.	Sommige omgevingsfactoren (zoals bv. röntgenstralen, warmte, pesticiden en metalen) kunnen een negatieve invloed hebben op de fertiliteit.	NICE: Level 2B-3	
	Abnormale spermaproductie: geneesmiddelen (testosteron, cytotoxische geneesmiddelen, sommige antihypertensiva (CCB) en langwerkende sulfageneesmiddelen; anabole steroïden; obesitas; infectie, trauma, chirurgie, problemen met indaling van de testes	ja	NICE-guideline + nieuwe artikels (zie Appendix 'Nieuwe strategieën')	NICE: bepaalde medicaties (zowel vrij te verkrijgen als voorschriftplichtige medicaties) en recreationele drugs kunnen een negatief effect hebben op de fertiliteit (volgens verschillende mechanismen) waardoor een gepast advies hierin gegeven moet worden. Plowden et al. (2017): bij marihuanagebruik in het afgelopen jaar stelt men een langere duur tot zwangerschap vast (secundaire analyse van een RCT; zeer beknopt artikel maar wel gepubliceerd is ASRM)	Sommige medicatie en recreationele drugs kunnen een negatieve invloed hebben op de vrouwelijke en mannelijke fertiliteit.	NICE: Level 1B-3. Plowden et al.: niet vermeld (GRADE 1B: RCT, nadelen > voordelen)	Marihuanagebruik: langere TTP (time to pregnancy)

	geen DUODECIM-aanbeveling omtrent voedingssupplementen	ja	NICE-guideline + nieuwe zoekstrategie + artikel Tessy Boedt	NICE: geen duidelijk effect van supplementen op de fertiliteit. Artikel Tessy Boedt: Er is op dit moment onvoldoende evidentie om naast foliumzuur, andere voedingssupplementen aan te bevelen om de vruchtbaarheid te verbeteren. Algemeen moet men voorzien dat de zwangerschap kan aangevat worden zonder tekort aan bepaalde voedingsstoffen (onder andere aan zink, ijzer, jodium en vitamine D). Via een gevarieerd en gezond voedingspatroon kan de nood aan deze voedingsstoffen ingelost worden. In specifieke gevallen, bijvoorbeeld bij patiënten die een bariatrische ingreep hebben ondergaan, kan suppletie van bepaalde voedingsstoffen soms wel aangeraden zijn (36: systematic review met goeie onderbouwing en consensusmethode met internationaal panel). (aanvulling: Studies tonen aan dat het innemen van voldoende foliumzuur niet alleen tot een sterk verlaagde kans (meer dan 50%) op neurale buisdefecten bij de baby leidt, maar ook een mogelijk positief effect heeft op de zwangerschapskans (10, 34). - referentie 34 is een systematic review uit Cochrane waarin verschillende RCT's gebruikt worden met hoge level of evidence).	Er is geen duidelijke evidentie om voedingssupplementen (uitgezonderd foliumzuur) aan te bevelen om de fertiliteit te verbeteren.	NICE: Level 1B ; artikel Tessy Boedt (2021) vermeldt 2 Cochrane reviews als bron hiervoor: foliumzuur: GRADE 1A, andere voedingssupplementen: GRADE 2A.
	geen DUODECIM-aanbeveling omtrent voedingspatroon	ja	artikel Tessy Boedt	Net zoals bij de algemene populatie, is de belangrijkste taak om een gezond voedingspatroon te promoten. Dit heeft een positief effect op de fertiliteit. Dit omvat een gevarieerd voedingspatroon rijk aan groenten en fruit, volle graanproducten, peulvruchten en noten en niet te veel rood of bewerkt vlees en (ultra) bewerkte producten (conform de FBDG's van de Hoge Gezondheidsraad en de voedingsdriehoek) om zo in de nodige voedingsstoffen te voorzien. Deze informatie is gebaseerd op meerdere observationele studies.	Een gezond voedingspatroon rijk aan groenten en fruit, volle graanproducten, peulvruchten en noten en niet te veel rood of bewerkt vlees en bewerkte producten bevordert de fertiliteit bij mannen en vrouwen.	Tessy Boedt (2021): duidelijke bronvermelding per topic met goeie referenties (vb. systematic review van RCT's, artikel uit de Lancet...): GRADE 1B
	geen DUODECIM-aanbeveling omtrent fysieke activiteit	ja	artikel Tessy Boedt	Voldoende beweging nemen (150 minuten matig intensieve inspanningen per week, bv. fietsen, zwemmen, wandelen) biedt voordelen voor zowel de algemene als de reproductieve gezondheid van vrouwen en mannen (23,25,35). Vrouwen die voldoende lichaamsbeweging nemen tijdens de preconceptieperiode hebben meer kans om zwanger te worden en minder risico op zwangerschapscomplicaties zoals zwangerschapsdiabetes en pre-eclampsie (21,22). Voldoende lichaamsbeweging kan ook bijdragen tot een gezonder gewicht en een betere mentale weerbaarheid.	Voldoende lichamelijke activiteit (150 minuten matig intensieve inspanningen/week) bevordert de fertiliteit bij mannen en vrouwen. Bovendien hebben vrouwen ook minder risico op zwangerschapscomplicaties zoals zwangerschapsdiabetes en pre-eclampsie.	Tessy Boedt (2021): duidelijke bronvermelding per topic.
Klinische vraag 2: Welke aandoeningen met een invloed op de fertiliteit willen we opsporen met behulp van bloedonderzoek bij koppels met fertiliteitsproblemen?	Slecht gecontroleerde systeemziekten (bv. diabetes, epilepsie, inflammatoire darmziekten, coeliakie) kunnen de fertiliteit verminderen.	nee	Niet teruggevonden in NICE-guideline	Hierover wordt niks geschreven in de NICE-guideline. Er is ook geen duidelijke onderbouwing/bronvermelding in Duodecim-richtlijn. Echter zijn er ook geen bronnen die deze stelling ontkrachten. Deze stelling wordt best meegenomen naar de consensusprocedure en voorlopig niet gewijzigd. NB: ''andere basale laboratoriumonderzoeken: eventueel kunnen deze gespecifieerd worden mbt de opsomming van aandoeningen: anti-TTG voor coeliakie, CRP en calprotectine voor IBD?''	Slecht gecontroleerde systeemziekten (bv. diabetes, epilepsie, inflammatoire darmziekten, coeliakie) kunnen de fertiliteit verminderen. Er wordt geadviseerd om een basaal bloedbeeld met bloedplaatjes en andere geïndiceerde basale laboratoriumonderzoeken uit te voeren, vb. nuchtere bloedglucose.	Niet vermeld
	Basaal bloedbeeld met bloedplaatjes, TSH, vrij T4 en andere geïndiceerde basale laboratoriumonderzoeken, vb. nuchtere bloedglucose	nee	Niet teruggevonden in NICE-guideline	Hierover wordt niks geschreven in de NICE-guideline. Er is ook geen duidelijke onderbouwing/bronvermelding in Duodecim-richtlijn. Echter zijn er ook geen bronnen die deze stelling ontkrachten. Deze stelling wordt best meegenomen naar de consensusprocedure en voorlopig niet gewijzigd.		Niet vermeld
	Ontwikkelingsstoornis van de ovariële follikel: Polycysteus-ovariumsyndroom, hypogonadotroop hypogonadisme, hyperprolactinemie, hypothyreoïdie, premature achteruitgang van de ovariële functie.	ja	NICE Guideline	Bij alle vrouwen met een fertiliteitsprobleem wordt geadviseerd om een progesteronebepaling te doen in de midluteale fase (dag 21-28 van de menstruele cyclus). Dit om een eventuele ovulatie te bevestigen. Bij vrouwen met een fertiliteitsprobleem waarbij een ovulatoire stoornis wordt vermoed, worden best aanvullende onderzoeken uitgevoerd naar de oorzaak ervan en wordt geadviseerd om de ovariële reserve in te schatten (obc AFC = antral follicle count; AMH = anti-Mulleriaans hormoon en FSH). NB. Ook de leeftijd van de vrouw is een belangrijke parameter om de ovariële reserve in te schatten.	Bij alle vrouwen met een fertiliteitsprobleem wordt geadviseerd om een progesteronebepaling te doen in de midluteale fase (dag 21-28 van de menstruele cyclus). Dit om aan te tonen dat er een ovulatie heeft plaatsgevonden.	Level 2b => GRADE B
		ja	NICE-Guideline	In de NICE-guideline geeft men zeer specifieke instructies voor afname van deze test. Goeie onderbouwing, cfr. referenties itt Duodecim-richtlijn waar geen duidelijke vermelding is van gebruikte bronnen.	Bij vrouwen met onregelmatige menstruele cycli wordt de progesteronebepaling beter later uitgevoerd in de cyclus (bv. dag 28 in een cylus van 35 dagen). Deze test dient wekelijks herhaald te worden tot een nieuwe menstruele cyclus start.	Level 2b => GRADE B
		nee		Overgenomen uit Duodecim	Ovulatoire stoornissen kunnen ontstaan ten gevolge van een ontwikkelingsstoornis van de ovariële follikel: polycysteus-ovariumsyndroom, hypogonadotroop hypogonadisme, hyperprolactinemie, hypothyroïdie of prematuur ovarieel falen.	Niet vermeld
	Een onregelmatige menstruatiecyclus is een aanwijzing voor verdere onderzoeken gebaseerd op andere symptomen (vb. meting van prolactine, FSH; meting van oestrogenen is niet nuttig). Gonadotrofineniveaus worden gecontroleerd vroeg in de cyclus als er een onregelmatige cyclus is. AMH-concentratie (anti-Muller hormoon) geeft een beeld van de ovariële reserve.	nee		Overgenomen uit Duodecim	Een onregelmatige menstruatiecyclus is een aanwijzing voor verdere onderzoeken gebaseerd op andere symptomen.	Niet vermeld

		nee	NICE-guideline (echter geen referentie naar gebruikte bronnen hiervoor)	Dit wordt geadviseerd in Duodecim en NICE.	Bij vrouwen met onregelmatige menstruele cycli wordt geadviseerd om een gonadotrofinebepaling uit te voeren: FSH en LH.	Level of evidence niet duidelijk vermeld in NICE	
		ja	NICE-guideline	NICE: ovariële reserve inschatten obv AMH, FSH en AFC (echografisch Antral Follicle Count). Duodecim: ovariële reserve inschatten obv AMH. FSH wordt al bepaald bij ovulatoire stoornissen/onregelmatige cycli (cfr. bovenstaande aanbeveling). AFC is een echografische parameter en dus niet van toepassing op deze klinische vraag (bloedonderzoek).	Daarnaast wordt geadviseerd om de ovariële reserve in te schatten op basis van AMH en FSH.	Evidence voor AMH als voorspeller: very low to moderate + evidence voor FSH als voorspeller: low to moderate --> Level 2b	
		ja	NICE-guideline	In de NICE-guideline geeft men specifiekere indicaties voor afname van deze test. Goeie onderbouwing, cfr. referenties (observationele studies met vrij consistente bevindingen) itt Duodecim-richtlijn waar geen duidelijke vermelding is van gebruikte bronnen.	Bij ovulatoire stoornissen, galactorree of andere symptomen van een hypofysetumor wordt aangeraden om een prolactinebepaling uit te voeren.	Level 3	
		ja	NICE-guideline	In de NICE-guideline geeft men specifiekere indicaties voor afname van deze test. Goeie onderbouwing, cfr. referenties (observationele studies met vrij consistente bevindingen) itt Duodecim-richtlijn waar geen duidelijke vermelding is van gebruikte bronnen. In Duodecim gaat men schildkliertesten adviseren bij alle vrouwen met fertiliteitsprobleem. Maar een fertiliteitsprobleem is niet per se veroorzaakt door een ovulatoire stoornis (dewelke meestal gekenmerkt is door onregelmatige menstruele cycli)	Bij ovulatoire stoornissen, menstruatiestoornissen of andere symptomen van hypothyroïdie wordt aangeraden om een TSH te bepalen.	Level 3	
	Bij de man kan ook hypogonadotroop hypogonadisme aan de basis liggen voor infertiliteit.	ja	geen gebruik van andere richtlijnen/EBM-bronnen maar herformuleren van de Duodecim-aanbeveling; echter ook geen argumenten om deze stelling te verwerpen.		Indien de sperma-analyse bij mannen herhaaldelijk abnormaal is, worden follow-uponderzoeken geadviseerd (FSH, LH, testosteron, karyotype, Y-chromosoom microdeletie) gezien bij de man ook hypogonadotroop hypogonadisme aan de basis kan liggen voor infertiliteit.	Niet vermeld	Voor deze onderzoeken wordt best verwezen naar een fertiliteitskliniek/gynaecoloog/endocrinoloog.
	Follow-uponderzoeken zijn aangewezen voor de man als de sperma-analyse herhaaldelijk abnormaal is (FSH, LH, testosteron, karyotype, Y-chromosoom microdeletie)					Niet vermeld	
	Infecties zoals Chlamydia, Hep B, Hep C, HIV.	ja	NICE-guideline + UZ Leuven	Duodecim: Chlamydia kan aanleiding geven tot infecties (ook als deze in de voorgeschiedenis aanwezig waren) met infertiliteit tot gevolg. NICE: An elevated chlamydial antibody titre result is significantly associated with poor live birth rates, but not pregnancy rates.384 [Evidence level 2b]. NICE-guideline: level of evidence 2b: Chlamydia-infecties kunnen aanleiding geven tot lagere 'live birth rates' maar er is geen duidelijke implicatie gezien op de 'pregnancy rates' (informatie uit één cohort studie) - lijkt mij onvoldoende om de huidige richtlijn aan te passen	Aangezien Chlamydia-infecties aanleiding kunnen geven tot fertiliteitsproblemen wordt geadviseerd om bij vrouwen met symptomatische infecties of een voorgeschiedenis van infectie een PAP-test (uitstrijkje) en een Chlamydia-test uit te voeren.	NICE-guideline: level of evidence 2b	
			NICE-guideline	NICE: People undergoing IVF treatment should be offered testing for HIV, hepatitis B and hepatitis C. Deze stelling is in de NICE-guideline van toepassing op koppels die een IVF-behandeling zullen ondergaan.Eerder in kader van besmettelijkheid dan in kader van fertiliteitskansen. Dit wordt ook zo aangegeven in de Duodecim-richtlijn.	Hepatitis B, Hepatitis C en HIV-testen worden geadviseerd bij koppels die een IVF-behandeling zullen ondergaan.	Level 3	

STAP 7 Adaptatiefase (fase 2)

	Oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim guideline	Nieuwe (al dan niet) geadapteerde aanbeveling	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 11 van je handboek)**
Klinische vraag 1: Welke leefgewoonten hebben een invloed op de fertiliteit?	Obesitas of ondergewicht vermindert, met name de vrouwelijke fertiliteit. Tegelijkertijd neemt het risico op abortus toe.	Overgewicht vermindert de mannelijke en vrouwelijke fertiliteit. Tegelijkertijd neemt het risico op miskraam toe. Ondergewicht vermindert de vrouwelijke fertiliteit.	Ja, matig (vrouw; level of evidence 2b) en laag (man; level of evidence 3).				Obesitas en ondergewicht hebben naast de invloed op de fertiliteit ook tal van andere gezondheidsrisico's. Mensen informeren over deze risico's lijkt me een heel belangrijke taak als arts. Dit lijkt me dus zeker relevant om sterk aan te bevelen in de richtlijn. De voordelen van een normaal gewicht (BMI 18,5-25) zijn veel groter dan de nadelen ervan.	Ondanks de gekende risicofactoren van overgewicht (en in mindere mate misschien ondergewicht) zijn er toch veel mensen die een te hoog BMI hebben. Gezien dieetmaatregelen vaak niet zo makkelijk vol te houden zijn, vermoed ik dat de voorkeuren van de doelpopulatie verschillend zullen zijn.	De kosten om gewichtsaanpassingen te doen (dieet/fysieke activiteit) hoeven niet duur te zijn.	Volledig toepasbaar. Kleine kanttekening: diëtisten in België zijn beperkt terugbetaald + fysieke activiteit kan op eigen initiatief, maar kan ook "op verwijzing" in vele gemeentes (coaching "Bewegen op verwijzing").	Grade 1 B
	Overmatig roken schaadt de werking van de ovaria en vermindert de kwaliteit van sperma.	Roken vermindert de vrouwelijke fertiliteit. en verhoogt de kans op miskraam. Roken vermindert de spermakwaliteit.	Ja: NICE-guideline: level of evidence 2b. Boedt et al (2021): very low to low. Reecha Sharma et al. (2016): niet vermeld. Nan B. Oldereid et al (2018): moderate.	Reecha Sharma et al. (2016)	De resultaten zijn consistent. De meeste studies tonen aan dat roken een negatief effect heeft op de semenparameters, maar er worden geen directe conclusies getrokken naar zwangerschapskansen. Het betreft een meta-analyse en er zijn forest plots opgesteld. Men bespreekt ook transparant de heterogeniteit binnen de analyse: verschillende confounders in de studies, studie die bestaan uit kleine groepen van deelnemers, verschillende populaties gebruikt, variërende kwaliteit van geïncludeerde studies, mogelijke bias in includeren van studies (enkel studies waarvoor 'full article' beschikbaar was + studies die data presenteerden waaruit men vb. gemiddelde waarden kon berekenen)... Echter wel tranparantie over heterogeniteit, > 5000 participanten en consistente resultaten.	B	De nadelen van roken op gezondheid en fertiliteit overtreffen zonder twijfel de voordelen.	Ondanks de gekende risicofactoren van roken zijn er toch veel mensen die roken en blijven roken bij zwangerschapswens gezien de sterke verslaving die optreedt bij roken. Een rookstop is voor sommige mensen geen gemakkelijke opdracht, daardoor vermoed ik dat de voorkeuren van de doelpopulatie toch ietwat uiteenlopend zullen zijn.	Een rookstop kan op verschillende manieren bekomen worden (nicotinesubstitutie, bupropion, varenicline, 'cold turkey', begeleiding door tabakoloog) waardoor de kosten hiervoor uiteenlopend zijn. Echter hoeven ze niet duur te zijn om het effect te bekomen.	Volledig toepasbaar. Kleine kanttekening: tabakologen in België zijn niet volledig terugbetaald maar wel deels (max. 30 euro/uur voor individuele begeleiding en geen verhoogde tegemoetkoming).	Grade 1 B
	Dagelijks overmatig alcoholgebruik kan de productie van sperma verstoren en kan ook de vrouwelijke fertiliteit verminderen.	Alcoholgebruik vermindert de vrouwelijke fertiliteit en verhoogt de kans op miskraam. Overmatig alcoholgebruik bij vermindert de spermakwaliteit	Ja: NICE-guideline: level of evidence 2b. Tessy Boedt et al. (2021): very low. Elsje C. Oostingh et al. (2019): niet vermeld. Albert Salas-Huetos et al. (2017): niet vermeld. Dazhi Fan et al. (2017): niet vermeld.	1/ Elsje C. Oostingh et al. 2019 ; 2/ Albert Salas-Huetos et al. (2017) ; 3/ Dazhi Fan et al. (2017)	Consistente resultaten. In alle drie deze artikels wordt de heterogeniteit en de beperkingen van de studie transparant beschreven. De methodiek wordt ook correct en transparant besproken. Belangrijke noot: het artikel van Oostingh et al. en Albert Salas-Huetos et al. zijn geïncludeerd in de systematic review van Tessy Boedt et al.	B	Er zijn geen duidelijke voordelen aan alcoholgebruik tijdens de zwangerschap. Het is echter nog niet helemaal duidelijk welke hoeveelheden/frequentie schadelijk zijn voor de foetus. Veiligheidshalve ontraadt men alcoholgebruik bij koppels met zwangerschapswens.	Ondanks de gekende risicofactoren van alcohol zijn er toch veel mensen die frequent alcohol drinken. Veel mensen zullen dit vermoedelijk wel achterwege kunnen laten bij zwangerschapswens, al vermoed ik dat er ook mensen zullen zijn die dit niet 'nodig vinden'. De voorkeuren van de doelpopulatie zullen dus vermoedelijk uiteenlopend zijn.	Lage kosten om alcohol te vermijden. Bij verslavingsproblematiek zijn er verschillende mogelijkheden van hulpverlening om patiënt hierin bij te staan (vb. terugbetaling van psycholoog 8 sessies/jaar).	Volledig toepasbaar. Kleine kanttekening: Bij verslavingsproblematiek zijn er verschillende mogelijkheden van hulpverlening om patiënt hierin bij te staan (vb. terugbetaling van psycholoog 8 sessies/jaar).	Grade 1 B
	geen DUODECIM-aanbeveling omtrent caffeïnegebruik	Er is geen duidelijk verband tussen caffeïnebruik en fertiliteitsproblemen. Er is mogelijks wel een verhoogd risico op miskraam bij > 2 koppen koffie per dag.	Ja: NICE-guideline: level of evidence 2b. Tessy Boedt et al. (2021): low to very low.				De aanbeveling omtrent risico op miskraam bij caffeïnegebruik is gebaseerd op een systematic review van observationele studies. Net zoals de WHO kan je het 'voorzichtigheidsprincipe' hanteren: beter voorkomen dan genezen. Gezien het mogelijk risico op een miskraam een grotere impact heeft dan de (mogelijke) voordelen van caffeïnegebruik lijkt het wel aangewezen om deze nieuwe informatie te includeren (ondanks de lage evidentie).	Vermoedelijk een uiteenlopende voorkeur van de doelpopulatie.	Lage kosten.	Volledig toepasbaar.	Grade 2C
	geen DUODECIM-aanbeveling omtrent scrotale temperatuur	Mannen moeten geïnformeerd worden over een associatie tussen verhoogde scrotale temperatuur en verminderde spermakwaliteit. Het is echter onduidelijk of loszittend ondergoed de fertiliteit verbetert.	Ja: NICE-guideline: Level of evidence: 3 + 2b + 1b .				De nadelen en voordelen zijn onduidelijk. Bij spannend ondergoed kan de scrotale temperatuur eventueel oplopen, echter hier is geen evidentie voor gevonden. Wel is er een correlatie tussen verhoogde scrotale temperatuur en verminderde spermakwaliteit: het mogelijke nadeel van de interventie (verminderde spermakwaiteit) is wel groter dan het mogelijke voordeel (comfort van de patiënt).	Vermoedelijk een uiteenlopende voorkeur van de doelpopulatie.	Lage kosten.	Volledig toepasbaar.	Grade 2C
	geen DUODECIM-aanbeveling omtrent schadelijke stoffen	Sommige omgevingsfactoren (zoals bv. röntgenstralen, warmte, pesticiden en metalen) kunnen een negatieve invloed hebben op de fertiliteit.	Ja: NICE-guideline: Level of evidence: 2b - 3				De voordelen van bepaalde omgevingsfactoren (vb. röntgenstralen laten ons toe correcte diagnoses te stellen; pesticiden zorgen voor een goeie teelt etc.) en de nadelen van bepaalde omgevingsfactoren (vb. röntgenstralen zijn carcinogeen en verminderen de fertiliteit) zijn vaak vrij in balans. Bepaalde omgevingsfactoren zijn noodzakelijk om ons dagelijks leven te leiden waardoor we de nadelen ervan aanvaarden.	Vermoedelijk een uiteenlopende voorkeur van de doelpopulatie.	Individueel te bekijken per omgevingsfactor. Vb. aanpassing van job bij zwangerschapswens of 'werkloosheid' tgv beroepsrisicofactoren: grote kosten; geen contact met röntgenstralen voor doorsnee burger: weinig kosten.	Volledig toepasbaar.	Grade 2B
	Abnormale spermaproductie: geneesmiddelen (testosteron, cytotoxische geneesmiddelen, sommige antihypertensiva (CCB) en langwerkende sulfageneesmiddelen; anabole steroïden; obesitas; infectie, trauma, chirurgie, problemen met indaling van de testes	Sommige medicatie en recreationele drugs kunnen een negatieve invloed hebben op de vrouwelijke en mannelijke fertiliteit.	Ja: NICE-guideline: Level of evidence: 1b - 3. Plowden et al. (2017): niet vermeld.	Plowden et al. (2017): zie 'Nieuwe zoekstrategieën NICE-guideline'	Secundaire analyse van een RCT waarbij 1228 vrouwen geïncludeerd waren. Consistente bevindingen met statistisch interessante bevindingen. Ondanks zeer beknopt artikel, wel gepubliceerd in 'American Society of Reproductive Medicine'.	B	De voordelen van bepaalde medicaties zijn groter dan de nadelen en zijn vaak ook noodzakelijk om andere gezondheidswinst te boeken. Gebruik van recreationele drugs daarentegen: nadelen > voordelen (gebruiker ziet er de voordelen van in, maar groot risico op verslaving en groot risico op andere negatieve gezondheidseffecten).	Vermoedelijk een uiteenlopende voorkeur van de doelpopulatie.	Individueel te bekijken per medicatie: is er een veiliger alternatief voorhanden? Bij drugsproblematiek: vaak langdurige trajecten en duur voor de maatschappij.	Toepasbaar op Belgische zorgcontext (echter bepaalde medicaties die vermeld worden in NICE-guideline worden niet/niet vaak gebruikt in België, vb. sulfageneesmiddelen.	Voor medicatie: GRADE 2B; voor recreationele drugs: GRADE 1B (sterke aanbeveling gezien duidelijk verschil in voor -en nadelen; maar slechts 1 RCT)

	geen DUODECIM-aanbeveling omtrent voedingssupplementen	Er is geen duidelijke evidentie om voedingssupplementen (uitgezonderd foliumzuur) aan te bevelen om de fertiliteit te verbeteren.	Ja: NICE-guideline: Level of evidence: 1b. Tessy Boedt et al. (2021): low to very low evidence. Nederlandstalig artikel Tessy Boedt et al. (2021): GRADE 1A + 2A				Evenwicht tussen voor -en nadelen? Het voordeel van voedingssupplementen is dat je zeker geen tekorten zal hebben, het nadeel ervan is dat je tabletten moet innemen + dat de risico's niet helemaal duidelijk zijn + je kan ook overdoseren in vitamines (vb. vitamine A). De evidentie vanuit de NICE-guideline is hoog (1b), terwijl die uit de systematic review van Boedt et al. laag is. Maar de informatie uit het nieuwe artikel van Tessy Boedt et al. gebaseerd is op systematic review met sterke evidentie omtrent foliumzuur en zwakke evidentie (maar RCT's) omtrent andere voedingssupplementen.	Vermoedelijk een uiteenlopende voorkeur van de doelpopulatie.	Voedingssupplementen zijn vaak heel duur en niet terugebetaald. Dus hoge kosten voor de patiënt met (hoogstwaarschijnlijk) weinig voordelen.	Toepasbaar op Belgische zorgcontext.	GRADE 1B
	geen DUODECIM-aanbeveling omtrent voedingspatroon	Een gezond voedingspatroon rijk aan groenten en fruit, volle graanproducten, peulvruchten en noten en niet te veel rood of bewerkt vlees en bewerkte producten bevordert de fertiliteit bij mannen en vrouwen.	Ja: Tessy Boedt et al. (2021): GRADE 1B				Voordelen van gezonde voeding zijn duidelijk groter dan de nadelen.	Ondanks de gekende voordelen van gezonde voeding zijn er nog veel mensen die het moeilijk vinden om een gezond voedingspatroon aan te houden.	Gezonde voeding wordt meer en meer gepromoot en wordt ook beschikbaarder voor vele mensen. Kosten < baten.	Volledig toepasbaar.	Grade 1B
	geen DUODECIM-aanbeveling omtrent fysieke activiteit	Voldoende lichamelijke activiteit (150 minuten matig intensieve inspanningen/week) bevordert de fertiliteit bij mannen en vrouwen. Bovendien hebben vrouwen ook minder risico op zwangerschapscomplicaties zoals zwangerschapsdiabetes en pre-eclampsie.	Ja: Tessy Boedt et al. (2021): de gebruikte bronnen zijn één observationele studie en drie systematic reviews (dewelke gebaseerd zijn op observationele studies): GRADE 1B				Voordelen van voldoende fysieke activiteit zijn duidelijk groter dan de (mogelijke) nadelen (bv. blessures).	Ondanks de gekende voordelen van fysieke activiteit zijn veel mensen moeilijk te motiveren tot voldoende lichaamsbeweging.	Lage kosten voor een groot resultaat (op meerdere vlakken boeken van gezondheidswinst).	Volledig toepasbaar.	Grade 1B
Klinische vraag 2: Welke aandoeningen met een invloed op de fertiliteit willen we opsporen met behulp van bloedonderzoek bij koppels met fertiliteitsproblemen?	Slecht gecontroleerde systeemziekten (bv. diabetes, epilepsie, inflammatoire darmziekten, coeliakie) kunnen de fertiliteit verminderen.	Slecht gecontroleerde systeemziekten (bv. diabetes, epilepsie, inflammatoire darmziekten, coeliakie) kunnen de fertiliteit verminderen. Er wordt geadviseerd om een basaal bloedbeeld met bloedplaatjes en andere geïndiceerde basale laboratoriumonderzoeken uit te voeren, vb. nuchtere bloedglucose.	Nee				Vaststellen van onderliggende aandoeningen met bloedonderzoek; voordelen hiervan (gezondheidswinst boeken bij therapie) zijn groter dan de nadelen (ongemak van bloedonderzoek, kosten, angst…).	De voorkeur van doelpopulatie zal waarschijnlijk sterk gelijkend zijn. Mensen verkiezen in de meeste gevallen om een bloedonderzoek te laten uitvoeren zodat correcte diagnose (en ev. behandeling) kan gesteld worden, ondanks de ongemakken van een bloedonderzoek.	Wat is de kans dat je een slecht gecontroleerde systeemziekte vaststelt aan de hand van een routine bloedonderzoek? Echter zijn de kosten van een routine labo ook beperkt in omvang, terwijl je wel een grote gezondheidswinst kunt boeken als je ze vaststelt. Het is een laagdrempelig onderzoek.	Volledig toepasbaar.	Grade 2C
	Basaal bloedbeeld met bloedplaatjes, TSH, vrij T4 en andere geïndiceerde basale laboratoriumonderzoeken, vb. nuchtere bloedglucose	(samengevoegd met bovenstaande aanbeveling)	Nee								
	Ontwikkelingsstoornis van de ovariële follikel: Polycysteus-ovariumsyndroom, hypogonadotroop hypogonadisme, hyperprolactinemie, hypothyreoïdie, premature achteruitgang van de ovariële functie.	Bij alle vrouwen met een fertiliteitsprobleem wordt geadviseerd om een progesteronebepaling te doen in de midluteale fase (dag 21-28 van de menstruele cyclus). Dit om aan te tonen dat er een ovulatie heeft plaatsgevonden.	Ja: NICE-guideline: Level of evidence 2b				Voordelen (vaststellen van ovulatie) zijn groter dan nadelen (bloedonderzoek).	De voorkeur van de doelpopulatie zal waarschijnlijk sterk gelijkend zijn. We verwachten dat de meeste mensen verkiezen om een bloedonderzoek te ondergaan zodat de oorzaak van het fertiliteitsprobleem eventueel kan aangetoond (en ev. behandeld) worden.	Kosten < baten.	Volledig toepasbaar.	Voordelen > nadelen; doelpopulatie vrij gelijkgezind, kosten < baten, level of evidence 2b (gebaseerd op observationele studies) => GRADE 1C
		Bij vrouwen met onregelmatige menstruele cycli wordt de progesteronebepaling beter later uitgevoerd in de cyclus (bv. dag 28 in een cylus van 35 dagen). Deze test dient wekelijks herhaald te worden tot een nieuwe menstruele cyclus start.	Ja: NICE-guideline: Level of evidence 2b				Voordelen (vaststellen van ovulatie) zijn groter dan nadelen (bloedonderzoek).	De voorkeur van de doelpopulatie zal waarschijnlijk sterk gelijkend zijn. We verwachten dat de meeste mensen verkiezen om een bloedonderzoek te ondergaan zodat de oorzaak van het fertiliteitsprobleem eventueel kan aangetoond (en ev. behandeld) worden.	Kosten < baten.	Volledig toepasbaar.	Voordelen > nadelen; doelpopulatie vrij gelijkgezind, kosten < baten, level of evidence 2b => GRADE 1C
		Ovulatoire stoornissen kunnen ontstaan ten gevolge van een ontwikkelingsstoornis van de ovariële follikel: polycysteus-ovariumsyndroom, hypogonadotroop hypogonadisme, hyperprolactinemie, hypothyroïdie of prematuur ovarieel falen.	Overgenomen uit Duodecim; level of evidence niet vermeld				Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Volledig toepasbaar.	GRADE 1A
	Een onregelmatige menstruatiecyclus is een aanwijzing voor verdere onderzoeken gebaseerd op andere symptomen (vb. meting van prolactine, FSH; meting van oestrogenen is niet nuttig). Gonadotrofineniveaus worden gecontroleerd vroeg in de cyclus als er een onregelmatige cyclus is. AMH-concentratie (anti-Muller hormoon) geeft een beeld van de ovariële reserve.	Een onregelmatige menstruatiecyclus is een aanwijzing voor verdere onderzoeken gebaseerd op andere symptomen.	Overgenomen uit Duodecim; level of evidence niet vermeld				Voordelen van verder onderzoek zijn groter dan de nadelen, gezien onregelmatige menstruele cycli een teken kunnen zijn van een ovulatoire stoornis. En een ovulatoire stoornis kan een oorzaak zijn voor fertiliteitsproblemen.	De voorkeur van de doelpopulatie zal waarschijnlijk sterk gelijkend zijn gezien de laagdrempeligheid van verdere onderzoeken en de wens van mensen om de oorzaak van fertiliteitsproblemen te vinden.	Kosten < baten.	Volledig toepasbaar.	GRADE 1A
		Bij vrouwen met onregelmatige menstruele cycli wordt geadviseerd om een gonadotrofinebepaling uit te voeren: FSH en LH.	Overgenomen uit Duodecim. Dit wordt ook geadviseerd in de NICE-guideline: echter geen level of evidence of bron vermeld.				Voordeel om oorzaak van fertiliteit aan te tonen of uit te sluiten is groter dan de mogelijke nadelen van een bloedonderzoek (angst voor naalden, zz infecties, kost van bloedonderzoek…)	De voorkeur van de doelpopulatie zal waarschijnlijk sterk gelijkend zijn gezien de laagdrempeligheid van bloedonderzoek en de wens van mensen om de oorzaak van fertiliteitsproblemen te vinden	Kosten < baten.	Volledig toepasbaar.	GRADE 1B

		Daarnaast wordt geadviseerd om de ovariële reserve in te schatten op basis van AMH en FSH.	Ja: NICE-guideline: Level of evidence 2b (evidence tables tonen evidence variërend van 'very low' to 'moderate')				Voordeel om de ovariële reserve te kunnen inschatten, is groter dan de mogelijke nadelen van een bloedonderzoek (angst voor naalden, zz infecties, kost van bloedonderzoek...)	De voorkeur van de doelpopulatie zal waarschijnlijk sterk gelijkend zijn gezien de laagdrempeligheid van bloedonderzoek en de wens van mensen om hun fertiliteitsprobleem in kaart te brengen.	Kosten < baten.	Volledig toepasbaar.	GRADE 1B
		Bij ovulatoire stoornissen, galactorree of andere symptomen van een hypofysetumor wordt aangeraden om een prolactinebepaling uit te voeren.	Ja: NICE-guideline: level of evidence 3				Voordeel om bij symptomen van hyperprolactinemie te kunnen aantonen/uitsluiten dat dit de oorzaak kan zijn voor fertiliteitsprobleem, zal voor veel mensen vermodelijk groter zijn dan de nadelen (bloedonderzoek, verdere onderzoeken indien hyperprolactinemie vastgesteld: NMR hersenen, behandeling met dopamine-agonisten...).	De doelpopulatie (mensen met een zwangerschapswens) zal vermoedelijk over het algemeen pleiten voor het onderzoek naar hyperprolactinemie rekening houdend met de mogelijke nadelen.	Kosten van bloedonderzoek laag; bij echter vaststellen van hyperprolactinemie: aanvullende beeldvorming, instellen van behandeling... kunnen de kosten hoger worden (zowel voor patiënt als voor maatschappij).	Volledig toepasbaar.	GRADE 1C (tenzij voor -en nadelen onduidelijk - GRADE 2C?)
		Bij ovulatoire stoornissen, menstruatiestoornissen of andere symptomen van hypothyroïdie wordt aangeraden om een TSH te bepalen.	Ja: NICE-guideline: level of evidence: 3				Voordeel om bij symptomen van schildkliersstoornis te kunnen aantonen/uitsluiten dat dit de oorzaak kan zijn voor fertiliteitsprobleem, zal voor veel mensen vermoedelijk groter zijn dan de nadelen (bloedonderzoek, verdere onderzoeken en/of behandeling...) gezien de reden van de onderzoeken is om fertiliteitsprobleem in kaart te brengen en aan te pakken.	De doelpopulatie (mensen met een zwangerschapswens) zal vermoedelijk over het algemeen pleiten voor het onderzoek naar schildkliersstoornissen rekening houdend met de mogelijke nadelen.	Kosten van bloedonderzoek (en ev. behandeling bij hypothyroïdie) zijn eerder laag.	Volledig toepasbaar.	GRADE 1C
	Bij de man kan ook hypogonadotroop hypogonadisme aan de basis liggen voor infertiliteit.	Indien de sperma-analyse bij mannen herhaaldelijk abnormaal is, worden follow-uponderzoeken geadviseerd (FSH, LH, testosteron, karyotype, Y-chromosoom microdeletie) gezien bij de man ook hypogonadotroop hypogonadisme aan de basis kan liggen voor infertiliteit.	Overgenomen uit Duodecim; level of evidence niet vermeld. Herformuleren/samenvoegen van twee aanbevelingen uit Duodecim.				Bloedonderzoek lijkt me veel voordeel en weinig nadeel te hebben in de diagnostiek van fertiliteitsproblemen. Echter vind ik het twijfelachtig om in de aanbeveling te schrijven dat er pas een bloedonderzoek geïndiceerd is na meerdere abnormale sperma-analyses.	Vermoedelijk zal de doelpopulatie reeds een bloedonderzoek willen ter verdere exploratie na één semenanalyse gezien de 'omslachtigheid/ongemakken' van dit onderzoek voor de man.	Kosten < baten.	Volledig toepasbaar.	GRADE 1B (voordelen > nadelen, kosten < baten, oorzaken van mannelijke infertiliteit zijn 'algemeen aanvaarde geneeskundige kennis' dus lijken de vervolgonderzoeken logischt?)
	Follow-uponderzoeken zijn aangewezen voor de man als de sperma-analyse herhaaldelijk abnormaal is (FSH, LH, testosteron, karyotype, Y-chromosoom microdeletie)		Cfr. supra								
	Infecties zoals Chlamydia, Hep B, Hep C, HIV.	Aangezien Chlamydia-infecties aanleiding kunnen geven tot fertiliteitsproblemen wordt geadviseerd om bij vrouwen met symptomatische infecties of een voorgeschiedenis van infectie een PAP-test (uitstrijkje) en een Chlamydia-test uit te voeren.	NICE-guideline: level of evidence 2b; echter behoud van Duodecim-richtlijn gezien weinig evidentie in NICE-guideline en weinig nieuwe inzichten in nieuwe zoekstrategie				Voordelen van vaststellen en behandelen van Chlamydia-infectie: optimaliseren van fertiliteitskansen, infectieuze ziekte en complicaties behandelen, geen overdracht naar andere mensen... Nadelen van vaststellen en behandelen van infectie: vervelende onderzoeken (bloed, urine, uitstrijkje) en nadelen van antibioticatherapie (bv. gastro-intestinale ongemakken, fototoxiciteit...)	Meerderheid van koppels met zwangerschapswens zullen vermoedelijk onderzoeken ondergaan;	Kosten < baten.	Volledig toepasbaar	GRADE 1C
		Hepatitis B, Hepatitis C en HIV-testen worden geadviseerd bij koppels die een IVF-behandeling zullen ondergaan.	NICE-guideline: level of evidence 3; behoud van Duodecim-richtlijn gezien NICE zelfde aanbeveelt				Voordelen van vaststellen en behandelen van infectieziekten: optimaliseren van fertiliteitskansen, infectieuze ziekte en complicaties behandelen, geen overdracht naar andere mensen... Nadelen van vaststellen en behandelen van infectie:	Meerderheid van koppels met zwangerschapswens zullen vermoedelijk onderzoeken ondergaan;	Kosten < baten.	Volledig toepasbaar	GRADE 1C