



PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8632

Fertiliteit

Demografie en epidemiologie van de vruchtbaarheid in België en de nood aan medisch begeleide voortplanting

3 November 2010

1. INLEIDING

De Hoge Gezondheidsraad heeft op 15 december 2009 een adviesaanvraag over humane fertiliteit van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) ontvangen. Deze werd in het bijzonder gesteld om Mevrouw de Minister Laurette Onkelinx te helpen om op parlementaire vragen te kunnen antwoorden.

De vraag gaat over het beheer van centra voor medisch begeleide voortplanting en meer bepaald over het belang dat moet worden gehecht aan het beroep op eiceldonoren en buitenlandse spermabanken.

De gestelde vragen luiden als volgt:

- Welke redenen zijn verantwoordelijk voor de daling van de vruchtbaarheid van de bevolking ?
- Hoe kan men de grote vraag naar eicellen voor begeleide voortplanting en stamcelonderzoek verklaren?
- Waarom neemt het beroep op fertiliteitcentra toe, in het algemeen en in het bijzonder door buitenlandse patiënten (“vruchtbaarheidstoerisme”)?

Om op de vragen te kunnen antwoorden werd er een *ad hoc* werkgroep opgericht, bestaande uit deskundigen in de disciplines bio-ethiek, embryologie, gynaecologie, toxicologie, demografie, epidemiologie en reproductieve geneeskunde. Het advies berust op een overzicht van de literatuur, van geregistreerde gegevens en indien deze niet voorhanden zijn op het standpunt van de deskundigen.

2. CONCLUSIES

Op de gestelde vragen formuleert de HGR volgende antwoorden:

De demografische vruchtbaarheidsdaling is op de eerste plaats het gevolg van een gewijzigde houding van de bevolking tegenover ouderschap en kindwens. Biologisch-fysiologische factoren hebben tot op heden een demografisch niet-waarneembaar effect op de totale vruchtbaarheid en op het voorkomen van nullipariteit.

De omgevingscontaminanten zouden schadelijke gevolgen kunnen hebben voor de menselijke voortplantingsfunctie. Mogelijk is de kwaliteit van het sperma gedaald als gevolg van de, in een land als België, aanwezige inwendige blootstelling aan polluenten, waarbij vooral hormoonverstorende stoffen van belang zijn voor de fertiliteit. Polluenten kunnen mogelijk ook

bijdragen tot de prevalentie van endometriosis. In welke mate hormoonverstorende stoffen in zeer lage dosis effecten hebben op de gezondheid in het algemeen en de fertiliteit in het bijzonder is nog steeds niet duidelijk en verder onderzoek is aangewezen. Uit de literatuur kan er echter niet besloten worden dat er een verband is tussen de blootstelling van de algemene bevolking aan omgevingscontaminanten en een daling van het aantal geboorten. Waarschijnlijk is een eventuele daling van de kwaliteit van het sperma geen beperkende factor voor het uiteindelijk aantal geboorten.

Alhoewel polluenten verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor individuele gevallen van sub- of infertiliteit heeft de HGR, op grond van actuele demografische en toxicologische gegevens, geen argumenten om te stellen dat polluenten een betekenisvol effect zouden hebben op de globale capaciteit tot reproductie van de bevolking.

De exacte vraag naar eicellen in ons land is onmogelijk te achterhalen.

Uit de beschikbare gegevens blijkt niettemin dat

- Het aantal IVF-behandelingen in ons land progressief is toegenomen vanaf 2004, vooral in de leeftijdsgroep boven 40 jaar.
- Het aantal eiceldonaties is gestegen tussen 2003 en 2008. Het aantal Belgische donoren en ontvangers is sterk gestegen, terwijl het aantal buitenlandse donoren en ontvangers is afgenomen.
- Het aantal eicellen dat wordt aangewend voor onderzoek op embryo's zeer laag is.

Er bestaat sinds 2003 een gestage toename van het aantal IVF behandelingen in ons land, doch deze is niet het gevolg van een toename van buitenlandse patiënten. Mogelijke verklaringen voor de toename van het aantal IVF behandelingen in ons land zijn de laagdrempeligheid tot deze behandeling en/of een uitbreiding van de indicatiestellingen. Het vastleggen van *evidence-based* richtlijnen en criteria voor een IVF-behandeling lijkt zinvol.

Om de evolutie van de vruchtbaarheid van de bevolking in de loop van de komende jaren te kunnen opvolgen en de potentiële weerslag van diens gecumuleerde blootstelling aan de verschillende toxicologische factoren beter te kunnen kwantificeren, raadt de Hoge Gezondheidsraad onderzoek aan naar het identificeren en praktisch opzetten van nieuwe indicatoren die betrouwbaarder en specifieker zijn dan de totale vruchtbaarheid en nullipariteit bij ooit gehuwde vrouwen.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van gebruikte afkortingen

FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
AOA	<i>Assisted Oocyte Activation</i> (geassisteerde eicel activatie)
BELRAP	<i>Belgian Registry of Artificial Procreation</i>
BPA	Bisphenol A
ICSI	Intracytoplasmatische Spermainjectie
IVF	In-VitroFertilisatie
PCB	Polychloorbifenyyl
REACH	<i>Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals</i>
TVC	Totaal Vruchtbaarheidcijfer

3.1 Demografische en klinische definities van vruchtbaarheid en onvruchtbaarheid

3.1.1 Demografische definitie

In de demografie wordt in het Nederlands de term vruchtbaarheid doorgaans gereserveerd voor de gerealiseerde voortplanting terwijl men van (in)fertiliteit spreekt wanneer men het heeft over

de (on)mogelijkheid tot voortplanting. Soms gebruikt men ook de term (in)fecunditeit om de biologisch-fysiologische onmogelijkheid om zich voort te planten bij een individu (of koppel) te duiden (Matthijs; 2009). Het Frans en het Engels spelen haasje over met de begrippen *fécondité* (*fertility* of vruchtbaarheid) en *fertilité* (*fecundity* of fertilititeit). In het dagelijks taalgebruik doelt vruchtbaarheid in het Nederlands zowel op de biologische capaciteit tot reproductie als op de gerealiseerde reproductie.

3.1.2 Klinische definitie

Na een jaar van regelmatige geslachtsgemeenschap bereikt 90 % van de koppels de verwachte zwangerschap. Bijgevolg, worden de koppels die na één jaar regelmatige geslachtsgemeenschap geen zwangerschap hebben gerealiseerd vanuit klinisch standpunt beschouwd als verminderd vruchtbaar (subfertil) (Gnoth et al., 2005; De Sutter, 2006)

3.2 Welke redenen zijn verantwoordelijk voor de daling van de vruchtbaarheid van de bevolking?

Wat betreft de eerste vraag, vraagt de HGR zich af waarop het FAGG zich baseert om te beweren dat er een daling van de vruchtbaarheid van de bevolking is?

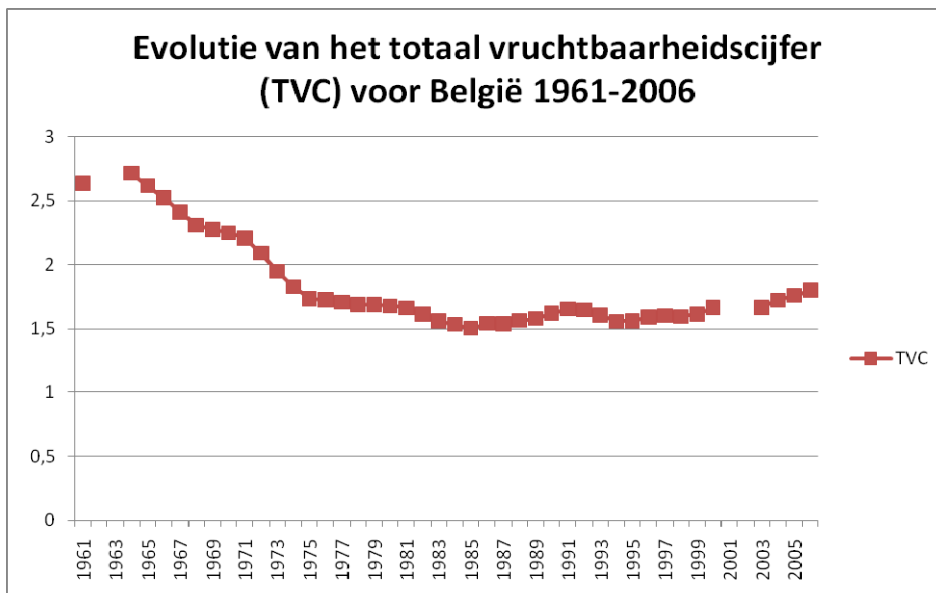
Sociale en gedragsfactoren spelen ongetwijfeld een essentiële rol in de dalende trend van het vruchtbaarheidscijfer in vele industrielanden (Foster et al., 2008). Eén van de belangrijkste factoren die de vrouwelijke vruchtbaarheid aantasten is de leeftijd. In de loop van de twintiger jaren begint ze af te nemen en vanaf de dertig jaar daalt ze sterk (Dunson et al., 2004).

3.2.1 Op demografisch niveau

De daling van de vruchtbaarheid van de bevolking is het gevolg van het historisch samengaan van drie factoren: de economische ontwikkeling waardoor ouders een kleiner kinderaantal verkiezen (kinderarbeid versus investeren in kinderen), de bereidheid om het aantal kinderen te beperken (cultureel, maatschappelijk, religieus) en tenslotte de beschikbaarheid en efficiëntie van voorbehoedsmiddelen. De lange termijn vruchtbaarheidsdaling die is ingezet in de 19^{de} eeuw, evenals de recente belangrijke daling van de geboorten in de jaren zeventig van vorige eeuw zijn het resultaat van het samenspel van deze drie factoren (Andorka 1978; Lesthaeghe & Surkyn, 1988).

In de context van fertiliteitbehandelingen en eiceldonatie wordt hier de vraag gesteld in hoeverre die daling (mede) het resultaat zou kunnen zijn van biologische of fysiologische veranderingen in fertilititeit.

De evolutie van de vruchtbaarheid wordt vaak gemeten aan de hand van het totaal vruchtbaarheidscijfer (TVC), de som van de leeftijdsspecifieke vruchtbaarheidscijfers voor alle vrouwen tussen 15 en 49 jaar voor een gegeven jaar (figuur 1).



Figuur 1: Evolutie totaal vruchtbaarheidscijfer (TVC) 1961-2006
(Bron: ADSEI - bewerking Interface Demography)

Na een daling tot een dieptepunt in 1981 (1,51 kinderen per vrouw) is het TVC, na een min of meer stabiele periode, recent terug beginnen stijgen tot 1,8 in 2006. De evolutie van het TVC moet wel met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Het TVC is een periodemaat die gevoelig is voor tempoverschuivingen. Een verandering (uitstelgedrag of vervroeging) in de leeftijd van moederschap kan het TVC beïnvloeden zonder dat dit de finale afstamming wijzigt. Dit wijst er nogmaals op dat de tussenkomende maatschappelijke factoren te talrijk zijn om besluiten te kunnen trekken voor wat de fertiliteit van de bevolking betreft. Bovendien heeft ook migratie invloed op de recente stijging.

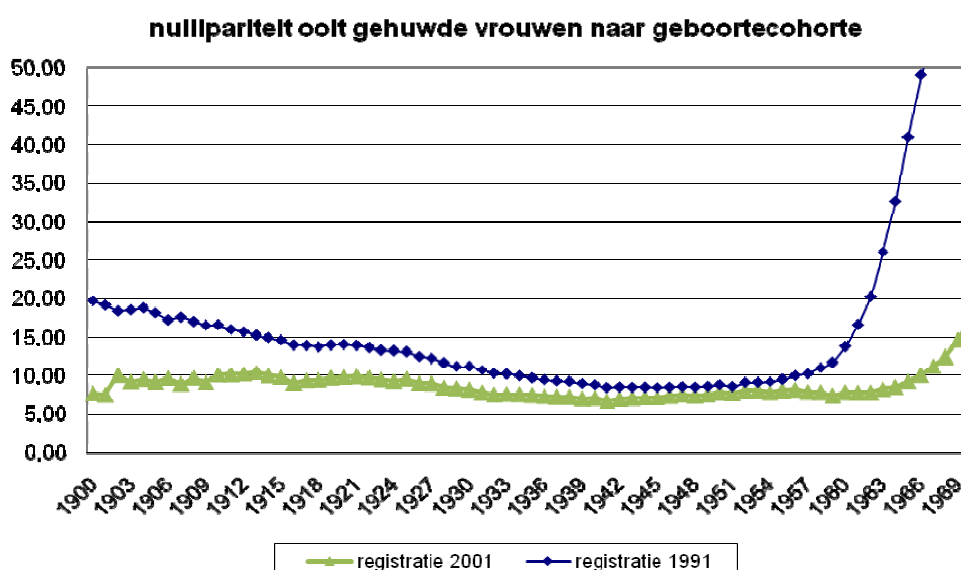
Het enige wat een dergelijke synthetische indicator vermag te doen, is een indicatie geven van de algemene evolutie in gerealiseerde vruchtbaarheid. Er is echter weinig houvast om op populatieniveau metingen van daling in fysiologische vruchtbaarheid uit te voeren gezien in West-Europa de bevolking reeds vele eeuwen een gerealiseerde vruchtbaarheid heeft die onder het fysiologische maximum ligt (Newell, 1988). Het is duidelijk dat maatschappelijke factoren ook in een ver verleden altijd een dominerende rol hebben gespeeld in het beperken van de natuurlijke vruchtbaarheid (Petersen, 1969). In de demografie spreekt men van Malthusiaanse maatschappijen of populaties waarbij zelfs finale kinderloosheid niet als een bewijs van steriliteit kan gelden (Pressat, 1973). Dat er sprake kan zijn van een evolutie in de fysiologische vruchtbaarheid van de bevolking op lange termijn is mogelijk. Uit historisch demografische gegevens kan men echter niet afleiden dat de evolutie van de fysiologische vruchtbaarheid in dalende lijn gaat. In de literatuur werd ook in het verleden gewag gemaakt van een geschatte onvruchtbaarheid bij ongeveer 10 % van de koppels ten gevolge van fertiliteitsproblemen (Cox, 1970).

Het is niet uit te sluiten dat een betere voeding en/of algemene gezondheidstoestand van de bevolking ook heeft bijgedragen tot een verhoogde vruchtbaarheid. Het is dus m.a.w. best mogelijk dat verschillende factoren in de loop van de geschiedenis een tegengestelde invloed hebben uitgeoefend op het fysiologisch vruchtbaarheidspotentieel van de bevolking. Zo kan men bij bevolkingsgroepen met een zogenaamde natuurlijke vruchtbaarheid (Henry, 1961) zeer grote verschillen vaststellen (Espenshade, 1971).

Finale kinderloosheid (nullipariteit) is een indicator die historisch wellicht een betere inschatting kan geven van de evolutie van vruchtbaarheidsproblemen. Men kan uitgaan van de hypothese dat de beperking van het aantal kinderen al zeer lang een bewuste keuze is voor veel koppels, maar dat kiezen voor kinderloosheid binnen het huwelijk in het verleden hoogst uitzonderlijk was.

Finale nullipariteit bij ooit gehuwde vrouwen is in dit opzicht dus wellicht een goede schatter voor de impact van fysiologische vruchtbaarheidsproblemen op de vruchtbaarheid. Voorbehoedsmiddelen waren over het algemeen relatief onbetrouwbaar en hoewel contraceptie al actief werd toegepast om de afstamming te beperken, is het onwaarschijnlijk dat de wens tot kinderloosheid en, meer nog, een streven naar een kinderloos huwelijk sterk verbreid zou zijn geweest. Men mag in het algemeen aannemen dat, tenzij bij hoge uitzondering, gehuwde vrouwen kinderloos waren tengevolge van een suboptimale vruchtbaarheid bij één van beide partners.

Figuur 2 suggereert dat ongewenste kinderloosheid bij de vrouwen die geboren zijn voor 1930 wellicht hoger was dan bij recentere geboortecohorten. Op basis van de censusgegevens van 1991 zou de finale kinderloosheid bij gehuwde vrouwen in het begin van de 20^e eeuw tot 20 % oplopen. De observaties op basis van de telling van 2001 geven 10 % gehuwde vrouwen die kinderloos bleven bij het begin van de 20^e eeuw¹. De laagste cijfers worden gehaald bij de geboortecohorten van 1942 met nog 7 % kinderloosheid bij gehuwde vrouwen.



Figuur 2: Evolutie nullipariteit bij ooit gehuwde Belgische vrouwen geboren tussen 1900 en 1970
(Bron: ADSEI censusgegevens - bewerking Interface Demography)

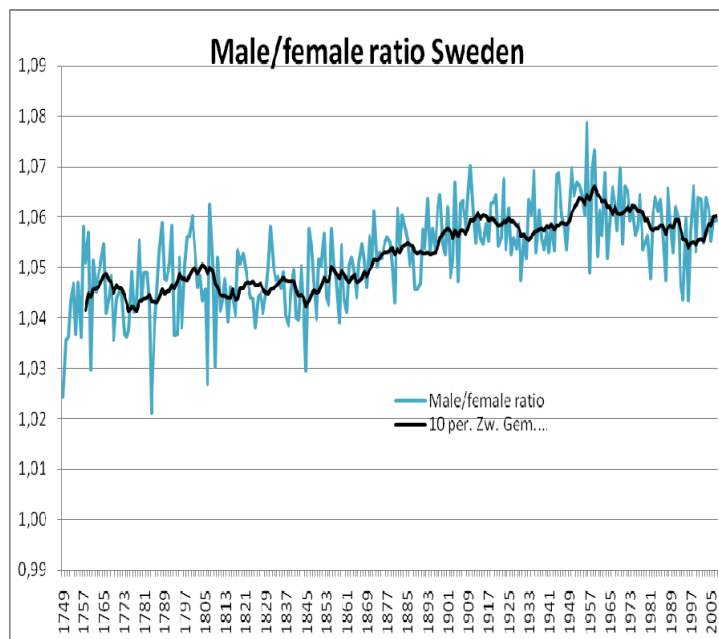
Hieruit kan de HGR concluderen dat er in de Belgische bevolking de afgelopen eeuw altijd minstens 7 % tot 10 % koppels waren waar sprake was van subfertiliteit. De dalende kinderloosheid bij gehuwde vrouwen die geboren zijn tussen 1900 en 1940 zou deels het gevolg kunnen zijn van registratieproblemen in het verleden, maar is vermoedelijk gecorreleerd met een toenemende betere algemene gezondheid en wellicht een dalende intra-uteriene en perinatale sterfte (Masuy-Stroobant & Humblet, 2004).

Voor de geboortecohorten na 1950 wordt het moeilijker om met gegevens van 2001 een uitspraak te doen over finale kinderloosheid binnen het huwelijk. Daarvoor zijn recentere data nodig. Tot de geboortecohorten van 1965 blijft de kinderloosheid binnen het huwelijk in elk geval onder de grens van 10 %. Deze vrouwen, die tot de generaties behoren die hun kinderen vooral ter wereld brachten tussen 1985 en 2005, lijken dus geen hogere finale kinderloosheid te hebben dan de voorgaande geboortecohorten over de loop van de hele 20^e eeuw.

¹ De cijfers zijn opgesteld aan de hand van een retrospectieve bevraging van de volledige vrouwelijke bevolking die respectievelijk in 1991 en 2001 nog in leven was en op dat moment in België woonachtig. De waargenomen reeksen voor 1991 en 2001 wijken af door een verschillende methode van verzameling van de gegevens. Voor 1991 werd de informatie verkregen door bevraging wat een onderschatting van het aantal levend geboren kinderen kan geven. In 2001 werd gebruik gemaakt van administratieve gegevens die een overschatting geven o.m. omdat geen onderscheid wordt gemaakt met aangenomen kinderen en stiefkinderen. Samen geven beide reeksen de boven- en ondergrens van de prevalentie van nullipariteit bij ooit gehuwde vrouwen weer.

De mogelijkheid is geopperd dat de geslachtsverhouding (*sex-ratio*) bij de geboorte (ongeveer 105 jongens voor 100 meisjes) een goede indicator zou kunnen zijn van hormonale verstoringen. Davis en collega's (Davis et al., 1998) stelden over een periode van twintig jaar een statistisch significante daling vast in de geslachtsverhouding bij de geboorten in Canada, Nederland, de Verenigde Staten en Denemarken. Ze concludeerden dat "*the reduced male proportion at birth can be viewed as a sentinel health event that may be linked to environmental factors*". Onderzoek naar de geslachtsverhouding bij de geboorte over langere periodes heeft evenwel aangetoond dat de evolutie van deze indicator moeilijk alleen kan verklaard worden vanuit de aanwezigheid van pollutanten in het milieu (Møller, 1996; Jongbloet et al., 2001; Davis et al., 2007).

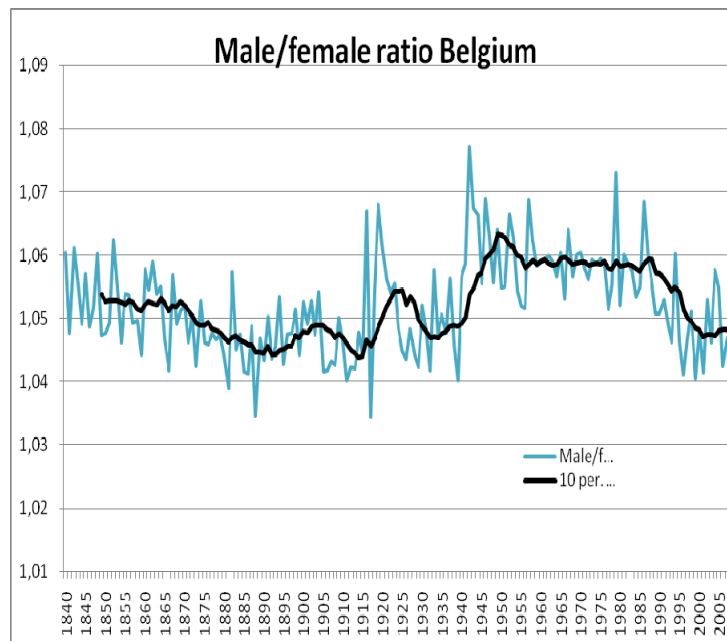
Zweden, dat de langste reeks van betrouwbare geboortestatistieken bezit, toont dat de 1,06 ratio in dat land eerder van recente datum is en dat de ratio vroeger lager lag (figuur 3).



Figuur 3: Evolutie van de man/vrouw ratio bij de geboorte voor Zweden 1749-2007 jaarlijkse data en tienjaarlijks zwevend gemiddelde (Bron: Human Mortality Database - bewerking Interface Demography)

Misschien kan de ratio een "*sentinel health indicator*" zijn (cfr. Davis e.a.) maar dan niet uitsluitend voor wat betreft de invloed van endocrien versturende stoffen uit de industriële productie van de 20^e eeuw. De dalende trend in de periode 1950-1995, die ook in verschillende andere geïndustrialiseerde landen is vastgesteld, werd voorafgegaan door een langdurige stijging vanuit een cyclisch schommelende ratio onder de 1,05 voor 1870.

De berekening voor België toont een historische daling tussen 1840 en 1890, een stijging via een reeks schommelingen tot 1950, een plateau op 1,06 tussen 1950 en 1985 en vervolgens een recente daling tot onder de 1,05 (figuur 4).



Figuur 4: Evolutie van de man/vrouw ratio bij de geboorte voor België 1840-2008 jaarlijkse data en tienjaarlijks zwevend gemiddelde (Bron: Human Mortality Database - bewerking Interface Demography)

Het is niet vanzelfsprekend om een verklaring te vinden voor deze evolutie. Men moet vooreerst aannemen dat er geen systematische fouten opduiken in de registratie, wat vooral voor het verre verleden niet kan worden uitgesloten. De dalende trend in de 19^e eeuw zou met de industrialisatie kunnen verbonden worden (te onderzoeken aan de hand van fijner cijfermateriaal), maar dit verklaart niet de daaropvolgende stijging in een periode van toenemende industrialisatie. Ook de recente cijfers na de Tweede Wereldoorlog sporen niet met de vastgestelde evoluties in een aantal andere landen zoals de Verenigde Staten en Nederland. Vermoedelijk is de geslachtverhouding bij de geboorte het resultaat van meerdere factoren die niet noodzakelijk allemaal in dezelfde zin ageren. Er is in elk geval weinig houvast om aan de hand van de hypothese van Davis e.a. de Belgische cijfers te linken aan een daling in fysiologische vruchtbaarheid.

Demografische gegevens kunnen geen uitsluitsel geven of er zich op populatieniveau een hogere suboptimale fertiliteit zou hebben ontwikkeld bij mannen en/of vrouwen ondermeer ten gevolge van endocrien versturende stoffen in het milieu of in de voedselketen. Ook de daling in gerealiseerde vruchtbaarheid bij de Hutterieten (Noord-Amerikaanse bevolkingsgroep die vanuit hun geloofsovertuiging streven naar maximale vruchtbaarheid), die werd toegeschreven aan milieufactoren bleek bij nader onderzoek grotendeels verklaard te kunnen worden door het toenemend gebruik van anticonceptiva (Curtis, 2002).

Zelfs indien de fertiliteit in België suboptimaal zou zijn, kan men momenteel niet aantonen dat dit een effect zou hebben op de nataliteit. Mogelijk zorgt medische hulp hier voor een compensatie. Dit is echter zeer moeilijk af te leiden uit de beschikbare demografische gegevens en dit zal in de toekomst vermoedelijk nog moeilijker worden. Het huwelijk is immers steeds minder de enige omgeving waarbinnen een kinderwens gerealiseerd wordt en omgekeerd is het bewust opteren voor kinderloosheid ook binnen een partnerrelatie sterk toegenomen. Ook demografische indicatoren zoals de man/vrouw ratio bij de geboorte kunnen voor België de negatieve impact van endocriene verstoorders niet hard maken.

3.2.2 Op toxicologisch niveau

Er bestaat een brede waaier aan agentia die mogelijk schadelijk zijn voor de voorplanting en/of ontwikkeling, waaronder dioxines, polychloorbifenylen, fyto-oestrogenen zoals isoflavonen, zware metalen, ftalaten, organische solventen, polycyclische aromatische koolwaterstoffen,...

De schadelijke gevolgen voor de gezondheid wegens een blootstelling aan omgevingscontaminanten bij concentraties zoals aangegeven in de huidige studies blijven onzeker en omstreven.

Het vaststellen dat omgevingscontaminanten zich aan geslachtssteroiden receptoren kunnen binden, de activiteit van steroidhormonen kunnen nabootsen, de productie van steroidhormonen en hun turnover kunnen wijzigen, heeft de vrees doen stijgen dat blootstelling aan deze chemische agentia (hormoonontregelaars) ernstige schadelijke gevolgen zou kunnen hebben op het vlak van ontwikkeling en voortplanting (Foster et al., 2008; Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Het opsporen van residuen van contaminanten in menselijk serum, folliculaire vloeistof en seminaal plasma (Gerhard et al., 1999; Jarell et al., 1993; Younglai et al., 2002) samen met de gerapporteerde daling van de spermakwaliteit (Abell et al., 2000; Auger et al., 1995; Carlsen et al., 1992; Irvine et al., 1996) hebben tot onrust geleid omtrent de invloed van blootstelling aan deze omgevingscontaminanten op de vruchtbaarheid. De aangetoonde link tussen subfertiliteit en beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen (De Cock et al., 1994; Fuortes et al., 1997) versterkt de hypothese nog dat de blootstelling aan omgevingscontaminanten gevaarlijk is voor de menselijke vruchtbaarheid. Bovendien hebben resultaten uit studies op dieren geleid tot de hypothese dat blootstelling aan omgevingscontaminanten het risico op onvruchtbaarheid kan verhogen.

Het is al ruimschoots aangetoond dat de spermakwaliteit gedurende de laatste decennia gedaald is, ten minste in sommige regio's (Vlaanderen, Denemarken, Frankrijk, Verenigd Koninkrijk, Verenigde Staten,...) (Bay et al., 2006; Auger et al., 1995; Irvine et al., 1996; Swan et al., 2000) hoewel deze daling zich echter niet in een verminderde vruchtbaarheid van de koppels vertaalt. Sommige recente studies hebben aangetoond dat de tendens naar een dalende spermakwaliteit lijkt te keren (Hamilton et al., 2006).

Uit dierexperimenten en observaties in de natuurlijke habitat blijkt duidelijk dat de blootstelling aan hormoonontregelaars tot een daling van de vruchtbaarheid kan leiden (Joffe, 2003). De vele voorbeelden van schadelijke effecten van chemische agentia aanwezig in de omgeving betreffen in het water levende dieren (Carson, 1962; Jobling & Sumpter, 1993; Guillette, 1994). Deze dieren worden voortdurend blootgesteld aan in het water opgeloste chemische agentia.

De bewijzen die een daling van de vruchtbaarheid ook bij mensen aantonen, zijn beperkt.

Er zijn meerdere goed gedocumenteerde gevallen die het optreden van onvruchtbaarheid in bepaalde beroepsomgevingen bevestigen. Er is echter minder zekerheid over de blootstelling van de algemene bevolking aan toxische omgevingsagentia en het blootstellingsniveau is over het algemeen onbekend (Sharpe & Irvine, 2004; Foster et al., 2008).

Meerdere studies hebben het verband onderzocht tussen zowel onvruchtbaarheid als de tijd tot de conceptie en de blootstelling in de woon- en werkomgeving (Foster et al., 2008). Tot op heden werd echter geen duidelijk causaal verband aangetoond. Omgevingscontaminanten worden er echter van verdacht een rol te spelen in de waargenomen verschillen tussen bevolkingsgroepen.

Levenswijze en voedingsgewoonten kunnen een invloed op de vruchtbaarheid hebben. Een hoge consumptie van vis die PCB en kwik bevat kan mogelijk de vruchtbaarheid beïnvloeden (invloed op de spermatogenese en de spermakwaliteit) (Foster et al., 2008; Joffe, 2003; Buck et al., 1999; Buck et al., 2000; Courval et al., 1999). Een dergelijke consumptie staat echter niet noodzakelijk in verband met een langere tijd tot de conceptie en dus met een invloed op de vruchtbaarheid.

Er zijn bevolkingsgroepen die een aanzienlijke hoeveelheid fyto-oestrogenen consumeren via de voeding en dit is veruit de belangrijkste blootstellingsweg voor exogene hormoonontregelaars. De belangrijkste zijn isoflavonen, zoals genisteïne, waar vooral sojabonen en voeding op basis van soja bijzonder rijk aan zijn. Bij knaagdieren werd aangetoond dat de blootstelling aan isoflavonen en andere fyto-oestrogenen bepaalde functies van het vrouwelijke voortplantingssysteem wijzigt, en o.a. leidt tot een vroegtijdige puberteit, subfertiliteit en een onregelmatige oestruele cyclus (Joffe, 2003). Een perinatale, neonatale of prepuberale blootstelling blijkt de meest opvallende

effecten te veroorzaken. Het is onduidelijk in hoeverre deze vaststellingen relevant zijn voor de mens. (Joffe, 2003).

Het is al ruimschoots aangetoond dat de rechtstreekse blootstelling aan sigarettenrook een schadelijk effect op de menselijke vruchtbaarheid heeft en men vreest dat hetzelfde ook voor passieve rokers geldt (Foster et al., 2008).

Ethanolverbruik in de vorm van alcoholische dranken schaadt de mannelijke vruchtbaarheid (Chopra et al., 1973; Pajarinen & Karhunen, 1994). Deze conclusie werd getrokken uit de vaststelling van effecten zoals testiculaire atrofie, verminderd libido, lagere testosteron- en hogere oestrogeengehaltes. Daarnaast kan aan de hand van een verstoorde menstruatiecyclus besloten worden dat ook de vrouwelijke vruchtbaarheid wordt aangetast. Deze effecten vastgesteld bij de mens kwamen ook duidelijk naar voor bij proefdieren waaraan hoge dosissen per os werden toegediend. Twee epidemiologische studies hebben een effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond bij relatief lage dosissen: een daling van de vruchtbaarheid bij vrouwen met een laag alcoholverbruik (5 dranken/week) en een verband tussen het verbruik van alcohol (tussen 1-12 g alcohol/week) en een beperkt conceptiecijfer per menstruatiecyclus (Jensen et al., 1998; Hakim et al., 1998).

Vastgesteld werd dat de beroepsmatige blootstelling aan pesticiden in verband stond met een lagere spermakwaliteit en een hogere incidentie van vrouwelijke onvruchtbaarheid en van spontane abortussen (Foster et al., 2008; Sanborn et al., 2004). Toch worden er in de epidemiologische literatuur tegenstrijdige resultaten vermeld: sommige studies tonen aan dat de blootstelling aan pesticiden de vruchtbaarheid aantast terwijl een dergelijk verband in andere studies niet kon worden vastgesteld. Vele studies op dieren hebben aangetoond dat de blootstelling aan pesticiden een schadelijk effect op de vruchtbaarheid hebben, maar deze studies zijn vaak gevoerd bij veel hogere concentraties dan de menselijke blootstelling (die duizenden keer minder hoog is). Recente gegevens tonen aan dat deze chemische agentia de aromatase-activiteit in celculturen vermeerderen of verminderen; dit laat veronderstellen dat de blootstelling aan deze chemische agentia de gehaltes aan geslachtssteroiden in doelweefsel *in vivo* kan veranderen. Deze hypothese moet echter nog getoetst worden. Algemeen gezien tonen de gegevens aan dat talrijke pesticiden een gevaar voor de voortplanting betekenen, hoewel het risico voor de menselijke vruchtbaarheid onbekend blijft.

Het is duidelijk aangetoond dat de mens blootgesteld wordt aan bisfenol A (BPA) (BPA opgespoord in bloed, urine, moedermelk en ander menselijk weefsel), maar in de literatuur is er geen enkel bewijs voor een verband tussen de blootstelling aan BPA en een daling van de menselijke vruchtbaarheid (Foster et al., 2008). Sommige studies bij knaagdieren hebben aangetoond dat BPA toxisch is voor de voortplanting/vruchtbaarheid en de ontwikkeling (Studieverslagen INERIS, 2010 en INSERM). Er werd ook aangetoond dat het tijdstip van de blootstelling (foetale of perinatale blootstelling) een belangrijke invloed heeft op de effecten op volwassen leeftijd. Toch zijn er in de literatuur tegengestelde meningen, conclusies voor wat betreft de relevantie van de effecten bij lage dosissen alsook van de waargenomen effecten in sommige (gevoelige) stammen van knaagdieren voor de risicobeoordeling bij de mens. De *in-vivo* studies op meerdere stammen van eenzelfde species wijzen op intraspecies (en interindividuele) variaties qua reactie op BPA (genetisch polymorfisme, eerdere blootstellingen, ...). Er zijn te weinig epidemiologische studies om te kunnen bepalen of de waargenomen effecten bij dierlijke experimenten ook voor de mens gelden (Studieverslagen INERIS, 2010 en INSERM). Bovendien vertonen deze studies talrijke methodologische beperkingen (retrospectieve aanpak, onnauwkeurig steekproefschema, er wordt geen rekening gehouden met mogelijke effecten van de pathologieën zelf op BPA).

Toxicologische studies leveren voldoende bewijzen om aan te tonen dat bepaalde ftalaatesters en hun metabolieten toxisch zijn voor de voortplanting en de ontwikkeling bij de rat (Hauser & Calafat, 2010). Op dit ogenblik zijn de studies bij de mens die de blootstelling aan ftalaten met de effecten op de gezondheid zouden kunnen correleren echter beperkt of ontoereikend (Sharpe & Irvine, 2004).

Studies op dieren hebben aangetoond dat een hogere blootstelling tijdens de zwangerschap en/of bij de aanvang van het postnataal leven een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van reproductieve stoornissen. Het meten van de blootstellingsgraad van de menselijke foetus aan chemische agentia en dit in verband brengen met stoornissen die mogelijk pas tientallen jaren later optreden, brengt grote logistieke problemen met zich mee (Skakkebaek et al., 2006; Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

Talrijke bewijzen tonen aan dat kankerrisico, ontwikkelingsproblemen, diabetes, misschien obesitas, metabolisch syndroom evenals subfertiliteit door hormoonontregelaars beïnvloed worden. Dit is de reden waarom de *Endocrine Society* en de *American Chemical Society* onlangs wetenschappelijke adviezen over hormonale stoornissen hebben uitgebracht. In deze adviezen bevelen deze wetenschappelijke verenigingen aan om meer inspanningen te leveren om hormoonontregelaars te identificeren en te bestuderen, om de materie te onderwijzen in alle formele onderwijsstructuren (in universiteiten en scholen) om het brede publiek en in het bijzonder gezondheidswerkers en chemici beter te informeren. De *Endocrine Society* benadrukt het belang van het voorzorgsprincipe wegens het gebrek aan directe informatie over de oorzaken en gevolgen. Ze is van oordeel dat het voorzorgsprincipe essentieel is voor het beschermen van de reproductieve en hormonale gezondheid.

Ook in Europa groeit de onrust over de aanwezigheid van hormoonverstorende verbindingen in het milieu en wordt er een bijzondere aandacht besteed aan een betere identificatie en beoordeling van de risico's van deze verbindingen voor het milieu en de gezondheid. Het merendeel van de wetgevingen zoals REACH (EU Verordening 1907/2006) en de Verordening betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen (EU Verordening 1107/2009), bevat regelgevende procedures die bepalen hoe men specifiek verbindingen met hormoonontregelende eigenschappen kan identificeren of het risico ervan kan inschatten.

3.2.3. Conclusies

De demografische vruchtbaarheidsdaling is op de eerste plaats het gevolg van een gewijzigde houding van de bevolking tegenover ouderschap en kindertwens. Biologisch-fysiologische factoren hebben tot op heden hoogstens een zeer marginaal en demografisch niet-waarneembaar effect op de totale vruchtbaarheid en op het voorkomen van nullipariteit.

De omgevingscontaminanten zouden schadelijke gevolgen kunnen hebben voor de menselijke voortplantingsfunctie als de blootstellingswaarden een bepaalde drempel overschrijden. Mogelijk is de kwaliteit van het sperma gedaald als gevolg van de, in een land als België, aanwezige inwendige blootstelling aan polluenten, waarbij vooral hormoonverstorende stoffen van belang zijn voor de fertiliteit. Polluenten kunnen mogelijk ook bijdragen tot de prevalentie van endometriosis. In welke mate hormoonverstorende stoffen in zeer lage dosis effecten hebben op de gezondheid in het algemeen en de fertiliteit in het bijzonder is nog steeds niet duidelijk en verder onderzoek is aangewezen. Uit de literatuur kan er echter niet besloten worden dat er een verband is tussen de blootstelling van de algemene bevolking aan omgevingscontaminanten en een daling van het aantal geboorten. Waarschijnlijk is een eventuele daling van de kwaliteit van het sperma geen beperkende factor voor het uiteindelijk aantal geboorten.

Alhoewel polluenten verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor individuele gevallen van sub- of infertiliteit heeft de HGR, op grond van demografische en toxicologische gegevens, geen argumenten om te stellen dat polluenten een betekenisvol effect zouden hebben op de globale capaciteit tot reproductie van de bevolking.

3.3 Hoe kan men de grote vraag naar eicellen voor begeleide voortplanting en stamcelonderzoek rechtvaardigen?

Deze vraag kan men opsplitsen in de volgende deelvragen:

- Is er een grote vraag naar eicellen?
- Hoeveel IVF behandelingen worden in ons land uitgevoerd en neemt het aantal toe?
- Wat is het aantal eiceldonatiebehandelingen en neemt het aantal proportioneel toe?
- Hoeveel eicellen worden er gebruikt voor begeleide voortplanting en hoeveel voor wetenschappelijk onderzoek?
- Wat is de bron van deze eicellen?

Eicellen kunnen afkomstig zijn van patiënten die IVF ondergaan en daartoe gestimuleerd worden met de bedoeling een eigen kinderwens te realiseren. Daarnaast kunnen eicellen gedoneerd worden door vrijwillige eiceldonoren om de kinderwens van andere koppels die zelf geen gezonde eicellen hebben, te vervullen. Voor meer informatie omtrent de types eiceldonatie verwijst de HGR naar haar advies 8639.

Eicellen kunnen ook door zowel patiënten als vrijwillige donoren gedoneerd worden voor wetenschappelijk onderzoek. Doorgaans gaat het dan om overtallige eicellen die geen andere bestemming meer hebben.

Voor de duidelijkheid zal er verder telkens het onderscheid tussen eigen eicellen en donoreicellen gemaakt worden.

De exacte vraag naar eicellen in onze land is onmogelijk te achterhalen. Uit de klinische praktijk blijkt dat er een heel grote vraag bestaat naar donoreicellen. Deze vraag wordt echter niet geregistreerd en de HGR kan enkel gegevens verstrekken betreffende het aantal uitgevoerde eiceldonaties in ons land.

Om bovenstaande deelvragen te beantwoorden werden gegevens opgevraagd bij het College van Geneesheren Reproductieve Geneeskunde dat verantwoordelijk is voor het Belgisch Register voor geassisteerde procreatie (Belrap) en op de website www.belrap.be. Tevens werd de vraag rond het aantal ovocyten en embryo's dat wordt gecreëerd en/of gebruikt in het kader van onderzoek op embryo's en stamcellen gesteld aan de Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op Embryo's *in vitro* (FCE).

De resultaten van de Belrap gegevens in verband met de evolutie van het aantal in België uitgevoerde IVF-cycli en het aantal eiceldonatiecycli staan in tabel 1. Hierbij staat het aantal gestarte behandelingscyclussen gelijk met het aantal gestarte stimulaties en het aantal *pick-ups* met het aantal effectieve eicelpuncties. Het percentage eiceldonaties is dus gelijk aan

$$\frac{\text{Aantal eiceldonaties} \times 100}{\text{Aantal eicelpuncties (pick-up)}}$$

Tabel 1: Aantal IVF behandelingen per jaar (2004-2008)

	2004		2005		2006		2007		2008	
RIZIV %		84,1%		80,7%		81,9%		85,0%		85,3%
Aantal gestarte behandelingcycli	15.555		17.268		17.504		18.025		19.401	
Aantal stopgezet	1.012		1.270		1.409		1.438		1.742	
Aantal eicelpuncties (<i>pick-up</i>)	14.543		15.998		16.095		16.587		17.659	
Aantal gestarte donatie cycli (2)					507		506		578	
Aantal egg-sharing ² cycli (3)					11		51		82	
Totaal aantal donatiecycli (2 +3)	404	2,60%	396	2,29%	518	2,96%	557	3,09%	660	3,40%

Uit deze tabel blijkt dat het aantal eicelpuncties (*pick-ups*) vanaf 2004 gevoelig gestegen is (het aantal is van 14.543 naar 17.659 gegaan (stijging van ± 20%)). De proportie eiceldonatiecycli is gestegen van 2,6 % in 2004 tot 3,4 % in 2008. Het percentage RIZIV-gerechtigde patiënten is niet noemenswaardig gewijzigd van 2004 tot 2008, wat betekent dat het percentage buitenlandse patiënten verhoudingsgewijs constant is gebleven en niet sneller toeneemt dan het percentage Belgische patiënten.

Tabel 2. Mediane leeftijd van patiënten

Mediane leeftijd van de behandelingen	2004	2005	2006	2007	2008
Leeftijd patiënten behandeld met eigen eicellen	33,5	33,7	34	34	34
Leeftijd donoren	31,9	32,5	31	31	31
Leeftijd ontvangers	39,4	38,5	37	38	38

De mediane leeftijd van de behandelde patiënten in België is constant gebleven tussen 2004 en 2008.

Tabel 3. Evolutie van het aantal cycli per leeftijdscategorie van patiënten behandeld met eigen eicellen (donaties uitgesloten)

Leeftijdscategorie	2004	2005		2006		2007		2008	
			% t.o.v. 2004		% t.o.v. 2005		% t.o.v. 2006		% t.o.v. 2007
van patiënten									
≤ 36 jaar	8.149	9.837	20,7	10.249	4,2	10.304	0,5	10.565	2,5
36 tot 39 jaar	2.559	2.800	9,4	3.410	21,8	3.367	-1,3	3.625	7,7
40 tot 42 jaar	1.214	1.510	24,4	1.782	18,0	1.842	3,4	2.128	15,5
≥ 43 jaar	178	216	21,3	239	10,6	218	-8,8	264	21,1

Voornamelijk voor de leeftijdscategorieën boven de 40 jaar observeert men een tendens tot verdere stijging van het aantal cycli sedert 2004.

Het College van Geneesheren Reproductieve Geneeskunde heeft aan de HGR onderstaande gegevens verstrekt betreffende de eiceldonatiecycli.

Tabel 4: Aantal gestarte eiceldonaties (2003-2008) in functie van de residentie van de donor

		Residentie van de donor				Totaal
		België	Europa	Ander	Onbekend	
Jaar	Type					
2003	Verse donorcyclus	172	253	6	35	466
	Verse egg-sharing cyclus	38	1	0	0	39
	Totaal	210	254	6	35	505
2004	Verse donorcyclus	209	169	11	65	454
	Verse egg-sharing cyclus	12	3	0	0	15
	Totaal	221	172	11	65	469
2005	Verse donorcyclus	232	154	4	62	452
	Verse egg-sharing cyclus	11	2	0	1	14
	Totaal	243	156	4	63	466
2006	Verse donorcyclus	305	145	9	48	507
	Verse egg-sharing cyclus	9	2	0	0	11
	Totaal	314	147	9	48	518
2007	Verse donorcyclus	306	144	11	45	506
	Verse egg-sharing cyclus	18	32	0	1	51
	Totaal	324	176	11	46	557
2008	Verse donorcyclus	393	140	3	42	578
	Verse egg-sharing cyclus	32	43	0	7	82
	Totaal	425	183	3	49	660

Uit deze tabel blijkt dat het aantal eiceldonatiecycli in de bestudeerde periode (2003-2008) met 23 % is gestegen.

Voor de buitenlandse eiceldonoren stelt men een vermindering van het aantal cycli van 40 % vast tussen 2003 en 2008.

**Tabel 5 Aantal gestarte eiceldonaties (2003-2008)
in functie van de residentie van de ontvangers**

Jaar	Type	Residentie van de ontvanger				Totaal
		België	Europa	Ander	Onbekend	
2003	Verse cyclus van de ontvanger	259	353	32	29	673
2004	Verse cyclus van de ontvanger	250	313	10	34	607
2005	Verse cyclus van de ontvanger	326	266	18	53	663
2006	Verse cyclus van de ontvanger	383	264	7	43	697
2007	Verse cyclus van de ontvanger	409	276	10	56	751
2008	Verse cyclus van de ontvanger	414	348	10	48	820

Voor wat betreft het aantal ontvangers stelt men een stijging vast tussen 2003 en 2008 voor de Belgische patiënten terwijl het aantal buitenlandse patiënten quasi onveranderd is.

De Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's *in vitro* liet aan de HGR het onderstaande weten:

“Momenteel beschikt de Commissie niet over exacte cijfergegevens voor de jaren vóór 2008. De voorgelegde gegevens houden dus uitsluitend rekening met de 14 laatste adviesaanvragen die naar de Commissie sinds 2008 werden gericht. De onderstaande tabel vat de projecten samen die gecreëerde embryo's nodig hebben voor onderzoek in het algemeen en de onderzoeksprojecten die specifiek met stamcellen in verband staan. De projecten met stamcellen op basis van overtallige bevroren embryo's zijn niet vermeld. In de loop van de periode 2008-2013, werden of zullen 1.842 eicellen gebruikt worden voor verschillende projecten die gecreëerde embryo's voor onderzoek nodig hebben. Hieronder staan drie projecten (006-015-025), voor een totaal van 806 embryo's, in rechtstreeks of onrechtstreeks verband met stamcelonderzoek”.

Tabel 6. Projecten die embryo's gecreëerd voor onderzoek gebruiken

N°	Titel van het project	Type	Jaar van het project			
			Aantal embryo's/eicellen voorzien om te gebruiken			
026	<i>Effect van geassisteerde eicel activatie (AOA) op de bevruchting bij patiënten met een gefaalde fertilisatie na ICSI.</i>	Ovocyten en AOA	2010 9	2011 9	2012 9	2013 9
025	<i>Totipotency and cell commitment during the human preimplantation development (FWO project)</i>	Embryo en Totipotentie	2010 120	2011 120	2012 120	2013 120
024	<i>Optimalisatie van de culturomgeving tijdens de embryonale ontwikkeling van in vitro gematureerde eicellen afkomstig uit kleine ovariële follikels</i>	Ovocyten en Kleine follikels	2010 100	2011 100	/	/
020	<i>Analyse van calcium patroon in humane eicellen en toepassing van diverse activatiestimuli</i>	Ovocyten en Ca++	2010 150	2011 250	2012 250	2013 150
015	<i>Genexpressie in humane pre-implantatie embryo's en embryonale stamcellen: karakterisatie van de humane totipotente cel</i>	Embryo en totipotentie	2008 129	2009 113	2010 cf. 025	2011 cf. 025
006	<i>Isolatie en kweek van embryonale stamcellijnen uit menselijke blastocysten</i>	Embryo en Stamcellen	2004 2005 73	2006 2007 0	2007 2008 11	2008 2009 0

Uit deze tabel blijkt het aantal eicellen dat wordt aangewend in het kader van onderzoek op embryo's of stamcellen beperkt te zijn.

Het moet verder toegelicht worden dat het grootste aantal van de vermelde eicellen niet worden verkregen met het doel onderzoek te voeren, maar in het kader van een fertiliteitsbehandeling overtalig zijn en dan gedoneerd worden voor onderzoek. De aantallen zijn in vergelijking met de in ons land uitgevoerde IVF behandelingen (18.000 in 2007, wat ongeveer 160.000 bekomen eicellen betekent) erg bescheiden.

Conclusies

Uit bovenstaande gegevens blijkt dus dat

- Het aantal IVF behandelingen in ons land progressief is toegenomen vanaf 2004 vooral in de leeftijdsgroep boven 40 jaar.
- Het aantal eiceldonaties is gestegen tussen 2003 en 2008. Het aantal Belgische donoren en ontvangers is sterk gestegen, terwijl het aantal buitenlandse donoren en ontvangers is afgenomen.
- Het aantal eicellen dat wordt aangewend voor onderzoek op embryo's vrij laag is.

3.4 Waarom neemt het beroep op fertiliteitcentra toe, in het algemeen, en in het bijzonder door buitenlandse patiënten («vruchtbaarheidstoerisme»)?

3.4.1 Cross-border reproductieve zorg

Het Belrap register bevat enkel gegevens mbt IVF en niet mbt inseminaties en in de volgende paragraaf worden dan ook enkel IVF gegevens weergegeven.

Het aantal niet terugbetaalde cycli (Tabel 1) blijft relatief constant. Men kan dus niet besluiten tot een verandering van de niet terugbetaalde cycli en onrechtstreeks tot een verandering van het aantal buitenlandse patiënten.

Vanaf 2003 worden deze interventies enkel voor RIZIV-gerechtigden terugbetaald. De patiënten die recht hebben op terugbetaling mogen niet ouder zijn dan 43 en mogen niet meer dan 6 cycli hebben ondergaan. Als een patiënt tot deze categorie behoort, maar geen recht op terugbetaling heeft, kan men veronderstellen dat ze buitenlands is.

Buiten deze voorwaarden (jonger dan 43 jaar, maar al meer dan 6 cycli of ouder dan 43 jaar) hebben de patiënten (ook de Belgen) geen recht op terugbetaling.

In tabel 7 staan de gegevens van de verschillende patiëntencategorieën met of zonder sociale zekerheid.

Tabel 7. Aantal laboratoriumcycli[†] (eigen eicellen en ontvangers van donoreicellen) bij wel of niet verzekeringsgerechtigden

Aantal laboratoriumcycli	2004			2005			2006			2007			2008		
	Soc. Zek.	Geen Soc. Zek.	% *	Soc. Zek.	Geen Soc. Zek.	% *	Soc. Zek.	Geen Soc. Zek.	% *	Soc. Zek.	Geen Soc. Zek.	% *	Soc. Zek.	Geen Soc. Zek.	% *
Alle categorieën	12.344 (84,2%)	2.308 (15,8%)		13.078 (81,0%)	3.076 (19,0%)		13.151 (84,2%)	2.459 (15,8%)		14.382 (87,8%)	1.998 (12,2%)		15.124 (87,4%)	2.184 (12,6%)	
< 43 jaar en < 7 cycli	10.559 (98,4%)	177 (1,6%)		12.278 (95,2%)	613 (4,8%)		12.330 (95,2%)	623 (4,8%)		13.578 (99,2%)	112 (0,8%)		14.096 (94,5%)	818 (5,5%)	
< 43 jaar en ≥ 7 cycli	422 (28,1%)	1.081 (71,9%)		469 (28,7%)	1.165 (71,3%)		683 (29,3%)	1.647 (70,7%)		655 (28%)	1.688 (72,0%)		854 (42,5%)	1.157 (57,5%)	
≥ 43 jaar	195 (45,6%)	233 (54,4%)	2,9%	173 (38,9%)	272 (61,1%)	2,7%	138 (42,2%)	189 (57,8%)	2,1%	149 (42,9%)	198 (57,1%)	2,1%	174 (45,4%)	209 (54,6%)	2,2%

Soc Zek = Patiënten met sociale zekerheid; geen soc zek = Patiënten zonder sociale zekerheid; %* = Verhouding tussen het totaal aantal patiënten ≥ 43jaar en het totaal aantal laboratoriumcycli (bij patiënten met of zonder sociale zekerheid).

[†] Met laboratoriumcyclus wordt bedoeld dat eicellen en zaadcellen in het laboratorium worden samen gebracht.

In het geheel kan men geen duidelijke wijziging aantonen van het aantal patiënten met of zonder sociale zekerheid. Hierdoor kan verondersteld worden dat in de loop van de bestudeerde jaren het aantal personen zonder sociale zekerheid, voor het merendeel buitenlandse patiënten, constant blijft. Ook het aantal patiënten boven de 43 jaar blijft stabiel indien het totaal aantal cycli in beschouwing wordt genomen (eigen eicellen en donoreicellen).

Recent werd een Europese studie uitgevoerd (Shenfield et al., 2010), waaraan 9 van de 18 B-centra in België (50 %) hebben deelgenomen. In deze studie werden er vragenlijsten afgegeven aan alle buitenlandse vrouwen die voor een behandeling naar België kwamen, en dit gedurende 1 kalendermaand. Gedurende die maand kwamen er 23 vrouwen naar België voor eiceldonatie. Op jaarbasis zou dit 23 x 12 maanden = 276 patiënten. De verdeling was als volgt: Frankrijk 12, Nederland 8, Italië 2 en Verenigd Koninkrijk 1. De Franse en Nederlandse vrouwen gaven als voornaamste reden dat ze in België een betere kwaliteit van behandeling verwachtten en als tweede reden de wettelijke onmogelijkheid om die behandeling in hun land te krijgen. De leeftijd van de vrouw speelde hierbij een rol. De meeste patiënten die eiceldonatie nodig hadden, gingen volgens deze studie echter naar Spanje en Tsjechië (Shenfield et al., 2010). Volgens een Belgische studie (Pennings et al., 2009) kwamen er in 2003 185 patiënten, in 2004 152, in 2005 153, in 2006 136 en in 2007 120. Men merkt hier een vrij gestage daling van het aantal patiënten voor deze behandeling. Bovendien gaven in de studie ook 5 van de 16 deelnemende centra aan

dat buitenlandse patiënten alleen in aanmerking werden genomen indien ze hun eigen eiceldonor meebrachten.

Als besluit uit de studie van Pennings et al. (2009) kan worden gesteld dat het aantal buitenlandse patiënten dat in België wordt behandeld niet stijgt sedert de laatste jaren. Het aantal buitenlandse ontvangers daalt zelfs lichtjes.

3.4.2 De toename van het aantal IVF-behandelingen in België tijdens de periode 2003-2008.

Zoals hierboven aangetoond, zijn het niet de buitenlandse patiënten, noch de behandelingen via eiceldonatie, noch de nood aan eicellen voor embryo-onderzoek die verantwoordelijk zijn voor de toename van het aantal IVF-behandelingen (+20 % over vijf jaar). Ook ontbreken demografische en toxicologische argumenten om de toename van het aantal IVF-behandelingen toe te schrijven aan een verminderde fysiologische vruchtbaarheid. Indien de intrinsieke vruchtbaarheid niet vermindert, maar het aantal behandelingen toeneemt, moeten hiervoor andere verklaringen gezocht worden. In België is IVF sedert 2003 vergoed (zes cycli tot de leeftijd van 42 jaar, inclusief). Dat 2004 een toename zou tonen van het aantal behandelcycli was verwacht, maar niet dat deze toename jaarlijks zou verdergezet worden. Op dit ogenblik kan IVF worden uitgevoerd indien de behandelende gynaecoloog een attest aflevert dat er een indicatie tot behandeling bestaat en zal de adviserend geneesheer de toestemming tot vergoeding verstrekken, zonder dat er bijkomende criteria tot toelating worden gehanteerd. Deze laagdrempeligheid is uiteraard een goede zaak voor het subfertiele koppel, maar zou kunnen leiden tot een te snelle overgang van conservatieve en niet-IVF behandelingsmethoden tot IVF, zonder dat dit getoetst dient te worden. De toegankelijkheid zonder toetsing van behandelingscriteria kan mogelijk leiden tot een toename van IVF behandelingen, die niet (of nog niet) noodzakelijk zijn. Om die redenen heeft de HGR geoordeeld dat het goed zou zijn om behandelingscriteria voor te stellen. Hiervoor stelt de Raad voor om een nieuwe werkgroep in het leven te roepen die, op basis van de in de literatuur beschikbare evidentie (EBM), een behandelingsalgoritme zal opstellen.

3.4.3 Conclusies

Er bestaat sedert 2003 een gestage toename van het aantal IVF behandelingen in ons land, doch deze is niet het gevolg van een toename van buitenlandse patiënten. Mogelijke verklaringen voor de toename van het aantal IVF behandelingen in ons land zijn de laagdrempeligheid tot deze behandeling en/of een uitbreiding van de indicatiestellingen. Het vastleggen van *evidence-based* richtlijnen en criteria voor een IVF behandeling lijkt zinvol.

4. REFERENTIES

- Abell A, Ernst E, Bonde JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26(6):492-500.
- Andorka R. Determinants of fertility in advanced societies. London. 1978
- Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*. 1995 2;332(5):281-5.
- Bay K, Askund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(1):77-90.
- Buck GM, Mendola P, Vena JE, Sever LE, Kostyniak P, Greizerstein H, et al. Paternal Lake Ontario fish consumption and risk of conception delay, New York State Angler Cohort. *Environ Res*. 1999;80(2 Pt 2):S13-S8.
- Buck GM, Vena JE, Schisterman EF, Dmochowski J, Mendola P, Sever LE, et al. Parental consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and predicted fecundability. *Epidemiology*. 2000;11(4):388-93.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Bmj*. 1992 12;305(6854):609-13.
- Carson R. *Silent Spring Boston*: Houghton Mifflin; 1962.
- Chopra IJ, Tulchinsky D, Greenway FL. Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis. Studies in 13 male patients. *Ann Intern Med*. 1973;79(2):198-203.
- Courval JM, DeHoog JV, Stein AD, Tay EM, He J, Humphrey HE, et al. Sport-caught fish consumption and conception delay in licensed Michigan anglers. *Environ Res*. 1999;80(2 Pt 2):S183-S8.
- Cox PR. *Demography*. Cambridge, University Press. 1970.
- Curtis White KJ. Declining Fertility among North American Hutterites: The Use of Birth Control within a Dariusleut Colony. *Social biology* 49(1-2): 58-73. 2002.
- Davis DL, Gottlieb MB, Stampnitzky JR. Reduced ratio of male to female births in several industrial countries: a sentinel health indicator? *Jama*. 1998 1;279(13):1018-23.
- Davis DL, Webster P, Stainthorpe H, Chilton L, Jones L, Doi R. Declines in Sex Ratio at Birth and Fetal Deaths in Japan, and in U.S. Whites but Not African Americans. *Environmental Health Perspectives*. 2007;115(6):941-46.
- de Cock J, Westveer K, Heederik D, te Velde E, van Kooij R. Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in The Netherlands. *Occup Environ Med*. 1994;51(10):693-9.
- De Sutter P. Rational diagnosis and treatment in infertility *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20(5):647-64.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009;30(4):293-342.
- Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol*. 2004;103(1):51-6.
- Espenshade TJ. A new method for estimating the level of natural fertility in populations practicing birth control. *Demography*. 1971;8(4):525-36.
- Foster WG, Neal MS, Han MS, Dominguez MM. Environmental contaminants and human infertility: hypothesis or cause for concern? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008;11(3-4):162-76.
- Fuortes L, Clark MK, Kirchner HL, Smith EM. Association between female infertility and agricultural work history. *Am J Ind Med*. 1997;31(4):445-51.
- Gerhard I, Monga B, Krahe J, Runnebaum B. Chlorinated hydrocarbons in infertile women. *Environ Res*. 1999;80(4):299-310.
- Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1144-7.

- Guillette LJ, Jr., Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ Health Perspect.* 1994;102(8):680-8.
- Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertil Steril.* 1998;70(4):632-7.
- Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. *Natl Vital Stat Rep.* 2006 28;55(11):1-18.
- Hauser R, Calafat AM. Phthalates and human health *Occup Environ Med.* 2005;62:806-18.
- Henry L. Some data on natural fertility. *Eugen Q* 1961; 8:81-91. Internet: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13713432
- INERIS - Institut National de l'Environnement et des risques. Rapport d'étude sur le bisphénol A mise à jour juin 2010, DRC-10-109972-01125C. Internet: <http://www.ineris.fr/centredoc/rapport-bpa-juin-2010-v2.pdf>
- INSERM - Institut national de la santé et de la recherche médicale. Bisphénol A Effets sur la reproduction - rapport préliminaire d'expertise collective 2010. Internet : http://www.destinationsante.com/IMG/pdf/bisphenol_a.pdf
- Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *Bmj.* 1996 24;312(7029):467-71.
- Jarrell JF, Villeneuve D, Franklin C, Bartlett S, Wrixon W, Kohut J, et al. Contamination of human ovarian follicular fluid and serum by chlorinated organic compounds in three Canadian cities. *Cmaj.* 1993 15;148(8):1321-7.
- Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. *Bmj.* 1998 22;317(7157):505-10.
- Jobling S, Sumpter JP. Detergent components in sewage effluent are weakly oestrogenic to fish: an in vitro study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes *Aquatic Toxicology.* 1993;27(3-4):361-72.
- Joffe M. Infertility and environmental pollutants. *Br Med Bull.* 2003;68:47-70.
- Jongbloet PH, Zielhuis GA, Groenewoud HM, Pasker-De Jong PC. The secular trends in male:female ratio at birth in postwar industrialized countries. *Environ Health Perspect.* 2001;109(7):749-52.
- Lesthaeghe R, Surkyn J. Cultural Dynamics and Economic Theories of Fertility Change. *Population and Development Review* 1988;14(1):1-45.
- Mackenzie CA, Lockridge A, Keith M. Declining sex ration in a first nation community. *Environ Health Perspect.* 2005;113:1295-8.
- Masuy-Stroobant G, Humble. Mères et nourrissons, de la bienfaisance à la protection médico-sociale (1830-1945). Bruxelles . Labor; 2004.
- Matthijs K. *Bevolking Wie, wat, waar, wanneer?* . Leuven: Acco; 2009
- Moller H. Change in male:female ratio among newborn infants in Denmark. *Lancet.* 1996 21;348(9030):828-9.
- Newell C. *Methods and Models in Demography.* London: Belhaven Press.; 1988.
- Pajarinen JT, Karhunen PJ. Spermatogenic arrest and 'Sertoli cell-only' syndrome--common alcohol-induced disorders of the human testis. *Int J Androl.* 1994;17(6):292-9.
- Pennings G, Autin C, Decler W, Delbaere A, Delbeke L, Delvigne A, et al. Cross-border reproductive care in Belgium. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3108-18.
- Petersen W. *Population.* London: The Macmillan Company.; 1969.
- Pressat R. *L'analyse démographique.* Paris, . Paris: Presses universitaires de France; 1973
- Sanborn M, Cole D, Kerr K, Vakil C, Sanin LH, Bassil K. Systematic Review of Pesticides Human Health effects. The Ontario College of Family Physicians, www.ocfp.on.ca; 2004.
- Sharpe RM, Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *Bmj.* 2004 21;328(7437):447-51.
- Skakkebaek NE, Jorgensen N, Main KM, Rajpert-De Meyts E, Leffers H, Andersson AM, et al. Is human fecundity declining? *Int J Androl.* 2006;29(1):2-11

- Shenfield F, de Mouzon J, Pennings G, Ferraretti AP, Andersen AN, de Wert G, et al. Cross border reproductive care in six European countries. Hum Reprod. 2010 ;25(6):1361-8
- Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. Environ Health Perspect. 2000;108 (10):961-6.
- Younglai EV, Foster WG, Hughes EG, Trim K, Jarrell JF. Levels of environmental contaminants in human follicular fluid, serum, and seminal plasma of couples undergoing in vitro fertilization. Arch Environ Contam Toxicol. 2002;43(1):121-6

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

BAETENS Patricia	(psychologie – CRG UZ Brussel)
CAILLEAU Françoise	(psychologie – ULB)
DE SUTTER Petra*	(gynaecologie, voortplantingsgeneeskunde – UZ Gent)
DEBOOSERE Patrick	(demografie – VUB)
DELVIGNE Annick	(gynaecologie, voortplantingsgeneeskunde – CHC Rocourt)
DUBOIS Michel	(gynaecologie, voortplantingsgeneeskunde – ULG)
PENNINGS Guido	(ethiek/bio-ethiek – UGent)
THONON Fabienne*	(embryologie - ULG)
VAN DEN ABBEEL Etienne*	(embryologie – UZB)
VAN GEYT Caroline*	(medische wetenschappen - UZ Gent)
VAN LAREBEKE Nicolas*	(toxicologie – UZ Gent)
VANSTEENBRUGGE Anne*	(embryologie – CHR Namur)
VLEMINCKX Christiane*	(toxicologie – WIV-ISP)

Het voorzitterschap werd verzekerd door Petra DE SUTTER en het wetenschappelijk secretariaat door Muriel BALTES.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federale dienst die deel uitmaakt van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van volksgezondheid en van leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR neemt geen beleidsbeslissingen, noch voert hij ze uit, maar hij probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijk kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen), waarvan er 200 tot expert van de Raad zijn benoemd; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten, een referentiecómité) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingorgaan). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

De adviezen van de werkgroepen worden voorgelegd aan het College. Na validatie worden ze overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van volksgezondheid en worden de openbare adviezen gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be), behalve wat betreft vertrouwelijke adviezen. Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar doelgroepen onder de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

De HGR is ook een actieve partner binnen het in opbouw zijnde EuSANH netwerk (*European Science Advisory Network for Health*), dat de bedoeling heeft adviezen uit te werken op Europees niveau.

Indien U op de hoogte wil blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kan U zich abonneren op een mailing-list en/of een RSS-feed via volgende link: <http://www.hgr-css.be/rss>.