

Samenvatting

Hoofdstuk 1

Gedurende de laatste 20 jaar is binnen de IVF de aandacht voornamelijk uitgegaan naar de verbetering van zwangerschapsresultaten. Hierdoor is er te weinig aandacht besteed aan de juiste balans tussen succes, risico's en kosten. De belangrijkste complicatie van een IVF behandeling is een meerlingzwangerschap. Een partus premature en een laag geboortegewicht zijn de belangrijkste oorzaken van mortaliteit en morbiditeit in meerlingzwangerschappen. Een andere belangrijke complicatie in IVF is het ovariële hyperstimulatiesyndroom. De incidentie van meerlingzwangerschappen kan verminderd worden door het terugplaatsten van 1 embryo in vrouwen jonger dan 38 jaar en van 2 embryo's in vrouwen van 38 jaar en ouder en door het identificeren van de cycli met een hoog risico op meerlingzwangerschappen. Het ovariële hyperstimulatie syndroom kan voorkomen worden door het gebruiken van mildere stimulatie protocollen. Voor een goede vergelijking van verschillende behandelingsstrategieën (stimulatieprotocollen en embryo-terugplaats-beleid) is het belangrijk een duidelijke consistente definitie van succes in IVF te gebruiken.

Hoofdstuk 2

Het veranderen van de manier waarop succes in IVF gedefinieerd wordt kan leiden tot een verhoging van de effectiviteit terwijl de kosten en complicatie van een behandeling afnemen. Succes per IVF cyclus zou vervangen moeten worden door succes per gestarte IVF behandeling (meerdere cycli). De a term geboren eenling per gestarte IVF-behandeling (of per tijdsperiode) rekening houdend met patiëntvriendelijkheid, complicaties en kosten is in onze ogen het meest informatieve eindpunt. Dit eindpunt is niet alleen van belang voor patiënten maar ook voor artsen, gezondheidseconomen en beleidsmakers. Een dergelijke benadering zal uitnodigen tot de ontwikkeling van patiëntvriendelijke en goedkope stimulatieprotocollen met minder stress en bijwerkingen. De combinatie van milde stimulatie protocollen met het terugplaatsten van 1 embryo kan dezelfde zwangerschapskans per gehele IVF-behandeling als gevolg hebben, in dezelfde tijdsperiode met gelijke kosten, maar met minder stress en andere ongemakken voor de patiënt en met het voorkomen van meerlingzwangerschappen. Het op grote schaal invoeren van het terug-

plaatsen van 1 embryo zou geholpen worden met het definiëren van succes in IVF als de kans op de geboorte van een a term geboren eenling per gehele IVF behandeling.

Hoofdstuk 3

Ter vergelijking van de uitkomsten van een conventionele IVF behandeling in PCOS vrouwen en non-PCOS-vrouwen is een meta-analyse uitgevoerd. Voor deze meta-analyse werden studies beoordeeld waarin PCOS-patiënten die IVF ondergingen vergeleken werden met een vergelijkende controle groep (geen mannelijke factor). De definitie voor PCOS die in de studie gebruikt werd moest vergelijkbaar zijn met de Rotterdam consensus criteria voor IVF. Alle patiënten binnen een studie moesten met eenzelfde stimulatieprotocol behandeld worden. En de publicatie moest informatie bevatten over patiëntenkarakteristieken en zwangerschaps uitkomst. Negen van de 290 geïdentificeerde studies rapporteerden data over 458 PCOS- patiënten (793 cycli) en 694 gematchte controle subjecten (1116 cycles) voldeden aan bovenstaande inclusiecriteria. PCOS-patiënten lieten een significant verminderde kans op een oocyten punctie per gestarte cyclus zien, (odds ratio (OR) 0.5 (95% CI 0.2;1.0)). Desondanks werd er geen verschil gezien tussen de groepen in de kans op een embryo terugplaatsing per oocyten punctie (OR 0.7 (95% CI 0.4;1.3)). Significant meer oocyten per punctie werden verkregen in PCOS patiënten in vergelijking met de controle groep (random effect schatting 3.4 (95% CI 1.7;5.1)). Het aantal bevruchte oocyten verschilde niet significant tussen de PCOS patiënten en de controle groep, weighted mean difference (WMD) 0.1 oocyten (95% CI -1.4;1.6). Er werd geen significant verschil gezien in de kans op een klinische zwangerschap per gestarte cyclus, (OR 1.0 (95% CI 0.8;1.3)). De incidentie van het ovariële hyperstimulatiesyndroom na de oocyten punctie werd in de meeste publicaties niet gerapporteerd. Deze meta-analyse liet in PCOS-vrouwen die een IVF behandeling ondergingen een verhoogde kans op het annuleren van de cyclus zien, meer oocyten per punctie en een lagere kans op bevruchting van de oocyten. PCOS-vrouwen hadden eenzelfde kans op een zwangerschap en een levend geborene per cyclus als de controle groep.

Hoofdstuk 4

Kan het terugplaatsen van 2 embryo's in plaats van 3 in vrouwen van 38 jaar en ouder het aantal meerlingzwangerschappen na IVF verminderen terwijl de kans op een a term levend geborene acceptabel blijft? Om deze vraag te beantwoorden werd een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek in twee centra uitgevoerd. 45 patiënten, 38 jaar of ouder werden gerandomiseerd. Het terugplaatsen van twee embryo's gedurende

een maximum van 4 cycli (DET-groep) werd vergeleken met het terugplaatsen van drie embryo's gedurende een maximum van 3 cycli (TET-groep). De cumulatieve kans op een a term levend geborene was 47.3% na 4 cycli in de DET-groep en 40.5% na 3 cycli in de TET-groep. Het verschil tussen de DET en de TET-groep is 6.8% in het voordeel van de DET-groep (95% CI -25;38) ($p=0.7$). De kans op een meerlingzwangerschap in the DET en TET-groep was respectievelijk 0% (95% CI 0;24) en 30% (95% CI 7;65) ($p=0.05$). Bij de DET patiënten was het gemiddelde aantal IVF-cycli 2.9 vergeleken met 2.1 in de TET-groep ($p=0.01$). In vrouwen van 38 jaar en ouder resulteert het terugplaatsen van twee embryo's in een gelijke cumulatieve kans op een a term levend geborene. Dit in vergelijking met een strategie waarin 3 embryo's worden teruggeplaatst. Hiervoor zijn iets meer behandelings cycli nodig.

Hoofdstuk 5

Dit hoofdstuk beschrijft het design van een klinische studie ter evaluatie van de effectiviteit, kosten en patiëntvriendelijkheid van twee behandelingsalgoritmen in IVF, bestaande uit verschillen in zowel het stimulatie protocol als het terugplaats beleid. Een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd in twee grote centra. De twee strategieën zijn: A) milde ovariële hyperstimulatie (met GnRH antagonist) samen met het terugplaatsen van een embryo versus een conventioneel ovarieel hyperstimulatieprotocol (met een GnRH agonist lang protocol) en het terugplaatsen van 2 embryo's. De primaire studie eindpunten zijn; (1) zwangerschap binnen een jaar na randomisatie resulterend in een a term levend geborene. (2) de totale kosten per paar en kind tot 6 weken na de uitgerekende datum en (3) het totale patiëntenongemak binnen een jaar na randomisatie. De power berekening van deze studie ging uit van een overall cumulatieve zwangerschapskans van 45% met de conventionele behandeling strategie en non-inferiority van de milde behandelings strategie en was gedefinieerd als niet meer dan 12.5% verschil in de ondergrens van de kans op een levend geborene in vergelijking met de conventionele behandelings strategie. Voor een power van 80% en een $\alpha = 0.05$, moeten er 400 subjects geïnccludeerd worden. De analyse is uitgevoerd volgens het intention-to-treat principe. Volgens plan zijn er van februari 2002 tot maart 2004, 410 patiënten geïnccludeerd in de studie. Verdere follow-up (12 maanden behandeling en 9 maanden zwangerschap was nodig omdat live birth het eindpunt is. De finale analyse heeft eind 2005 plaatsgevonden.

Hoofdstuk 6

In dit hoofdstuk worden de resultaten van de onderzoeksopzet uit hoofdstuk 5 besproken. Het doel van dit hoofdstuk is om vast te stellen of een milde IVF strategie een zelfde kans op een a term levend geborene tot gevolg heeft binnen een jaar in vergelijking met de standaard strategie. Terwijl de kans op een meerlingzwangerschappen en de kosten afneemt en de patiënt vriendelijkheid van de behandeling toeneemt. Er werd een gerandomiseerd, gecontroleerd, effectiviteits onderzoek uitgevoerd met twee armen. 404 Patiënten werden gerandomiseerd voor een milde ovariële hyperstimulatie (met GnRH antagonist) in combinatie met het terugplaatsen van 1 embryo versus een conventioneel ovariële hyperstimulatie protocol (met een GnRH agonist lang protocol), en het terugplaatsen van 2 embryo's. The primaire studie-eindpunten waren; (1) zwangerschap binnen een jaar na randomisatie resulterend in een a term levend geborene. (2) de totale kosten per paar en kind tot 6 weken na de uiterekende datum en (3) het totale patiënten ongemak binnen een jaar na randomisatie. The cumulatieve kans op een zwangerschap leidend tot een a term levend geborene binnen een jaar was 43.4% in de milde groep en 44.7% in de standaard groep. De kans op een meerlingzwangerschap per paar was respectievelijk 0.5% versus 13.1% ($P < 0.001$) and de totale kosten zijn €8,333 versus €10,745 ($P = 0.006$). Binnen een jaar was er geen verschil in de oppervlaktes onder de curve voor angst, depressie, lichamelijke klachten en kwaliteit van slaap binnen een jaar. Milde ovariële stimulatie in combinatie met het terugplaatsen van 1 embryo resulteert in een gelijke cumulatieve kans op een a term levend geborene en een gelijke hoeveelheid patiënten ongemak na 1 jaar in vergelijking met de standaard stimulatie in combinatie met het terugplaatsen van 2 embryo's. Het aantal meerlingzwangerschappen en de totale kosten zijn minder bij de milde strategie.

Hoofdstuk 7

Dit hoofdstuk vergelijkt de kosten van de milde strategie en het terugplaatsen van 1 embryo met de kosten van de standaard strategie en het terugplaatsen van 2 embryo's. 404 Patiënten werden gerandomiseerd voor een milde ovariële hyperstimulatie (met GnRH antagonist) in combinatie met het terugplaatsen van een embryo versus een conventioneel ovariële hyperstimulatie protocol (met een GnRH agonist lang protocol) en het terugplaatsen van 2 embryo's. De primaire uitkomstmaat was de totale kosten van een IVF behandeling binnen 12 maanden na randomisatie. De kosten van een eventuele zwangerschap ontstaan gedurende deze 12 maanden en de postnatale kosten van moeder en kind tot 6 weken na de uiterekende datum werden ook meegenomen in de berekening. De milde strategie was geassocieerd met lagere ziekenhuiskosten per IVF cyclus (€1,569

versus €1,987; $p=0.001$) en, ondanks een significante toename in het aantal IVF-cycli (1.7 versus 2.3; $p<0.001$), in lagere gemiddelde totale kosten gedurende het eerste jaar (€8,333 versus €10,745; $p=0.006$).

Dit was voornamelijk het gevolg van hogere obstetrische en postnatale kosten voor de standaard strategie. De hogere kosten van de bevalling en de langere opnameduur van moeder en kind werden voornamelijk veroorzaakt door de meerlingzwangerschappen. De kosten per doorgaande zwangerschap resulterend in een a term levend geborene waren €19,156 in de milde strategie en €24,038 in de standaard strategie. De milde behandelingsstrategie is, ondanks een toename van het aantal cycli binnen een jaar, vanuit een economisch perspectief voordeliger. Dit voordeel zal op de lange termijn verder toenemen omdat door een afname in tweelingzwangerschappen ook het aantal lichamelijke en geestelijke handicaps in het latere leven zal afnemen.

Hoofdstuk 8

Dit hoofdstuk bespreekt de conclusies die getrokken kunnen worden uit dit proefschrift. De a term geboren eenling per gestarte IVF-behandeling (of per tijdsperiode) rekening houdend met patiëntvriendelijkheid, complicaties en kosten is in onze ogen het meest informatieve eindpunt. De eerst beschreven gerandomiseerde studie in dit proefschrift heeft laten zien dat in vrouwen van 38 jaar en ouder het terugplaatsen van twee embryo's in een gelijke cumulatieve kans op een a term levend geborene resulteert in vergelijking met een strategie waarin 3 embryo's worden teruggeplaatst. De belangrijkste bevinding van dit proefschrift is dat milde ovariële stimulatie in combinatie met het terugplaatsen van 1 embryo de kans op een zwangerschap, leidend tot een a term levend geborene, binnen een jaar niet verlaagd. De definitie van succes in IVF zoals voorgesteld in dit proefschrift en de beschreven studie kunnen bijdragen aan het op grote schaal invoeren van terugplaatsen van 1 embryo.

