

# Economic evaluation of embryo transfer protocols

## Citation for published version (APA):

van Heesch, M. M. J. (2019). *Economic evaluation of embryo transfer protocols: Long-term costs and effects of reducing the number of twin pregnancies in IVF by single embryo transfer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ridderprint. <https://doi.org/10.26481/dis.20190911mh>

## Document status and date:

Published: 01/01/2019

## DOI:

[10.26481/dis.20190911mh](https://doi.org/10.26481/dis.20190911mh)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## **SAMENVATTING**



Het algemene doel van dit proefschrift, zoals geïntroduceerd in hoofdstuk 1, was het schatten van de lange termijn kosten en gevolgen van het verminderen van het aantal meerlingzwangerschappen bij IVF door het terugplaatsen van één enkele embryo in de baarmoeder.

In **Hoofdstuk 1** van dit proefschrift worden de achtergrond, doelstellingen en de gebruikte methoden beschreven. Ongeveer 10-15% van de koppels met een zwangerschapswens wordt geconfronteerd met verminderde vruchtbaarheid. De helft van de koppels die medische hulp zoeken voor hun vruchtbaarheidsproblemen, wordt uiteindelijk behandeld met in-vitrofertilisatie (IVF) of intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI). Tijdens een IVF- of ICSI-behandelingscyclus worden één of twee embryo's in de baarmoeder teruggeplaatst. Het aantal embryo's dat wordt teruggeplaatst met IVF is al lange tijd onderwerp van discussie. Het terugplaatsen van twee embryo's (DET) gaat gepaard met een hogere kans op een meerlingzwangerschap, wat wordt beschouwd als een van de meest ernstige complicaties van vruchtbaarheidsbehandelingen vanwege de daarmee gepaard gaande maternale, verloskundige en neonatale complicaties. De sleutel om het aantal meerlingzwangerschappen geboren na IVF en ICSI te verminderen is het selectief terugplaatsen van één enkele embryo (eSET). Koppels die worden behandeld met eSET hebben een kleinere kans op een meerlingzwangerschap, maar ook de kans dat er helemaal geen zwangerschap optreedt is groter. Dit proefschrift beschrijft de lange termijn kosten en gevolgen van het verminderen van het aantal meerlingzwangerschappen bij IVF door het terugplaatsen van één enkele embryo. Deze studie, genaamd de TwinSing-studie, is het vervolg op een eerdere studie waarin de korte termijn effectiviteit van verschillende embryo terugplaatsingsstrategieën werd onderzocht. In de TwinSing studie is de gezondheid, kwaliteit van leven en het zorggebruik van eenlingen en meerlingen die verwerkt zijn via IVF en ICSI op de lange termijn (tot circa 8-jarige leeftijd) in kaart gebracht. Op basis van de verzamelde data ontwikkelden we een beslistkundig model dat de kosten en baten van eenlingen en meerlingen simuleert tot de leeftijd van 18 jaar. Dit model hebben we gekoppeld aan een korte termijn kosteneffectiviteitsmodel van verschillende embryo terugplaatsingsstrategieën om de kosteneffectiviteit te kunnen bepalen van eSET versus DET met een tijdshorizon tot 18 jaar na de geboorte.

**Hoofdstuk 2** bestaat uit het onderzoeksprotocol waarin de onderzoeksvragen en methoden zijn beschreven. De TwinSing-studie is een multicenter retrospectief onderzoek waarin de kosten en gezondheid gerelateerde uitkomsten van een representatieve steekproef van eenlingen en meerlingen verwekt via IVF of ICSI en geboren in de periode van 2003 tot 2005 werden vergeleken. De onderzoekspopulatie bestond uit alle kinderen die tussen 2003 en 2005 zijn geboren (en minimaal 24 uur overleefden) en van wie de ouders een IVF- of ICSI-behandeling kregen in een van de vijf deelnemende IVF-centra. Op basis van informatie uit de Perinatale Registratie (PRN) over de zwangerschap (zwangerschapsduur) en de pasgeborene (geboortegewicht, Apgar-score en aangeboren afwijkingen) zijn de kinderen ingedeeld in een van de drie risicocategorieën (d.w.z. 'laag risico', 'matig risico' of 'hoog risico'). Aangezien het grootste deel van de gezondheidsproblemen en de bijbehorende kosten zich voordoen bij een relatief kleine groep kinderen, was de verzameling van gegevens gericht op kinderen die een relatief groot risico liepen op gezondheidsproblemen. Gegevens met betrekking tot de gezondheidstoestand van de kinderen en zorggebruik door de kinderen werden verzameld voor alle pasgeborenen met een hoog risico op gezondheidsproblemen en een willekeurige selectie van pasgeborenen met een

matig of laag risico op gezondheidsproblemen, nadat de schriftelijke toestemming van beide ouders was verkregen. Medische gegevens en gegevens met betrekking tot zorggebruik werden verzameld uit de ziekenhuisinformatiesystemen en patiëntendossiers van de ziekenhuizen waar de kinderen zijn behandeld. Verder is aan de ouders gevraagd om een ouderlijke vragenlijst in te vullen.

Het uiteindelijke doel van een vruchtbaarheidsbehandeling is de geboorte van een gezond kind. In **Hoofdstuk 3** worden de perinatale uitkomsten van eenlingen en meerlingen verwekt via IVF of ICSI met elkaar vergeleken. We hebben de perinatale uitkomsten van eenlingen en meerlingen gepresenteerd voor zowel de totale IVF-populatie alsook gestratificeerd naar risicoclassificatie. Uit het onderzoek bleek dat meerlingen in vergelijking met eenlingen verwekt via IVF of ICSI vaker worden geboren met behulp van een keizersnede, na een kortere zwangerschapsduur, met een lager geboortegewicht, vaker klein voor de zwangerschapsduur zijn, een lagere Apgar score hebben 5 minuten na de geboorte, vaker worden opgenomen in het ziekenhuis na de geboorte en een grotere kans hebben op neonatale sterfte. Bovendien bleek dat meerlingen, indien opgenomen na de geboorte, ongeveer zes dagen langer doorbrachten in het ziekenhuis. De bevinding dat meerlingen verwekt via IVF of ICSI slechtere perinatale uitkomsten hadden dan eenlingen gold met name voor de laag risico populatie en in mindere mate in de populatie met matig risico. Meerlingen uit de hoog risico populatie hadden zelfs significant betere resultaten dan eenlingen uit de hoog risico populatie. Verder bleek uit het onderzoek dat alle vier de risicostatificatiecriteria voorspellend waren voor opname van de pasgeborene in het ziekenhuis en dat alle risicostatificatiecriteria behalve de Apgar-score geassocieerd waren met de duur van het verblijf van de pasgeborene in het ziekenhuis. Meerlingzwangerschap was geassocieerd met ziekenhuisopname van de pasgeborene, onafhankelijk van de zwangerschapsduur, het geboortegewicht, aanwezigheid van een aangeboren afwijkingen en de Apgar-score.

In **Hoofdstuk 4** onderzochten we of de waargenomen verschillen in de neonatale periode tussen eenlingen en meerlingen verwekt via IVF of ICSI zich vertaalden in een toename van het zorggebruik in het ziekenhuis en daaraan gerelateerde kosten ná de neonatale periode. De kostenanalyse omvatte alle gebruik van ziekenhuiszorg gedurende de eerste vijf levensjaren. De resultaten lieten zien dat meerlingen vaker in het ziekenhuis werden opgenomen, vaker de polikliniek bezochten en vaker medische procedures ondergingen in vergelijking met eenlingen verwekt via IVF of ICSI. Dit resulteerde in hogere ziekenhuiskosten onder meerlingen. De gemiddelde ziekenhuiskosten gedurende de eerste vijf levensjaren waren € 12 233 per kind voor een meerling en € 3727 per eenling ( $P < 0,001$ ). Ziekenhuiskosten werden voornamelijk gemaakt tijdens de eerste levensperiode. Het grootste deel van de ziekenhuiskosten van meerlingen (81,9%) en eenlingen (56,2%) deed zich voor tijdens de ziekenhuisopname bij de geboorte. De gemiddelde ziekenhuiskosten van ziekenhuisopname bij geboorte bedroegen € 10 018 en € 2093 voor respectievelijk meerlingen en eenlingen ( $P < 0,001$ ). Wanneer de kosten tijdens de ziekenhuisopname bij geboorte buiten beschouwing worden gelaten, waren de ziekenhuiskosten van meerlingen en eenlingen verwekt via IVF of ICSI vergelijkbaar. Hoewel hoog risico meerlingen minder dan een vijfde van de totale populatie van meerlingen vertegenwoordigen, waren zij verantwoordelijk voor bijna twee derde van de kosten gemaakt door meerlingen. Eenlingen met een laag risico vertegenwoordigen 88,3% van het totale aantal eenlingen, maar zijn verantwoordelijk voor slechts een derde van de gemaakte ziekenhuiskos-

ten. Hoog risico eenlingen daarentegen vertegenwoordigen slechts 2,3% van alle eenlinggeboorten, maar hebben meer dan een derde van de ziekenhuiskosten van alle eenlingen gemaakt.

**Hoofdstuk 5** presenteert de resultaten van een cross-sectionele analyse van gezondheid gerelateerde uitkomsten en kwaliteit van leven van 8-jarige kinderen geboren na IVF of ICSI. Meerlingen en eenlingen verwerkt via IVF of ICSI werden vergeleken betreffende de gezondheidstoestand, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, gedragsuitkomsten, motorische ontwikkeling en onderwijsprestaties. Het optreden van fysieke en mentale gezondheidsproblemen verschilde niet significant tussen meerlingen en eenlingen verwerkt via IVF of ICSI op de gemiddelde leeftijd van 8 jaar. Bovendien hebben we op die leeftijd geen significante verschillen waargenomen tussen meerlingen en eenlingen geboren na IVF of ICSI met betrekking tot motorische ontwikkeling en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. Desondanks kwamen gedrags- en emotionele problemen (5.34 versus 4.44,  $p < 0.05$ ) vaker voor bij 8-jarige meerlingen verwerkt via IVF of ICSI vergeleken met eenlingen. Meerlingen verwerkt via IVF of ICSI hadden ook een grotere kans op leerproblemen (22,8% versus 10,9%,  $p < 0.001$ ) en een schooljaar blijven zitten (18.5 vs 10.5%,  $p < 0.01$ ) dan eenlingen verwerkt via IVF of ICSI.

In **Hoofdstuk 6** werden de lange termijn kosten en gevolgen (baten) van het verminderen van het aantal meerlingzwangerschappen bij IVF of ICSI door het terugplaatsen van één enkele embryo (SET) in de baarmoeder gepresenteerd. In vergelijking met kinderen geboren uit een eenlingzwangerschap, genereren kinderen geboren uit een meerlingzwangerschap per kind iets minder levensjaren en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's) en aanzienlijk hogere kosten. Elk kind van een meerlingzwangerschap genereerde gemiddeld 0,22 minder QALY's en € 38 109 meer kosten dan een kind uit een eenlingzwangerschap gekeken over een periode van 18 jaar. Dit betekent dat alle kinderen van één meerlingzwangerschap samen (d.w.z. beide kinderen van een tweeling) meer levensjaren, QALY's en kosten genereren dan een kind van een eenlingzwangerschap. Met behulp van een Markov-model werd de kosteneffectiviteit van het selectief terugplaatsen van één enkele embryo (eSET) in vergelijking met het terugplaatsen van twee embryo's (DET) geschat met een tijdshorizon van 1-, 5- en 18-jaar. De kans op een succesvolle IVF-behandeling (gedefinieerd als een behandeling die resulteerde in ten minste één levend geboren kind) was het grootst voor paren die werden behandeld met drie cycli DET. Drie behandelcycli met DET resulteerden in de meeste levendgeborenen, maar ook op de hoogste kans op een meerlingzwangerschap. Na inclusie van QALY's en kosten van de kinderen en gezien de drempelwaarde van € 20 000 per gewonnen QALY, bleek drie cycli eSET de geprefereerde strategie indien een tijdshorizon van 1 jaar werd toegepast. Als een langere tijdshorizon (5 of 18 jaar) werd toegepast, werd drie cycli DET de meest kosteneffectieve embryo terugplaatsing strategie. De incrementele kosteneffectiviteitsratio van drie cycli DET was € 4.296 per gewonnen QALY, bij toepassing van een tijdshorizon van 18 jaar.

In **Hoofdstuk 7** zijn de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samengevat en bediscussieerd. Daarnaast zijn de beperkingen van het onderzoek beschreven, gevolgd door aanbevelingen op basis van onze bevindingen voor toekomstig onderzoek en de klinische praktijk. De belangrijkste bevinding van dit proefschrift is dat DET de geprefereerde embryo terugplaatsing strategie is op de lange termijn vanuit het oogpunt van kosteneffectiviteit indien QALYs en kosten van de (beide) kinderen (van een meerling)

worden meegenomen. Een relevante kwestie is of het concept van QALY geschikt is om QALY's te waarderen die zijn gegenereerd in tegenstelling tot QALY's die zijn gewonnen en hoe moet worden omgegaan met 'utility afhankelijkheid'. In ieder geval is met onze aanpak datgene wat wordt geteld als kosten (kosten van alle kinderen van een zwangerschap) consistent met datgene dat wordt geteld als uitkomsten (uitkomsten van alle kinderen van een zwangerschap). Op basis van de resultaten van dit proefschrift kan worden geconcludeerd dat de verschuiving naar eSET moet worden gestopt danwel afgeremd en dat DET moet worden geïmplementeerd in de dagelijkse klinische praktijk. Economische evaluatie biedt echter slechts één stukje van de puzzel voor beleidsmakers en zorgverleners en moet worden aangevuld met aanvullende overwegingen, zoals bijvoorbeeld ethische overwegingen. Een kwestie die op het spel staat, is of het acceptabel is om 'opzettelijk' kinderen te creëren die een hogere kans hebben op een slechtere gezondheid en kwaliteit van leven door het terugplaatsen van twee embryo's, zelfs als dit als kosteneffectief wordt beschouwd. Als het resultaat van een zorgvuldige en evenwichtige discussie tussen beleidsmakers en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg is dat meerlingen een complicatie van IVF zijn die ten alle tijden moet worden vermeden, moeten verdere inspanningen worden gedaan om het terugplaatsen van twee embryo's te voorkomen en om het succespercentage van het terugplaatsen van een enkele embryo te verhogen.