

About the (dis)continuation of fertility treatment

Citation for published version (APA):

Verhagen, T. E. M. (2014). *About the (dis)continuation of fertility treatment*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2014

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 8

Summary and discussion
Samenvatting

Summary

The definition of subfertility is not having been able to conceive after at least 12 months of unprotected intercourse. It affects approximately 9-15% of couples of reproductive age (Beurskens *et al.*, 1995; Boivin *et al.*, 2007). The incidence of subfertility is increasing in the developed world mainly due to postponed maternity. A subfertile couple can be referred to the hospital for a diagnostic fertility work-up. Standard investigations, including semen analysis, tubal patency tests and assessment of ovulation will be performed. This work-up has two aims: find an explanation for the subfertility and calculate the probability of a spontaneous pregnancy in the next year using a prognostic model (NVOG-guideline, 2004). After the fertility work-up about 20% of couples is diagnosed with ovulation disorders, 25% with male subfertility, 25% with tubal obstruction or endometriosis and 30% with unexplained subfertility (Collins and Van Steirteghem, 2004).

When a cause for the couple's subfertility is found, for example anovulation, blocked tubes or a severe sperm defect, an appropriate treatment will be suggested. In couples with unexplained or mild male subfertility (about 50% of couples), expectant management, intra-uterine insemination (IUI), with or without ovarian hyperstimulation, or in vitro fertilization (IVF) are possible strategies. But IUI or IVF will not always result in higher pregnancy or live birth rates than expectant management, and are expensive options with risks of adverse events (multiple pregnancies or ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)) (Bensdorp *et al.* 2007; Pandian *et al.* 2012; Veltman-Verhulst *et al.* 2012).

To be able to counsel subfertile couples adequately, we have to know what their motives and goals are when they decide to visit a physician for help. And we have to know the success and dropout rates of fertility treatment as well as the behaviour of treated couples during fertility treatment. This thesis addresses several parts of the fertility treatment subfertile couples will experience, when seeking advice and treatment for their fertility problem.

Chapter 1 gives an outline and describes the objectives of this thesis.

In **chapter 2** the results of questionnaires that were administered to 38 subfertile couples (38 women and 28 of their male partners) referred to the Máxima Medical Centre for the diagnostic fertility work-up were presented. Finding a reason why they had not conceived

was a more important motivation for participants to enroll in the fertility work-up than getting pregnant. Informed shared decision making on the fertility work-up was preferred by 95%. The majority of participants wanted to know as much as possible about the diagnostic fertility work-up (73%), fertility treatment (70%) and decreased fertility (62%). Women reported a higher level of knowledge about the fertility work-up than men. In the virtual trade-off for participants who initially had chosen the diagnostic fertility work-up, the mean rate at which their preference switched from fertility work-up to six months expectant management was with a risk of a complication of 20% during the work-up (23% for women and 15% for men; $p=0.22$). Half of participants preferred an expectant management when the risk of a complication during the work-up exceeded 10%. The mean effectiveness rate at which patients switched preference was 24% (26% for women and 21% for men, $p=0.35$). The subfertile couples interviewed in this study preferred informed and shared decision making and they mainly want to find an explanation for not getting pregnant during fertility work-up. This information can be used for counseling couples referred for the diagnostic fertility work-up.

In **chapter 3** the incidence of couples dropping out of the in vitro fertilization (IVF) waiting list was determined and the couples' reasons for dropping out described. Data from 674 women consecutively placed on the IVF waiting list in Maastricht University Medical Centre between June 2000 and July 2003 were retrieved. Follow-up information was collected in 2005 and 2008. Of the 674 couples on the waiting list, 87% started IVF, and 13% dropped out before starting their first IVF cycle. Follow-up data were obtained for 85/86 patients (98.8%): 32 (37%) dropped out because of spontaneous pregnancy, 31 (36%) for personal reasons (passive censoring), and 23 (27%) for medical reasons (active censoring). Most pregnancies occurred within 3 months after the patient had been placed on the waiting list (30 of 32, 94%). Of the 54 censored couples, four became pregnant. We concluded that on a 6-months waiting list for IVF, 13% of the couples dropped out before starting treatment. The most important reason for dropout was (spontaneous) pregnancy. Most of these pregnancies occurred within 3 months, which suggests that psychological factors such as stress relief after being placed on the waiting list might be operative.

In **chapter 4** the impact of dropout in IVF-programmes on the reported cumulative pregnancy rate was assessed with follow-up data retrieved from 588 couples starting their first IVF or ICSI-treatment in the Maastricht University Medical Centre between June 2000 and July 2003. Data from all 588 couples were collected retrospectively (the 'as treated group'). In 91% of dropouts, follow-up data could be obtained by returned questionnaires

from the patients or information from their general practitioner. The data from the treated group supplemented with the achieved follow-up data from the dropouts, defined the 'completed group'. Cycle-based and real-time-based cumulative pregnancy rates (CPRs) were calculated for the 'as treated group' using three assumptions for dropouts: (I) dropouts having no probability of pregnancy, (II) dropouts having the same probability of pregnancy as those continuing treatment and (III) dropouts discontinuing because of medical reasons having no chance of pregnancy and dropouts discontinuing because of other reasons having the same probability of pregnancy as those continuing treatment. CPRs obtained in the 'as treated group' were compared to CPRs calculated using the data set including the follow-up data of the dropouts ('completed group'). The cycle-based CPR after three IVF-cycles ranged from 63-71% in the 'as treated group' and was 65% in the 'completed group'. The real-time-based CPR after nine months ranged from 54-59% in the 'as treated group' and was 55% in the 'completed group'. The pregnancy rate (PR) in dropouts was 14% (95% confidence interval (CI) 8, 22%). We concluded that in IVF programmes, where outcome data of dropouts remain unknown, CPRs should be calculated by assuming dropouts to have a PR between no probability and the same probability as those who continue treatment. Our study showed that the most accurate estimate for the PR in dropouts is 14%.

In **chapter 5** the effect of dropout on pregnancy rates in the next treatment cycle was evaluated. It has been suggested that pregnancy rates reported in some fertility treatment studies are inflated due to high dropout rates, but empirical data are lacking. A literature search was performed for studies reporting on patients undergoing multiple cycles of IUI or IVF/ICSI. Studies were included if they allowed extraction of dropout and pregnancy rates per cycle. For each cycle we calculated the dropout rate and the pregnancy rate. Data on IUI and IVF were analysed separately. We used Pearson correlation coefficient to evaluate whether dropout rate was associated with pregnancy rate. Overall, we analysed data of 17,555 couples, who underwent 52,003 cycles of IUI and of 45,934 couples, who underwent 99,345 cycles of IVF. For IUI, pregnancy rates ranged from 0% to 50% per cycle (mean 8%; 95% CI 7, 9) and dropout rates ranged from 4% to 85% per cycle (mean 30%; 95% CI 27, 33). For IVF, pregnancy rates ranged from 7% to 36% per cycle (mean 18%; 95% CI 16, 19), and dropout rates ranged from 7% to 69% per cycle (mean 36%; 95% CI 32, 41). Neither for IUI nor for IVF we found a significant relation between pregnancy rate and dropout rate in the preceding cycle. Overestimation of pregnancy rates in ART due to dropout seemed limited.

In **chapter 6** the value of testing for ovarian reserve prior to a first cycle of IVF was assessed. A decision model was developed for couples considering participation in an IVF program. Three strategies were evaluated: (I) withhold IVF without prior ovarian reserve testing, (II) test for ovarian reserve, and start IVF treatment if ovarian reserve was estimated to be sufficient, and (III) start IVF without prior ovarian reserve testing and withhold further treatment in case of poor response. The outcome considered was the birth of a child. The valuation of the combination of the strategy conducted and the outcome accomplished was expressed on a distress scale in units of 'IVF cycles that were performed in vain'. Correct treatment with IVF and correct withholding of IVF were considered to bring no distress. The distress of withholding IVF in case pregnancy would have occurred is consequently specified by the ratio of the expected distress after incorrectly withholding IVF to the expected distress after incorrectly performing IVF (distress ratio). We interviewed both patients and physicians to determine realistic estimates for this distress ratio. The value of testing for ovarian reserve strongly depends on the expected pregnancy rate after IVF as well as on the valuation of the incorrect decisions from testing. For realistic ranges of the success rate after IVF and for distress ranges as were measured, treatment of all couples without testing was found to generate less distress than testing for ovarian reserve. The sensitivity and specificity of testing for ovarian reserve has to improve to 50% and 96% respectively, to make testing a valuable strategy. Based on the decision analysis, where current test accuracy and preference inventory among patients and physicians were used, testing for ovarian reserve seemed not useful.

In **chapter 7** we performed a meta-analysis to review the accuracy of multivariate models to predict ovarian reserve and pregnancy in women undergoing IVF compared with the antral follicle count (AFC) as a single test. A MEDLINE and EMBASE search was performed to identify articles published on multivariable models for ovarian reserve testing in patients undergoing IVF. For the selected studies, sensitivity and specificity of the test in the prediction of poor ovarian response and of non-pregnancy were calculated. Overall performance was assessed by estimating a summary Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, which was compared to the current best single test, the ROC curve for AFC. We identified 11 studies reporting on the predictive capacity of multivariate models in ovarian reserve testing. All studies reported on the prediction of poor ovarian response, whereas none reported on the occurrence of pregnancy. The sensitivity for prediction of poor ovarian response varied between 39% and 97% and the specificity between 50% and 96%. Logistic regression analysis indicated that cohort studies provided a

significantly better discriminative performance than case-control studies. As cohort studies are superior to case-control studies further analysis was limited to the cohort studies. For the cohort studies, a summary ROC curve could be estimated, which had a similar shape as a previously constructed summary ROC curve for the AFC by Hendriks *et al.* (2005). We concluded that the accuracy of multivariate models for the prediction of ovarian response in women undergoing IVF is similar to the accuracy of AFC. No data are available on the capacity of these models to predict pregnancy, let alone live birth. On the basis of these findings, the use of more than one single test for the assessment of ovarian reserve could not be supported.

General discussion

In fertility care it is of the utmost importance to find out which subfertile couple needs which treatment at what moment. The diagnostic fertility work-up gives us the information to differentiate between couples who require assisted reproduction treatment and couples who still have a good chance of a spontaneous conception. The results of the questionnaires we administered to couples before the diagnostic fertility work-up was started showed that they were more interested in the explanation why they do not achieve a pregnancy than in getting pregnant as such (chapter 2). This is one explanation why almost half of subfertile couples referred to the hospital discontinued before any stage of fertility treatment was started; the main reasons to discontinue were 'reject fertility treatment in general' and 'relational problems' (Brandes *et al.* 2009).

Ideally we do not treat subfertile couples with a good chance of a spontaneous pregnancy as long as their natural chance exceeds their chance of a pregnancy due to ART. ART is an expensive treatment and carries risks, e.g. multiple pregnancies and ovarian hyperstimulation syndrome. On the other hand, couples with no chance of a natural conception (infertile couples) have to be identified so they can be offered ART after being counselled. Our follow-up reports show that spontaneous pregnancies occur on an IVF waiting list and is the main reason for discontinuing treatment at that stage (chapter 3). 14% of couples discontinuing IVF treatment reported a spontaneous pregnancy (chapter 4). Do these percentages mean that we place couples on a waiting list for IVF too soon? Do we doctors have to observe more patience and motivate couples to take more time to get pregnant spontaneously? The strategy of expectant management in subfertile couples with a good/ intermediate prognosis of spontaneous pregnancy is called tailored

expectant management (TEM). Optimal adherence to TEM can lead to the prevention of unnecessary treatment, complications, costs and physical and psychological burdens. Van den Boogaard evaluated professionals 'and patients' barriers and facilitators for tailored expectant management (Van den Boogaard *et al.*, 2012). From these studies can be concluded that the implementation of tailored expectant management in couples with a good prognosis can be enhanced by developing adequate patient information material, implementing regular fertility meetings where patients are discussed after the diagnostic fertility work-up, implementing local protocols and by improving the knowledge of doctors about prognostic models and their communication skills with interactive training sessions (Van den Boogaard *et al.* 2011; Van den Boogaard *et al.* 2012).

Couples discontinue fertility treatment for many reasons. These can roughly be divided in two categories: medical reasons (active censoring) and personal reasons (passive censoring) (Land *et al.* 1997; Smeenk *et al.* 2003). One of the medical reasons mentioned before is a poor prognosis due to poor response. Personal reasons are mainly emotional distress, relation problems and financial problems when ART is not reimbursed (Goldfarb *et al.* 1997; Domar 2004; Brandes *et al.* 2009). When counselling couples for fertility treatment information about pregnancy rates and dropout rates should be provided. The pregnancy rate per treatment cycle is easy to calculate but has limited value for individuals because it does not account for the potential need for multiple treatment cycles. Longitudinal analysis of live birth rates instead of cross-sectional reports provides a better outcome and gives individuals a more realistic prognosis of ART (Malizia *et al.*, 2009). In ART programmes, outcome data of couples discontinuing treatment remain unknown. In our follow-up study we found that cumulative pregnancy rates should be calculated by assuming dropouts to have a PR between no probability and the same probability of a pregnancy as those who continue treatment (chapter 4). Pregnancy rates are decreasing in consecutive IUI and IVF cycles (chapter 5) and this information is also important in counselling couples before they start fertility treatment.

Besides the identification of couples with a good prognosis of a spontaneous pregnancy, identification of infertile couples with a very small or no chance of a treatment (in) dependent pregnancy is desirable. Can we draw a line and advise couples to quit or even not start treatment based on ovarian reserve tests using basal Follicle Stimulating Hormone (FSH), Anti-Müllerian Hormone (AMH) and/ or Antral Follicle Count? In the studies we performed, no test on ovarian reserve was accurate enough to be used in IVF-treatment, and treatment of all couples without ovarian reserve testing was found to

generate less distress in couples than testing for ovarian reserve (chapter 6 & 7). Nowadays the Dutch guideline advises that ovarian reserve tests should not be used to predict the chance of a pregnancy, but can be useful to differentiate between women with a low ovarian response and high ovarian response during IVF-treatment and gives information to adjust the dose of medication used for ovarian stimulation (NVOG guideline, 2010). Future research to assess the cost-effectiveness and efficacy (i.e. full-term singleton live birth) of routine use of ovarian reserve test and subsequent use of individualised FSH dosages in predicted poor and high responders as compared to a policy without ovarian reserve test using standard dosages of FSH should be performed. Maybe with the results of these studies we will be able to use ovarian reserve tests as a tool for fine-tuning IVF-treatment and to select couples that will not benefit from IVF treatment.

Samenvatting

Subfertiliteit is gedefinieerd als het uitblijven van een zwangerschap na tenminste 12 maanden onbeschermd vrijen. Ongeveer 9 tot 15% van de paren met kindwens krijgt volgens deze definitie met subfertiliteit te maken (Beurskens *et al.*, 1995; Boivin *et al.*, 2007). De incidentie van subfertiliteit stijgt in de Westerse Wereld, dit komt met name door het uitstellen van een zwangerschap. Een paar met onvervulde kindwens zal zich eerst bij de huisarts melden en, als de huisarts beoordeelt dat er inderdaad sprake is van subfertiliteit, verwezen worden naar een gynaecoloog voor het oriënterend fertiliteitsonderzoek ofwel vruchtbaarheidsonderzoek (OFO). Tijdens het OFO worden een aantal standaard onderzoeken verricht: analyse van de kwaliteit van het zaad, testen van de doorgankelijkheid van de eileiders en beoordelen of er een eisprong plaats vindt. Het onderzoek heeft een tweeledig doel, ten eerste het vinden van een verklaring waarom een zwangerschap uitblijft, zodat beoordeeld kan worden of deze stoornis opgeheven of gecorrigeerd kan worden. Ten tweede kan de kans op een spontane zwangerschap in het komende jaar berekend worden aan de hand van de resultaten van het onderzoek met behulp van een prognostisch rekenmodel (NVOG-richtlijn, 2004).

De verklaring voor het uitblijven van een zwangerschap is bij 20% van de paren een probleem met de eisprong, bij 25% een slechte/ matige zaadkwaliteit (= mannelijke subfertiliteit), bij 25% een probleem met de eileiders en bij 30% wordt geen verklaring voor het uitblijven van de zwangerschap gevonden (= onverklaarde subfertiliteit) (Collins and Van Steirteghem, 2004). Als er een verklaring gevonden wordt voor het niet zwanger worden, dan wordt een behandeling voorgesteld waarmee de kans op een zwangerschap vergroot wordt. Bij afgesloten eileiders bijvoorbeeld wordt voorgesteld om een in vitro fertilisatie behandeling (IVF) ofwel reageerbuis behandeling te starten. Indien er sprake is van onverklaarde subfertiliteit of milde mannelijke subfertiliteit (ongeveer 50% van de paren), dan zijn afwachtend beleid (geen behandeling), intra-uteriene inseminatie (IUI) met of zonder stimulatie van de eierstokken of IVF de mogelijke opties. Behandeling met IUI of IVF leidt niet altijd tot een grotere kans op zwangerschap of levendgeborene dan een afwachtend beleid. IUI en IVF zijn wel duurder dan afwachtend beleid en hebben een groter risico op ongewenste uitkomsten, zoals meerlingzwangerschappen of overstimulatie van de eierstokken (Bensdorp *et al.* 2007; Pandian *et al.* 2012; Veltman-Verhulst *et al.* 2012).

Om subfertiele paren goed te kunnen counselen, is het noodzakelijk om te weten met welke ideeën en met welk doel ze naar een dokter gaan. Het is daarom noodzakelijk te weten wat de succesansen van de vruchtbaarheidsbehandelingen zijn en hoeveel paren stoppen met de behandeling in de loop van de tijd. In dit proefschrift zijn verschillende onderdelen van het traject wat een paar met onvervulde kinderwens kan doorlopen nader bekeken.

Hoofdstuk 1 is de inleiding en bevat achtergrond informatie over dit proefschrift.

Het voortplantingstraject wat een paar met kinderwens aflegt is te vergelijken met een reis zonder routebeschrijving: op een gegeven moment kan een paar besluiten aan deze reis te beginnen, maar ze weten dan niet over welke weg ze gaan reizen, hoe lang de reis gaat duren en of de gewenste bestemming, zwanger worden en een gezond kind krijgen, wel gehaald gaat worden. Een substantieel aantal paren onderbreekt deze reis tijdelijk of geheel voordat de gewenste bestemming bereikt is. In dit proefschrift zijn verschillende stations van de reis die paren met kinderwens kunnen afleggen onder de loep genomen.

In **hoofdstuk 2** worden de resultaten beschreven van een interview met 38 subfertiele paren (38 vrouwen en 28 mannelijke partners) die verwezen werden naar het Máxima Medisch Centrum voor het vruchtbaarheidsonderzoek. Deelnemers aan het interview vonden het belangrijker om een verklaring voor het uitblijven van een zwangerschap te vinden tijdens het OFO, dan om zwanger te worden. Gezamenlijke besluitvorming had de voorkeur van 95% van de deelnemers. De meerderheid van de deelnemers wilde zoveel mogelijk weten van het vruchtbaarheidsonderzoek (73%), vruchtbaarheidsbehandeling (70%) en verminderde vruchtbaarheid (62%). Vrouwen rapporteerden dat ze meer weten van de vruchtbaarheidsonderzoeken dan mannen. Aan de deelnemers werd een keuzemodel voorgelegd, waarin stapsgewijs de kans op een complicatie en de kans op het vinden van een verklaring tijdens het vruchtbaarheidsonderzoek werden veranderd. De voorkeur van de helft van deelnemers veranderde van 'beginnen met het onderzoek' naar '6 maanden langer afwachten' bij > 10% kans op een complicatie, en bij < 24% kans op het vinden van een verklaring. De informatie verkregen uit deze interviews kan gebruikt worden voor het counselen van subfertiele paren die verwezen worden voor het vruchtbaarheidsonderzoek.

In **hoofdstuk 3** is gekeken naar uitval van paren op de IVF wachtlijst van het academisch ziekenhuis van Maastricht. Van 674 paren, die achtereenvolgens op de wachtlijst zijn geplaatst in de periode van juni 2000 tot juli 2003, is de omvang van de uitval bekeken

en de reden voor deze uitval achterhaald. De informatie werd verzameld in 2005 en 2008. Van de 674 paren op de wachtlijst is 87% begonnen met de IVF behandeling en 13% van de paren niet. Van de 86 paren die niet gestart zijn met de behandeling, werd van 85 follow-up informatie verkregen (98,8%). Redenen voor de uitval waren de volgende: ontstaan spontane zwangerschap bij 32 paren (37%), persoonlijke reden om te stoppen bij 31 paren (36%) en medisch advies om niet te starten met behandeling bij 23 paren (27%). Het merendeel van de spontane zwangerschappen trad in de eerste 3 maanden na het plaatsen op de wachtlijst op (30 van de 32, 94%). Van de overige 54 paren zijn er nog 4 zwanger geworden bleek uit de follow-up.

Uit deze gegevens hebben we geconcludeerd dat 13% van de paren uitvalt op een IVF-wachtlijst van 6 maanden en dat het optreden van een zwangerschap de belangrijkste reden voor deze uitval is. Het merendeel van deze zwangerschappen trad op binnen 3 maanden na het plaatsen op de wachtlijst, dit suggereert dat psychologische factoren als afname van stress hier mogelijk een rol bij spelen.

In **hoofdstuk 4** zijn gegevens van de 588 paren, die tussen juni 2000 en juli 2003 in het academisch ziekenhuis van Maastricht met de eerste IVF behandeling zijn gestart, geanalyseerd. Zowel van de paren die het gehele behandeltraject hebben doorlopen als van de paren die met de behandeling zijn gestopt, zijn gegevens verzameld om het effect van stoppen met de behandeling op de gerapporteerde zwangerschapskans van de behandeling te kunnen berekenen. De gegevens van de 588 paren die gestart zijn met de behandeling werden verzameld (verder geduid als de 'behandelde groep'). Door middel van geretourneerde schriftelijke vragenlijsten, zo nodig aangevuld met informatie van de huisarts, werd van 91% van de paren die gestopt zijn met de behandeling een complete follow-up verkregen. De gegevens van de 'behandelde groep' aangevuld met deze follow-up gegevens wordt beschouwd als de 'complete groep'.

Met betrekking tot de prognose van paren die stoppen met de behandeling worden de volgende aannames gedaan om de kans op zwangerschap van de behandeling in opeenvolgende cycli te kunnen berekenen: (I) paren die stoppen hebben geen kans op een zwangerschap, (II) paren die stoppen hebben dezelfde kans op een zwangerschap als paren die doorgaan met de behandeling en (III) paren die stoppen met behandeling op advies van de arts (medische reden) hebben geen kans op een zwangerschap en paren die om een andere reden stoppen hebben dezelfde kans op een zwangerschap als degene die doorgaan met de behandeling. De cumulatieve zwangerschapskans kan op basis van opeenvolgende behandelcycli of op basis van de verstreken tijd na het starten van de behandeling berekend worden. De cumulatieve zwangerschapskansen voor de

‘behandelde groep’ zijn berekend voor 3 opeenvolgende cycli en voor de behandelduur, allen met gebruik van de 3 genoemde aannames. De cumulatieve zwangerschapskans voor 3 opeenvolgende cycli en behandelduur zijn ook berekend voor de ‘complete groep’. De berekende cumulatieve zwangerschapskansen van de ‘behandelde groep’ hebben we vergeleken met die van de ‘complete groep’.

De cumulatieve zwangerschapskans na 3 opeenvolgende cycli varieerde van 63-71% in de ‘behandelde groep’ en was 65% in de ‘complete groep’. De cumulatieve zwangerschapskans 9 maanden na starten van de behandeling varieerde van 54-59% in de ‘behandelde groep’ en was 55% in de ‘complete groep’. De zwangerschapskans van de paren die gestopt waren met de behandeling was 14% (95% betrouwbaarheidsinterval 8, 22%).

We hebben geconcludeerd dat de cumulatieve zwangerschapskans voor een IVF behandeling, waar geen follow-up van uitgevallen paren bekend is, berekend dient te worden met de aanname dat uitgevallen paren een zwangerschapskans hebben die ligt tussen geen kans op zwangerschap en dezelfde kans als paren die doorgaan met behandeling. Verder liet deze studie zien dat paren die stoppen met IVF behandeling 14% kans op een zwangerschap hebben.

In **hoofdstuk 5** is het effect van paren die stoppen met vruchtbaarheidsbehandeling (IUI/ IVF/ ICSI) op de gerapporteerde zwangerschapskans in de volgende cyclus geëvalueerd. In wetenschappelijke artikelen over vruchtbaarheidsbehandelingen is mogelijk een te optimistische weergave van de resultaten van deze behandeling als er een veel paren uitvallen tijdens de behandeling voordat ze zwanger zijn geworden. Er zijn geen studies gedaan die het effect van uitval op het zwangerschapscijfer onderzocht hebben. Wij hebben in medische zoekmachines gezocht naar onderzoeken die gegevens gepubliceerd hebben over het resultaat van opeenvolgende behandelcycli van zowel IUI als IVF/ICSI behandeling. Onderzoeken waren geschikt voor de analyse als het mogelijk was om zwangerschaps- en uitvalpercentages per cyclus te kunnen berekenen. Voor elke behandelcyclus is het uitvalspercentage en zwangerschapspercentage berekend. De analyse werd apart gedaan voor IUI en voor IVF/ ICSI behandeling. Met behulp van een rekenkundige methode (de Pearson correlatie coëfficiënt) werd berekend of het uitvalspercentage en zwangerschapspercentage met elkaar samenhangen. In totaal hebben we gegevens geanalyseerd van 17.555 paren die samen 52.003 IUI behandelcycli hebben ondergaan en van 45.934 paren die 99.345 IVF/ICSI behandelcycli hebben ondergaan. De zwangerschapspercentages voor IUI behandelingen varieerden van 0% tot 50% per cyclus (gemiddeld 8%; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 7,9) en de

uitvalpercentages varieerden 4% tot 85% per cyclus (gemiddeld 30%; 95% BI 27,33). Voor IVF/ICSI varieerden de zwangerschapspercentages van 7% tot 36% per cyclus (gemiddeld 18%; 95% BI 16, 19) en de uitvalpercentages varieerden van 7% tot 69% per cyclus (gemiddeld 36%; 95% BI 32, 41).

We zagen een significante daling van de zwangerschapspercentages in opeenvolgende IUI en IVF/ ICSI behandelcycli. Er bleek geen statistisch significant effect te zijn van het uitvalpercentage in de ene cyclus op het zwangerschapspercentage in de daarop volgende behandelcyclus. Dat houdt in dat een hoger uitvalpercentage in een behandelcyclus niet leidt tot een hoger zwangerschapspercentage in de daarop volgende behandelcyclus. Dit werd zowel voor de IUI als IVF behandeling gevonden. We concludeerden dan ook dat overschatting van zwangerschapspercentages bij IUI en IVF/ ICSI behandeling mee lijkt te vallen.

In **hoofdstuk 6** is gekeken of het testen van de capaciteit van de eierstokken ('ovariële reserve') voor het starten van een eerste IVF behandeling een toegevoegde waarde heeft. Er werd een beslissingsmodel ontwikkeld voor paren die in aanmerking komen voor IVF behandeling. Drie mogelijke scenario's werden geëvalueerd: (I) ontzeg IVF zonder ovariële reserve testen, (II) test ovariële reserve en start IVF als ovariële reserve toereikend is en (III) start IVF zonder ovariële reserve testen vooraf en ontzeg verdere IVF behandeling indien er een slecht behandelresultaat is in die 1e cyclus. De uitkomstmaat van de behandeling was de geboorte van een kind. De waardering van de combinatie van de gekozen strategie en de verkregen uitkomst werd uitgedrukt op een stress-schaal in eenheden 'vergeefs uitgevoerde IVF cycli'. Uitgangspunten waren dat terecht starten IVF behandeling en terecht ontzeggen IVF behandeling geen stress oplevert. De stress die ontstaat in het geval dat IVF behandeling niet gestart is, terwijl een zwangerschap ontstaan zou zijn, is vervolgens gespecificeerd als de verhouding tussen de verwachte stress bij onterecht ontzeggen IVF en de verwachte stress bij onterecht starten IVF ('stress ratio'). Om realistische schattingen te kunnen maken voor deze 'stress ratio's' hebben zowel patiënten als dokters gestructureerde vragenlijsten ingevuld. De waarde die gehecht wordt aan ovariële reserve testen hangt sterk af van de verwachte zwangerschapskans na IVF en van de waardering van onjuiste beslissingen aan de hand van de testuitslag. Uit scenario's met realistische zwangerschapskansen na IVF behandeling met de bepaalde 'stress ratio's' bleek dat behandelen van alle paren zonder ovariële reserve testen te verrichten minder stress opleverde dan het testen van de ovariële reserve. De testeigenschappen van de methoden die gebruikt worden om ovariële reserve te testen zouden eerst moeten verbeteren voordat het testen een

toegevoegde waarde heeft. Gebaseerd op de beslisanalyse, waarbij de huidige test eigenschappen en de preferenties van patiënten en dokters zijn meegenomen, lijkt testen van ovariële reserves nog niet bruikbaar in de praktijk.

In **hoofdstuk 7** zijn de resultaten gepresenteerd van een meta-analyse waarin de nauwkeurigheid van multivariabele modellen, die de ovariële reserve testen en kans op zwangerschap voorspellen bij IVF behandeling, vergeleken wordt met de antrale follikeltelling als voorspellende test. In de medische online zoekmachines zijn artikelen gezocht waarin resultaten zijn beschreven van multivariabele modellen om ovariële reserve te testen bij vrouwen die een IVF behandeling ondergaan. Geschikte onderzoeken werden geselecteerd, de sensitiviteit (= kans op een terecht positieve testuitslag) en specificiteit (= kans op een terecht negatieve testuitslag) van de testen werden berekend voor het voorspellen van ovariële reserve en voor het voorspellen van uitblijven van een zwangerschap. De mate waarin de test de uitkomst goed voorspelt, werd weergegeven in een 'Receiver Operating Characteristic (ROC)' grafiek. Deze ROC grafiek werd vergeleken met de ROC grafiek van de antrale follikeltelling, die beschouwd werd als de beste voorspeller van ovariële reserve op het moment. Er werden 11 onderzoeken gevonden met gegevens over multivariabele modellen om ovariële reserves te testen. Alle onderzoeken rapporteerden over de voorspelling van slechte ovariële reactie op stimulatie, maar geen enkele over het optreden van zwangerschappen. De sensitiviteit voor het voorspellen van een slechte ovariële reactie op stimulatie varieerde van 39-97% en de specificiteit van 50-96%. Logistische regressie-analyse liet zien dat cohort studies een beter discriminerend vermogen hebben dan case-control studies. Derhalve werd de verdere analyse verricht met de gegevens van de cohort studies. Voor deze cohort studies werd een samenvattende ROC grafiek gemaakt en deze had dezelfde vorm als de ROC grafiek die in een ander onderzoek voor de antrale follikeltelling was gemaakt. Hieruit concludeerden wij dat de nauwkeurigheid waarmee multivariabele modellen de ovariële reactie voorspellen bij vrouwen die een IVF behandeling ondergaan vergelijkbaar is met de nauwkeurigheid van antrale follikeltelling alleen. Er waren geen gegevens beschikbaar over de capaciteit van deze modellen om het ontstaan van een zwangerschap of het geboren worden van een levend kind te kunnen voorspellen. Op basis van de gegevens uit deze meta-analyse is er geen bewijs dat het gebruik van meer dan 1 onderzoek voor het testen van ovariële reserve nuttig is.

