

Ivf in de gemodificeerde natuurlijke cyclus

Annelies M.E. Bos, Marie-José Pelinck, John C.M. Dumoulin, Eus G.J.M. Arts, Jannie van Echten-Arends en Arnold H.M. Simons

- Bij in-vitrofertilisatie (ivf) wordt doorgaans gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH) toegepast.
- Er is steeds meer aandacht voor strategieën die ivf-behandelingen patiëntvriendelijker en veiliger maken.
- Ivf in de gemodificeerde natuurlijke cyclus (MNC) is een voorbeeld hiervan.
- Bij MNC-ivf wordt met een minimale hoeveelheid hormonen spontane ovulatie voorkómen en wordt de spontane monofolliculaire groei ondersteund. Daardoor is er geen risico op het ovariële-hyperstimulatiesyndroom en is de kans op een meerlingzwangerschap laag.
- De kans op doorgaande zwangerschap na één MNC-cyclus is 9,1% en de cumulatieve doorgaande zwangerschapskans na maximaal 6 MNC-ivf-cycli is 33,4%. De cumulatieve resultaten van maximaal 6 MNC-ivf-cycli zijn vergelijkbaar met die van de eerste COH-ivf-cyclus inclusief plaatsing van uit deze behandeling voortgekomen gecryopreserveerde embryo's (33,4% versus 37,7%). Het tweeling percentage bij MNC-ivf is 0,1% en bij COH-ivf 18,3%.
- Dit maakt MNC behandeling een goed alternatief voor COH-ivf.

Bij in-vitrofertilisatie (ivf) en intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) wordt gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH) toegepast om een zo groot mogelijk aantal eicellen te verkrijgen. Dit om de kans op zwangerschap zo groot mogelijk te maken. Nadelen van de hyperstimulatie zijn de hoge frequentie van meerlinggeboorten (20,4% tweelingen en 0,4% drielingen per doorgaande ivf-zwangerschap in Nederland in de periode 2003-2005) en het risico van 1-2% op een matig of ernstig ovariële hyperstimulatiesyndroom.^{1,2} Meerlingzwangerschappen zijn geassocieerd met een hoger risico op zwangerschapsdiabetes en hypertensieve aandoeningen bij de moeder en intra-uteriene groeivertraging en prematuriteit met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit bij de neonaat.³⁻⁵ Om de frequentie van meerlingzwangerschappen terug te dringen, wordt steeds vaker slechts één embryo in de uterus geplaatst ('elective single embryo transfer').^{6,7} In 2008 resulteerde dit in Nederland in 13,4% tweelingen en 0,1% drielingen per doorgaande ivf-zwangerschap.⁸

Men streeft er ook naar om ivf-behandelingen patiëntvriendelijker en veiliger te maken.^{9,10} Achterwege laten van COH of milde stimulatie met lage doseringen hormonen gedurende kortere perioden zouden minder belastend zijn voor de patiënt en gepaard gaan met minder bijwerkingen. Deze behandelingen staan bekend als 'ivf in de natuurlijke cyclus', 'ivf in de gemodificeerde natuurlijke cyclus' (MNC-ivf; zie verder) of 'milde ivf'.⁹ In het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) wordt sinds 1999 MNC-ivf en sinds 2005 ook MNC-ICSI uitgevoerd, aanvankelijk in het kader van onderzoek en vervolgens als standaardzorg in het kader

Universitair Medisch Centrum Groningen.

Afd. Obstetrie & Gynaecologie:

dr. A.M.E. Bos, gynaecoloog

(thans: Universitair Medisch Centrum Utrecht);

dr. M.-J. Pelinck, gynaecoloog

(thans Scheper Ziekenhuis te Emmen);

dr. ir. E.G.J.M. Arts, klinisch embryoloog;

dr. J. van Echten-Arends, klinisch embryoloog;

drs. A.H.M. Simons, gynaecoloog

Universitair Medisch Centrum Maastricht en

Researchinstituut GROW

dr. J.C.M. Dumoulin, klinisch embryoloog;

Contactpersoon: dr. A.H.M. Simons

(a.h.m.simons@og.umcg.nl).

van een zorgvernieuwingsproject. In totaal zijn er vanaf 1999 ruim 5000 MNC-cycli gestart bij ruim 1200 patiënten en het UMCG heeft hiermee wereldwijd de grootste aantallen.

In dit artikel geven wij achtergrondinformatie over MNC-ivf/ICSI, een overzicht van resultaten van MNC-behandelingen in het UMCG en de voor- en nadelen in vergelijking met conventionele ivf/ICSI na COH. Daarnaast zetten wij MNC-ivf/ICSI af tegen de achtergrond van simultane ontwikkelingen binnen de voortplantingsgeneeskunde om ivf-behandelingen effectiever en tegelijkertijd ook veiliger en patiëntvriendelijker te maken. Ten behoeve van de leesbaarheid is er voor gekozen om de aanduiding MNC-ivf te gebruiken ook daar waar na 2005 hiermee zowel MNC-ivf als MNC-ICSI wordt bedoeld.

DE RATIO ACHTER IVF IN DE GEMODIFICEERDE NATUURLIJKE CYCLUS

Bij ivf in de natuurlijke cyclus wordt gebruik gemaakt van de dominante follikel die zich in de spontane cyclus ontwikkelt. Deze ivf kent een aantal voordelen in vergelijking met ivf na COH: aangezien er geen hyperstimulatie plaatsvindt, is er geen risico op het ovariële-hyperstimulatiesyndroom en omdat er meestal maar één embryo beschikbaar is, is het risico op een meerlingzwangerschap laag. Er wordt verondersteld dat deze vorm van ivf patiëntvriendelijker en goedkoper is, doordat patiënten geen hormonen hoeven te gebruiken, bij de punctie van één follikel in de meeste gevallen geen anesthesie nodig is en er veel minder meerlingen ontstaan. Bij ivf in de natuurlijke cyclus is er geen embryoselectie nodig en worden er geen 'overtollige' embryo's gecreëerd die ethische en religieuze dilemma's met zich mee kunnen brengen. Deze vorm van ivf-behandeling is maandelijks te herhalen in tegenstelling tot de ivf na COH, die gemiddeld 3 maanden in beslag neemt.

Bij zeer ernstige mannelijke subfertiliteit, waarbij er soms meer eicellen dan zaadcellen zijn, kan ICSI in de natuurlijke cyclus uitkomst bieden.

Een voorwaarde voor ivf in de natuurlijke cyclus is dat een vrouw een spontane ovulatoire cyclus heeft. Als belangrijkste nadeel moet de beperkte zwangerschapskans per cyclus worden genoemd. In de literatuur wordt met deze vorm van ivf een doorgaand zwangerschapspercentage vermeld van gemiddeld 7,2 per cyclus in vergelijking met 19,1 per cyclus bij ivf na COH.¹¹ De oorzaak hiervan moet vooral worden gezocht in het hoge percentage afgebroken behandelingen (28,9%), merendeels veroorzaakt door het optreden van vroegtijdige spontane pieken van luteïniserend hormoon (LH) en vroegtijdige ovulaties in de natuurlijke cyclus.¹¹ Om spontane LH-pieken en ovulaties te voorkomen en de efficiëntie van ivf in de natuurlijke cyclus te verbeteren, kan men laat in de folliculaire fase (als de dominante follikel duidelijk zicht-

baar is geworden) een antagonist van gonadotrofine-'releasing' hormoon (GnRH) geven. De daardoor optredende daling van de spiegel van endogeen follikelstimulerend hormoon (FSH), met risico op stagnatie van de follikelgroei, wordt ondervangen door toediening van exogeen FSH. Dit is de reden dat men spreekt van 'ivf in de gemodificeerde natuurlijke cyclus' (MNC-ivf).⁹

PROCEDURE MNC-IVF

Inclusiecriteria voor MNC-behandeling zijn de gebruikelijke indicaties voor ivf en ICSI: (a) leeftijd van de vrouw < 37 jaar, (b) 1e ivf-behandeling ooit of 1e ivf-behandeling na een zwangerschap, en (c) een regelmatige, ovulatoire cyclus van 26-35 dagen.

Bij MNC-ivf wordt vanaf cyclusdag 6-8 de follikelgroei echoscopisch gevolgd en bij een dominante follikel met een diameter ≥ 14 mm gestart met dagelijkse injecties met een GnRH-antagonist en FSH 150 IE. De GnRH-antagonist en de FSH worden gecontinueerd totdat humaan choriongonadotrofine (HCG; 10.000 IE) gegeven wordt om de ovulatie te induceren. HCG wordt toegediend bij een follikeldiameter ≥ 18 mm en/of een serumoestradiolspiegel $\geq 0,8$ nmol/l. De follikelpunctie wordt 34 h na HCG-toediening verricht. Pijnstilling wordt alleen toegediend op verzoek van patiënte. In het laboratorium wordt een ivf- of ICSI-procedure uitgevoerd en op de 3e dag na de follikelpunctie volgt de embryotransfer. Ook als incidenteel multifolliculaire groei optreedt en er meerdere eicellen worden verkregen, wordt slechts één embryo geplaatst met eventueel cryopreservatie van de overige embryo's. Op dag 5, 8 en 11 na de follikelpunctie wordt ter ondersteuning van de luteale fase HCG 1500 IE toegediend. Een doorgaande zwangerschap wordt gedefinieerd als een echoscopische intacte intra-uteriene zwangerschap bij een amenorroe van 12 weken. De procedure van MNC-ivf en van ivf na COH in onze kliniek zijn eerder uitgebreid beschreven.^{12,13}

RESULTATEN MNC-IVF (2001-2008)

In de periode 2001-2005 kregen patiënten in het kader van een prospectieve cohortstudie kosteloos tot een maximum van 9 MNC-ivf-cycli aangeboden voorafgaande aan COH-ivf-behandeling (ZonMw studienummer 94502002). Het doel van het onderzoek was om de cumulatieve zwangerschapscijfers na meerdere MNC-ivf-behandelingen en de uitval te evalueren.¹²

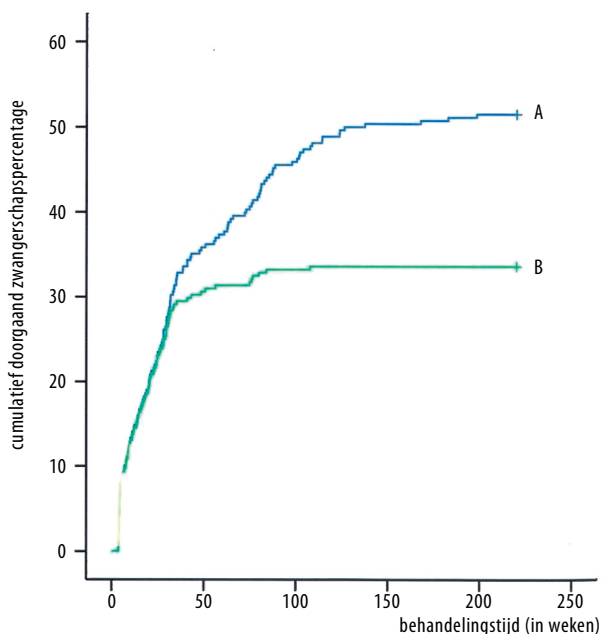
In totaal werden 268 patiënten geïncludeerd, startten 256 patiënten met MNC/ivf-behandeling en werden 1123 cycli gestart. Na maximaal 9 cycli was het gemiddelde percentage doorgaande zwangerschappen 7,9 per gestarte cyclus (95%-BI: 6,3-9,6).¹² Het cumulatieve percentage doorgaande zwangerschappen per patiënt was 32,4

(95%-BI: 26,6-38,3). In deze periode werden, indien er meer dan één eicel verkregen werd, maximaal 2 embryo's geplaatst.^{12,13} Het tweelingpercentage was 3,3. Er trad geen ovariële-hyperstimulatiesyndroom op.

Als na maximaal 9 MNC-cycli geen zwangerschap was ontstaan, konden patiënten het traject vervolgen met ivf na ovariële hyperstimulatie. De cumulatieve percentages doorgaande zwangerschappen respectievelijk levendgeborenen per geïncludeerde patiënt, na sequentiële behandeling met maximaal 9 MNC-ivf-behandelingen (waarvan 90,0% maximaal 6 MNC-cycli ondergingen), gevolgd door maximaal 8 COH-ivf-behandelingen (waarvan 89,0% maximaal 3 COH-ivf-behandelingen ondergingen), was respectievelijk 51,5 (95%-BI: 45,4-57,6) en 50,0 (95%-BI: 43,9-56,1) na een behandelperiode van 2 jaar, met tweelingpercentages van respectievelijk 8,0 en 6,7.¹³ In de figuur wordt het cumulatief percentage doorgaande zwangerschappen weergegeven. Deze percentages zijn vergelijkbaar met in de literatuur gerapporteerde cumulatieve percentages levendgeborenen van 35,7-59,1 na maximaal 3 COH-ivf-behandelingen, inclusief de plaatsing van uit deze behandelingen voortkomende ingevroren embryo's.¹⁴⁻¹⁶ De meerlingpercentages van 21,2-25,7 in deze studies zijn echter beduidend hoger dan bij het traject van MNC-ivf gevolgd door COH-ivf.^{15,16} Het cumulatieve uitvalpercentage bij MNC-behandeling (percentage geïncludeerde patiënten dat de studie verliet voordat de 9 cycli waren afgerond terwijl er nog geen zwangerschap was opgetreden) was 47,8%. In de literatuur over COH-ivf worden gemiddelde uitvalpercentages van > 50% genoemd.¹⁷

Hoge uitvalcijfers leiden tot lagere cumulatieve zwangerschapsresultaten. In een Nederlandse prospectieve cohortstudie was fysieke of psychische belasting van de behandeling de frequentste reden van uitval.¹⁷ Er wordt verondersteld dat MNC-ivf vanwege het minimale medicatiegebruik patiëntvriendelijker is, maar de ervaring is dat de frequente controles in het ziekenhuis en het hogere aantal follikelpuncties dat veelal nodig is voordat een zwangerschap is bereikt, door patiënten als nadeel wordt ervaren. Daarnaast treden er vaker teleurstellingen op door voortijdige ovulaties (in 10% van de gestarte cycli), geen eicel vinden bij de punctie (in 27% van de puncties), geen bevruchting van de eicel (in 27% van de geslaagde follikelpuncties) en geen geschikt embryo voor plaatsing (bij 39% van de verkregen eicellen).¹²

Op basis van deze onderzoeksresultaten werd in de periode 2005-2008 in het UMCG zowel MNC-ivf als MNC-ICSI aangeboden als standaardzorg. Met de ziektekostenverzekeraars werd overeengekomen dat patiënten in plaats van de eerste COH-behandeling 6 cycli MNC-ivf/ICSI konden ondergaan in een zorgvernieuwingsproject. Als na 6 MNC-cycli geen zwangerschap was ontstaan,



FIGUUR Cumulatief doorgaand zwangerschapspercentage na ivf uitgezet tegen de behandelingsstijd (in weken): (A) ivf met gemodificeerde natuurlijke cyclus en daarna eventueel ivf met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie; (B) alleen ivf met gemodificeerde natuurlijke cyclus (gewijzigde, eerder gepubliceerde figuur).¹³

kwamen zij in aanmerking voor 2 aanvullende COH-behandelingen. De resultaten staan vermeld in de tabel. In totaal werden 473 patiënten behandeld en werden er 2005 cycli gestart. Het cumulatieve percentage doorgaande zwangerschappen na 6 MNC-cycli was 33,4%. In deze periode werd maximaal één embryo in de baarmoeder geplaatst, en was het percentage monozygote tweelingen 0,1, overeenkomend het spontaan tweelingpercentage.⁴ Per januari 2008 is vanwege tegenvallende cumulatieve zwangerschapscijfers in de subgroep ≥ 35 en < 37 jaar de leeftijdsgrens verlaagd naar < 35 jaar en vanaf die tijd wordt er voorafgaande aan de MNC-behandeling ook een cyclusanalyse verricht met ovulatiedetectie en bepaling van de midluteale progesteronwaarde. Dit heeft geleid tot betere cumulatieve doorgaande zwangerschapscijfers na 6 cycli (35,6%).

Er kan geconcludeerd worden, dat ook in de setting van standaardzorg MNC-ivf/ICSI goede resultaten heeft. Een derde van de patiënten die met MNC-ivf begonnen, werd doorgaand zwanger van een eenling en het meerlingpercentage was bijna nul. Daarnaast is uit de cohortstudie duidelijk geworden, dat ook de cumulatieve zwangerschapsresultaten na sequentiële behandeling van maximaal 6 MNC-ivf-cycli gevolgd door maximaal 3 maal

TABEL Uitkomsten van 'ivf in de gemodificeerde natuurlijke cyclus' (MNC-ivf) en van 'intracytoplasmatische spermie-injectie in de gemodificeerde natuurlijke cyclus' (MNC-ICSI) bij 473 vrouwen < 37 jaar in de periode 2005-2008, na maximaal 6 cycli MNC-ivf of MNC-ICSI

cyclus nr	aantal cycli	aantal zwangerschappen	aantal doorgaande zwangerschappen (%)	aantal uitgevallen	cumulatief aantal doorgaand zwanger (%)
1	473	60	43 (9,1)	25	43 (9,1)
2	405	44	35 (8,6)	17	78 (16,5)
3	353	38	30 (8,5)	18	108 (22,8)
4	305	30	26 (8,5)	26	134 (28,3)
5	253	17	11 (4,3)	26	145 (30,7)
6	216	18	13 (6,0)	193*	158 (33,4)
totaal	2005	207	158 (7,9)	305*	158 (33,4)

* Na 6 cycli MNC gaan de meeste patiënten door met behandeling door middel van gecontroleerde ovariële hyperstimulatie. Dat is feitelijk niet te beschouwen als uitval. 10 patiënten vervolgden MNC-behandeling.

COH-ivf vergelijkbaar zijn met gerapporteerde percentages na maximaal 3 COH-ivf.

VERGELIJKING VAN MNC-IVF/ICSI MET COH-IVF/ICSI

Voor het vergelijken van de uitkomst van 6 MNC-cycli in plaats van de eerste COH-behandeling werden de resultaten van 6 MNC-cycli vergeleken met die van de eerste COH-behandelingen van een kliniek met in die periode in Nederland de beste ivf-resultaten, het Universitair Medisch Centrum te Maastricht (MUMC). Daar zijn in 2005-2007 in dezelfde leeftijdscategorie (< 37 jaar) 494 eerste COH-ivf/ICSI-cycli gestart. Het percentage doorgaande zwangerschappen in het MUMC was 32,0% per gestarte eerste COH-cyclus (158/494). Daarnaast ontstonden 28 doorgaande zwangerschappen uit ingevroren embryo's, die uit de eerste behandelingen waren ontstaan (5,7%), waarmee het totale percentage doorgaande zwangerschappen uit 494 gestarte eerste COH-cycli op 37,7% komt. Bij 48% van de embryo-transfers werd slechts één embryo geplaatst, in de overige gevallen 2 embryo's. Het tweelingpercentage was 18,3%. Het percentage levendgeborenen per gestarte behandeling (embryo's uit verse COH-cycli tezamen met embryo's die uit cryocycli werden teruggeplaatst) was 31,0% (153/494).

Geconcludeerd kan worden dat het cumulatief doorgaande zwangerschapspercentage van maximaal 6 MNC-ivf/ICSI-cycli (33,4%) vergelijkbaar is met die van de eerste COH-ivf/ICSI-behandeling inclusief plaatsing van uit deze behandeling voortgekomen gecryopreserveerde embryo's. Het meerlingrisico is bij maximaal 6 MNC-cycli aanzienlijk lager dan bij één COH-behandeling (0,1% versus 18,3%). Dit maakt MNC-ivf een goed alternatief voor COH-ivf.

PLAATSBEPALING EN TOEKOMST VAN MNC-IVF

MNC-ivf-behandeling kent dus goede resultaten, is doeltreffend in de preventie van meerlingen en ovariële hyperstimulatiesyndroom en past in het concept van mildere behandelingen. In de afgelopen decennia zijn er meerdere ontwikkelingen geweest die mede de plaats van MNC-ivf zullen bepalen. De toepassing van electieve terugplaatsing van slechts één embryo ter preventie van meerlingen en het gebruik van mildere stimulatieprotocollen met als doel de ivf-behandeling veiliger en patiëntvriendelijker te maken, hebben hun intrede gedaan, tegen de achtergrond van verbeterde methoden in het laboratorium om embryo's te cryopreserveren, zodat de zwangerschapskansen zo min mogelijk gecompromitteerd worden.

Jaarlijkse rapportage cumulatief Cruciaal voor de verdere plaatsbepaling van de diverse nieuwe strategieën is het krijgen van consensus over hoe succes en complicaties van ivf-behandeling worden gerapporteerd en gedefinieerd.¹⁰ De definitie van ivf-succes zou veranderd moeten worden van 'aantal geboren kinderen per ivf-cyclus' naar 'aantal levendgeboren eenlingen per gestarte ivf-behandelingsperiode', zoals ook al eerder is geadviseerd in het *Tijdschrift*.¹⁸ Ook in de recente literatuur wordt gepleit om uitkomsten cumulatief weer te geven in plaats van per cyclus.^{19,20}

Omdat een MNC-ivf-traject bestaat uit maximaal 6 cycli zou in de jaarlijkse vergelijking van de behandelingsresultaten van de ivf-centra in Nederland het cumulatief resultaat van 6 MNC-cycli in de plaats kunnen komen van het resultaat van de eerste COH-behandeling. Nu worden nog alleen de uitkomsten van de COH-behandelingen in ogenschouw genomen en vallen de MNC-behandelingen buiten de statistieken, waardoor centra

LEERPUNTEN

die MNC-behandelingen uitvoeren, benadeeld worden. Daarnaast worden de COH-behandelingen uitgevoerd in een negatief geselecteerde groep patiënten, die niet voor de MNC in aanmerking kwamen of daarmee niet succesvol waren en zijn in deze centra COH-behandelingen vaker tweede en derde COH-cycli waarvan bekend is dat de zwangerschapskansen lager zijn dan van de eerste COH-behandeling.^{14,19}

Voor de plaatsbepaling is verder nodig dat de diverse strategieën prospectief met elkaar vergeleken worden. Tot op heden ontbreken vergelijkende studies die zowel aspecten van effectiviteit, kosteneffectiviteit en risico's van de behandeling evalueren, als focussen op kwaliteit van leven en patiëntenpreferenties. Een eerste aanzet hiertoe is een in 2009 in Nederland gestarte gerandomiseerd multicentrisch onderzoek bij paren met onverklaarde subfertiliteit of een milde mannelijke factor, waarin behandeling met intra-uteriene inseminatie (IUI) vergeleken wordt met MNC-ivf en COH-ivf en waarbij slechts één embryo in de baarmoeder wordt geplaatst (ZonMw studienummer 120620027). Dit onderzoek staat bekend onder de naam INeS-studie (acroniem van 'IUI versus gemodificeerde natuurlijke cyclus versus 'elective single embryo transfer'). De primaire uitkomstmaat is de geboorte van één gezond kind, en de secundaire uitkomstmaten betreffen percentages eenlingen en meerlingen, neonatale en maternale complicaties, patiëntenpreferenties en kosten tot 6 weken post partum in een behandelperiode van 12 maanden.²¹ De uitkomsten en aanbevelingen van deze studie, die in 2013 worden verwacht, zullen mede de plaats van MNC-ivf-behandeling binnen de reguliere patiëntenzorg in Nederland bepalen. Afgezien van de uitkomst van deze studie zal er ook in de toekomst een patiëntencategorie blijven bestaan, die bewust voor MNC-ivf kiest vanwege ethische en religieuze bezwaren tegen het doen ontstaan van 'overtollige' embryo's, of die zo min mogelijk hormonen wil gebruiken.

CONCLUSIE

De cumulatieve doorgaande zwangerschapscijfers van maximaal 6 cycli ivf in de gemodificeerde natuurlijke cyclus (MNC-ivf) dan wel ivf door middel van MNC met intracytoplasmatische sperma-injectie (MNC-ICSI) zijn vergelijkbaar met die van de eerste ivf-cyclus met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH) dan wel ICSI, inclusief plaatsing van uit deze behandeling voortgeko-

- Bij 'ivf in de gemodificeerde natuurlijke cyclus' (MNC-ivf) wordt gebruik gemaakt van de dominante follikel die zich in de spontane cyclus ontwikkelt en worden minimale hoeveelheden hormonen toegediend ter preventie van optreden van voortijdige ovulaties.
- Een voorwaarde voor MNC is een regelmatige ovulatoire cyclus.
- MNC-ivf is een doeltreffende behandeling in de preventie van meerlingen.
- MNC-ivf geeft minder ethische en religieuze dilemma's omdat er geen embryoselectie nodig is en er geen 'overtollige' embryo's gecreëerd worden.
- De cumulatieve resultaten van maximaal 6 cycli van MNC-ivf dan wel MNC-'intracytoplasmatische sperma-injectie'(MNC-ICSI) zijn vergelijkbaar met die van de eerste ivf- of ICSI-behandeling na gecontroleerde ovariële hyperstimulatie, inclusief plaatsing van gecryopreserveerde embryo's (33,4% versus 37,7%).
- Inmiddels loopt in Nederland het multicentrisch 'INeS-onderzoek' dat meer duidelijkheid zal geven over efficiëntie, kosten-effectiviteit en patiëntenpreferenties.

men gecryopreserveerde embryo's, namelijk 33,4% versus 37,7%. Ook cumulatieve doorgaande zwangerschapscijfers en percentages levendgeborenen na sequentiële behandeling met MNC, gevolgd door COH als er geen zwangerschap optreedt, zijn vergelijkbaar met gerapporteerde cijfers in de literatuur over ivf/ICSI-behandeling met uitsluitend hyperstimulatie.¹³ Aangezien er bij MNC-ivf geen hyperstimulatie plaatsvindt, is er geen risico op het ernstige ziektebeeld ovariële-hyperstimulatiesyndroom en is het risico op een meerlingzwangerschap natuurlijk laag (0,1% versus 18,3% bij hyperstimulatie). Daarnaast worden er met MNC-behandeling geen 'overtollige' embryo's gecreëerd, die kunnen leiden tot ethische dilemma's.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de onderzoeksgroep in het UMCG heeft een financiële vergoeding ontvangen van Merck Serono en het UMC Groningen voor de eerdere research. Daarnaast betrof het onderzoek een ZonMw-project (studienummer 94502002).

Aanvaard op 13 september 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A2519

➤ [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Kremer JA, Bots RS, Cohlen B, et al. Tien jaar resultaten van in-vitrofertilisatie in Nederland, 1996-2005. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:146-52.
- 2 Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2006;85:112-20.
- 3 Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod.* 2000;15:1856-64.
- 4 Braat DD, Schönbeck Y, Kremer JA. Meerlingzwangerschappen; epidemiologie en beleid. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003;147:1952-5.
- 5 Pinborg A, Loft A, Nyboe Andersen A. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:1071-8.
- 6 Gerris J. Single-embryo transfer versus multiple-embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2009;18(Suppl 2):S63-70.
- 7 Veleva Z, Karinen P, Tomas C, Tapanainen JS, Martikainen H. Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI. *Hum Reprod.* 2009;24:1632-9.
- 8 Kremer JA. Landelijke IVF cijfers (Stichting Landelijke Infertiliteit Registratie). www.nvog.nl 2010.
- 9 Nargund G, Fauser BC, Macklon NS, Ombelet W, Nygren K, Frydman R. The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod.* 2007;22:2801-4.
- 10 Verberg MF, Macklon NS, Nargund G, et al. Mild ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update.* 2009;15:13-29.
- 11 Pelinck MJ, Hoek A, Simons AH, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update.* 2002;8:129-39.
- 12 Pelinck MJ, Vogel NE, Arts EG, Simons AH, Heineman MJ, Hoek A. Cumulative pregnancy rates after a maximum of nine cycles of modified natural cycle IVF and analysis of patient drop-out: a cohort study. *Hum Reprod.* 2007;22:2463-70.
- 13 Pelinck MJ, Knol HM, Vogel NE, et al. Cumulative pregnancy rates after sequential treatment with modified natural cycle IVF followed by IVF with controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2008;23:1808-14.
- 14 Elizur SE, Lerner-Geva L, Levron J, Shulman A, Bider D, Dor J. Cumulative live birth rate following in vitro fertilization: study of 5310 cycles. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22:25-30.
- 15 Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet.* 2000;355:13-8.
- 16 Witsenburg C, Dieben S, Van der Westerlaken L, Verburg H, Naaktgeboren N. Cumulative live birth rates in cohorts of patients treated with in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2005;84:99-107.
- 17 Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2008;23:2050-5.
- 18 Macklon NS, Fauser BC. Terugplaatsing van slechts één embryo bij in-vitrofertilisatie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003;147:1301-4.
- 19 Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2009;360:236-43.
- 20 Moragianni VA, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22:189-92.
- 21 Bendsdorp AJ, Slappendel E, Koks C, et al. The INeS study: prevention of multiple pregnancies: a randomised controlled trial comparing IUI COH versus IVF e SET versus MNC IVF in couples with unexplained or mild male subfertility. *BMC Womens Health.* 2009;9:35.