

---

## SAMENVATTING

### Afwachtend beleid bij subfertiele paren met een goede kans op natuurlijke conceptie

Een paar is subfertil als er na een jaar onbeschermd geslachtsgemeenschap geen zwangerschap optreedt. Naar schatting wordt 10% van alle paren met een kindervens hiermee geconfronteerd. De incidentie van subfertiliteit neemt toe in de ontwikkelde wereld, voornamelijk als gevolg van de toenemende leeftijd waarop de vrouw de keuze maakt voor het moederschap. Na een oriënterend fertiliteitsonderzoek wordt ongeveer 25% van alle subfertiele paren gediagnosticeerd met onverklaarde subfertiliteit, 30% met een milde mannelijke factor, 5% met een ernstige mannelijke factor, 20% met een ovulatiestoornis en in 20% van de paren wordt een andere diagnose gesteld. Bij paren met onverklaarde of milde mannelijke subfertiliteit die meer dan 50% van alle subfertiele paren uitmaken, leiden vruchtbaarheidsbehandelingen zoals intra-uteriene inseminatie (IUI) met of zonder ovariële stimulatie (OS) en in vitro fertilisatie (IVF) niet altijd tot betere zwangerschapscijfers dan een afwachtend beleid. Om de juiste koppels voor een afwachtend beleid te selecteren zijn prognostische modellen ontwikkeld die de kans op natuurlijke conceptie kunnen voorspellen. In een groot gerandomiseerd onderzoek bleek dat bij paren met een gemiddelde zwangerschapkans een afwachtend beleid van 6-12 maanden net zo effectief was als een behandeling van IUI met OS. Een afwachtend beleid bij paren met een goede kans op natuurlijke conceptie wordt niet altijd toegepast, wat leidt tot overbehandeling, onnodige complicaties en kosten. Een meerlingzwangerschap is een veel voorkomende complicatie van vruchtbaarheidsbehandelingen en wordt geassocieerd met een hogere morbiditeit en mortaliteit bij zowel moeders als pasgeborenen.

Het is onduidelijk hoe dit afwachtend beleid bij paren met een goede kans op natuurlijke conceptie is geïmplementeerd in Nederland. Twee grote prospectieve cohortstudies suggereren een slechte implementatie. Dit proefschrift heeft onder andere als doel meer inzicht te krijgen in de implementatie van een afwachtend beleid bij paren met een goede kans op natuurlijke conceptie en te evalueren hoe dit verbeterd kan worden. Om deze implementatie te optimaliseren is een systematische aanpak nodig: het verwerven van gegevens van de huidige praktijk; een analyse van belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie; de ontwikkeling van een implementatiestrategie en ten slotte een evaluatie van deze implementatiestrategie. In dit proefschrift is deze systematische aanpak gebruikt om inzicht te krijgen in de mogelijkheden om de uitvoering van dit afwachtend beleid bij paren met een goede kans op natuurlijke conceptie te verbeteren.

Naast deze implementatiestudie hebben we in dit proefschrift de toepasbaarheid van de prognose op natuurlijke conceptie verder geëvalueerd. Deze evaluatie bestaat uit twee delen. Ten eerste hebben we twee selectiemethoden voor vruchtbaarheidsbehandelingen

vergeleken: de in Nieuw Zeeland gebruikte “CPAC score” en het gevalideerde prognostische model van Hunault. In Nieuw-Zeeland worden vruchtbaarheidsbehandelingen alleen vergoed als paren een lage kans hebben op natuurlijke conceptie volgens bepaalde klinische en sociale criteria. Deze criteria staan bekend als de “Clinical Priority Access Criteria” (CPAC-score). In Nederland worden paren geselecteerd voor behandeling op basis van hun kans op natuurlijke conceptie, berekend met het gevalideerde prognostisch model van Hunault. In deze studie werd de kwaliteit van beide selectiemethoden vergeleken in een cohort uit Nieuw Zeeland bestaande uit 663 subfertiele paren.

Ten tweede hebben we geprobeerd meer inzicht krijgen in de selectieve capaciteiten van het prognostisch model van Hunault dat de kans op natuurlijke conceptie voorspelt. Op dit moment is het onduidelijk of dit prognostische model de arts kan helpen om de juiste behandeling te kiezen voor subfertiele paren met onverklaarde of milde mannelijke subfertiliteit. In dit laatste gedeelte van het proefschrift hebben we geëvalueerd of prognose kan helpen patiënten te selecteren voor een specifieke behandeling. We hebben dit probleem aangepakt door individuele patiëntgegevens van gepubliceerde gerandomiseerde studies te verzamelen en te analyseren. Auteurs van gepubliceerde gerandomiseerde studies die een afwachtend beleid (EM), intracervical inseminatie (ICI), IUI, alle drie met of zonder ovariële stimulatie en IVF vergeleken bij paren met onverklaarde of mannelijke subfertiliteit, werden benaderd en gevraagd hun oorspronkelijke data te delen. In alle datasets hebben we de kans op natuurlijke conceptie voor elk koppel berekend met het gevalideerde prognostische model. Vervolgens hebben we geanalyseerd of deze prognose een significant effect had op de uitkomst van de behandeling.

**Hoofdstuk 1** geeft een overzicht en een beschrijving van de doelstellingen van dit proefschrift.

**Hoofdstuk 2** beschrijft de resultaten van een cohortstudie waarin we risicofactoren onderzochten voor het niet naleven van afwachtend beleid bij paren met een goede prognose. Paren met een milde mannelijke, onverklaarde en cervicale subfertiliteit werden opgenomen in deze cohortstudie. Als de kans op natuurlijke conceptie binnen 12 maanden volgens het prognostisch model van Hunault  $\geq 40\%$  was, adviseerde het studieprotocol een afwachtend beleid gedurende 6-12 maanden. Multivariabele logistische regressie-analyse werd gebruikt om de patiënt en de klinische kenmerken die geassocieerd waren met het niet naleven van dit afwachtende beleid te identificeren. In totaal werden 3021 paren opgenomen in dit cohort waarvan 1130 (38%) een kans van  $\geq 40\%$  hadden op natuurlijke conceptie. Follow-up was beschikbaar voor 1020 (90%) paren. Tweehonderdveertien (21%) paren waren begonnen met een behandeling tussen zes en twaalf maanden en 153 (15%) binnen zes maanden. Een hogere leeftijd van de vrouw en een langere duur van de subfertiliteit waren geassocieerd met de behandeling binnen zes maanden (OR: 1,06, 95% CI: 1,01-1,1, OR: 1,4, 95% CI: 1,1-1,8 respectievelijk). Een fertiliteitsarts in een klinisch team verminderde het risico van de behandeling binnen zes maanden (OR: 0,62, 95% CI: 0,39-0,99). Wij concludeerden dat er bij

---

paren met een gunstige prognose op natuurlijke conceptie een aanzienlijke overbehandeling is, vooral als de vrouw ouder is en de duur van de subfertiliteit langer. De aanwezigheid van een fertiliteitsarts in een kliniek kan te vroege behandeling voorkomen.

**Hoofdstuk 3** beschrijft een kwalitatieve studie waarin de belemmerende en bevorderende factoren van een afwachtend beleid bij paren met een goede prognose bij subfertiele paren en professionals werden geïdentificeerd. Deze belemmerende en bevorderende factoren werden geïdentificeerd door middel van semigestructureerde diepte-interviews met 21 subfertiele patiënten die een afwachtend beleid hadden gekregen. Daarnaast werden drie focusgroep interviews gehouden met 21 professionals werkzaam in de fertilititeit. De primaire uitkomstmaat waren de geïdentificeerde belemmerende en bevorderende factoren die de uitvoering van een afwachtend beleid bij een goede prognose beïnvloeden. Bij de subfertiele paren waren de belangrijkste barrières een gebrek aan vertrouwen in natuurlijke conceptie, het idee dat een afwachtend beleid tijdsverspilling is, verkeerde verwachtingen voorafgaand aan het eerste consult, het niet begrijpen van de reden van het afwachtend beleid en een overschatting van slagingspercentages van behandelingen. Zowel koppels als professionals zagen het gebrek aan patiënt informatiemateriaal als een belangrijke barrière. Onder de professionals was beperkte kennis over prognostische modellen één van de belangrijkste barrières. Eén van de belangrijkste bevorderende factor genoemd door de professionals was het beter sturen van de verwachtingen van de patiënt.

**Hoofdstuk 4** beschrijft een landelijk onderzoek naar de prevalentie van de in hoofdstuk 3 geïdentificeerde belemmerende en bevorderende factoren. Hiernaast wordt in dit hoofdstuk geëvalueerd welke factoren invloed hebben op de waardering van patiënten op het afwachtend beleid en de naleving door professionals op het afwachtend beleid. Twee vragenlijsten werden ontwikkeld op basis van de in hoofdstuk 3 vastgestelde factoren en naar 195 koppels en 167 professionals gestuurd. Multivariabele analyse werd uitgevoerd om te evalueren welke factoren invloed hebben op de waardering van patiënten op het afwachtend beleid en de naleving door professionals van het afwachtend beleid. In totaal reageerden 118 (61%) paren en 117 (70%) professionals. De gemiddelde waardering die patiënten gaven aan het afwachtend beleid bij een goede prognose op een 10-punts schaal was 5,7. Patiënten die het afwachtend beleid lager waardeerden hadden meer behoefte aan patiëntinformatie ( $p = 0,047$ ). De professionals rapporteerden een gemiddelde naleving van een afwachtend beleid bij een goede prognose van 63%. De naleving was hoger wanneer professionals fertiliteitsartsen waren ( $p = 0,041$ ).

**Hoofdstuk 5** beschrijft het protocol van een lopende evaluatie van een implementatiestrategie ter bevordering van een afwachtend beleid bij subfertiele paren met een goede prognose. De huidige implementatie van een afwachtend beleid bij paren met een goede prognose is niet optimaal (hoofdstuk 2). Op basis van de belemmerende en bevorderende

factoren die werden geïdentificeerd onder professionals en subfertiele paren in hoofdstuk 3 en 4, hebben we een implementatiestrategie ontwikkeld. De implementatiestrategie richt zich op subfertiele paren en hun zorgverleners d.w.z. huisartsen, fertiliteitsartsen en gynaecologen. Deze implementatiestrategie richt zich op drie niveaus: (1) Patiëntniveau: ontwikkelen van een informatiefolder en een informatieve website, (2) Professioneel niveau: audit en feedback, educatieve bezoeken aan ziekenhuizen, communicatietraining en toegang tot een digitale versie van het prognostische model van Hunault, (3) Organisatorisch niveau: een lokaal protocol gebaseerd op de richtlijn. In een cluster gerandomiseerde studie worden 25 klinieken en de hieraan gelieerde huisartsenpraktijken gerandomiseerd tussen deze implementatiestrategie en “care as usual”. Het effect van deze implementatiestrategie zal worden geëvalueerd door een pre-en post-randomisatie dataverzameling. Hiernaast zal er een proces-analyse en een kosten-analyse plaatsvinden.

**Hoofdstuk 6** beschrijft de kwaliteit van twee selectiemethoden om paren te selecteren voor een vruchtbaarheidsbehandeling: de in Nieuw Zeeland gebruikte CPAC-score en het prognostische model van Hunault. In Nieuw-Zeeland is vergoeding voor een vruchtbaarheidsbehandeling alleen beschikbaar voor subfertiele vrouwen met een lage kans op natuurlijke conceptie, gebaseerd op klinische en sociale criteria die bekend staan als de “Clinical Priority Access Criteria” (CPAC-score). In deze studie werd deze CPAC score vergeleken met het gevalideerde prognostisch model van Hunault dat in de Nederlandse richtlijn Onverklaarde Subfertiliteit wordt geadviseerd om patiënten te selecteren voor een behandeling. Voor deze vergelijking hebben we een cohort van 663 subfertiele paren gebruikt uit Nieuw-Zeeland. Van deze 663 paren hadden 249 (38%) paren een onverklaarde subfertiliteit. Van 246 vrouwen waren follow-up gegevens beschikbaar, hiervan hadden 143 (58%) paren een levendgeborene of doorgaande zwangerschap tijdens de follow-up periode van 4-5 jaar; 65 (26%) na vruchtbaarheidsbehandelingen en 78 (32%) na natuurlijke conceptie. Er waren 100 paren (41%) die een Hunault score hadden van <30%, de behandelgrens volgens de Nederlandse richtlijn. Zesendertig paren (15%) hadden een CPAC-score van > 65, de behandelgrens in Nieuwe Zeeland. In totaal waren er 69 paren (28%) die een behandeling zouden krijgen volgens de Nederlandse richtlijn maar niet volgens richtlijn in Nieuw Zeeland. De kappacoëfficiënt, als een mate van overeenstemming tussen de twee scores en hun behandelgrens was 0.30, duidend op een matige overeenstemming. Het discriminerende vermogen van beide selectiemethoden was vergelijkbaar (AUC: 0.63), maar de Hunault score presteerde beter in de kalibratie.

**Hoofdstuk 7** beschrijft het studieprotocol van een individuele patiënt data (IPD) analyse van de relatie tussen het prognostische profiel van subfertiele paren en het effect hiervan op de behandeluitkomst. De meeste tot nu toe gepubliceerde studies die behandelstrategieën voor paren met een onverklaarde of mannelijke subfertiliteit hebben onderzocht, hebben prognose niet meegenomen in de evaluatie van het behandel-effect. Het zou kunnen dat

---

de individuele prognose van een paar het effect van de behandeling beïnvloedt. Met deze IPD-analyse kunnen we rekening houden met deze prognostische factoren en het effect hiervan op de behandeluitkomst evalueren. Data van gepubliceerde studies werden verzameld om deze IPD-analyse uit te voeren. De behandelingen die zijn geëvalueerd zijn ovariële stimulatie met getimede coïtus, Intra Cervicale Inseminatie (ICI) en IUI beide met en zonder ovariële stimulatie en IVF. Op basis van eerdere systematische reviews en een nieuw literatuuronderzoek werden studies geïnccludeerd. Auteurs werden uitgenodigd om hun oorspronkelijke geanonimiseerde data te delen. De gegevens werden beoordeeld op validiteit, kwaliteit en volledigheid. De prognose van het individuele paar werd berekend en het effect van prognose op de behandeluitkomst werd geanalyseerd met logistische regressie analyse.

**Hoofdstuk 8** rapporteert de resultaten van de in hoofdstuk 7 beschreven studie. Data van 8 gerandomiseerde studies met in totaal 2.550 paren werden verkregen. In drie studies bleken de meer ingrijpende behandelstrategieën minder effectief bij paren met een hoge kans op natuurlijke conceptie, maar dit verschil was niet significant (p-waarde voor interactie 0,71, 0,31 en 0,19). In één studie leidden alle strategieën met ovariële stimulatie (ICI en IUI) tot hogere zwangerschapcijfers dan bij de niet gestimuleerde strategieën, ongeacht prognose, maar ten koste van een hoog percentage meerlingzwangerschappen van van 23 en 30%. In twee studies leken de meer ingrijpende behandelstrategieën effectiever bij paren met een goede prognose, maar dit verschil was niet statistisch significant (p-waarde voor interactie 0,38 en 0,68). De enige studie waarin een afwachtend beleid werd vergeleken met IVF includeerde 38 paren hetgeen te weinig is voor een nauwkeurige schatting. Onze analyses excluseren grote differentiële effecten van de prognose op de effectiviteit van vruchtbaarheidsbehandelingen.