



Samenvatting, conclusies en implicaties

Samenvatting

Naar schatting 10 tot 15% van de paren met een kinderwens wordt geconfronteerd met subfertiliteit. Intrauteriene inseminatie (IUI) is de behandeling van eerste keus bij paren met een cervix factor, een mannelijke factor en bij paren waarbij geen duidelijke oorzaak voor de subfertiliteit gevonden wordt. Nadelen van IUI zijn de kosten en een verhoogd risico op meerlingen door ovariële hyperstimulatie. Daarom zou IUI alleen toegepast moeten worden bij paren waarbij het zwangerschapspercentage opweegt tegen deze nadelen.

Voordat dit proefschrift werd geschreven hebben vele studies de effectiviteit van IUI voor de verschillende indicaties en voor verschillende protocollen beschreven. Toch waren er nog steeds hiaten in de kennis over IUI. Zo was het bijvoorbeeld onbekend hoeveel IUI cycli er per jaar in Nederland werden verricht, en wat de effectiviteit van IUI was ten opzichte van een afwachtend beleid. Ook was over de voorkeuren van paren wat betreft behandelen met IUI of afwachten weinig bekend.

In de voortplantingsgeneeskunde zijn de laatste tien jaar prognostische modellen geïntroduceerd. Deze modellen maken het mogelijk om de kans op een spontane zwangerschap te berekenen, zodat paren die baat hebben bij een behandeling onderscheiden kunnen worden van paren die dat niet hebben. Er waren echter geen studies die bij de indicatiestelling voor IUI rekening hielden met de prognose op een spontane zwangerschap.

Het doel van dit proefschrift was om deze hiaten in onze kennis te verminderen. Wij hebben de resultaten van de IUI behandelingen in Nederland op een rij gezet en deze vergeleken met de resultaten uit de internationale literatuur. Daarnaast verrichtten wij gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van IUI (met of zonder ovariële hyperstimulatie) bij onverklaarde subfertiliteit en bij een cervix factor.

Wij hebben ook een prognostisch model ontwikkeld en gevalideerd dat de kans op een doorgaande zwangerschap na IUI kan voorspellen. Ten slotte hebben wij een systematisch literatuur onderzoek verricht waarin de huidige kennis over de effectiviteit van IUI in onverklaarde subfertiliteit, cervix factor en mannelijke subfertiliteit wordt samengevat.

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

Intrauteriene inseminatie in Nederland

Hoofdstuk 2 *beschrijft de effectiviteit van IUI in Nederland in vergelijking met de resultaten van IUI in de internationale literatuur.*

In een retrospectieve studie hebben wij de resultaten van IUI in Nederland vergeleken met de gegevens over IUI in de internationale literatuur. Hiervoor hebben wij de jaarverslagen van 2003 of rapportage van individuele gynaecologen gebruikt. Door deze getallen te extrapoleren kon op landelijk niveau het totale aantal IUI cycli en de daaraan gerelateerde uitkomsten, dat werd verricht in 2003 worden geschat. In 91 van de 101 ziekenhuizen in Nederland werd

IUI verricht. Van deze ziekenhuizen registreerden 58 (64%) ziekenhuizen de IUI resultaten. Zij verrichtten 19.846 IUI cycli. Het gemiddelde zwangerschapspercentage per cyclus was 9,0% en het gemiddelde doorgaande zwangerschapspercentage was 7,3%. In 9,5% van de doorgaande zwangerschappen ontstond een meerling zwangerschap. Extrapolatie van deze gegevens leert dat er jaarlijks ongeveer 28.500 IUI cycli worden verricht in Nederland, die tot ongeveer 2000 doorgaande zwangerschappen leiden. Het aantal meerlingen na IUI wordt geschat op 180 (9,0% per doorgaande zwangerschap). Volgens de landelijke Nederlandse IVF registratie werden er 9.761 IVF cycli gestart in 2003. Hieruit resulteerden 2.028 doorgaande zwangerschappen (20,8% per cyclus) en 439 tweeling zwangerschappen (21,6% per doorgaande zwangerschap).

Concluderend is het zwangerschapspercentage in Nederland per IUI cyclus (9,0%) vergelijkbaar met de resultaten uit de internationale literatuur (8,7%). De bijdrage van IUI aan het meerling percentage in Nederland is veel kleiner dan die van IVF.

Intrauteriene inseminatie bij paren met een onverklaarde subfertiliteit

In Hoofdstuk 3 presenteren wij de effectiviteit van IUI met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in vergelijking met een afwachtend beleid bij paren met een onverklaarde subfertiliteit en een matige kans op een spontane zwangerschap in de komende 12 maanden.

In 20 tot 30% van de paren die in verband met hun subfertiliteit de gynaecoloog bezoeken wordt tijdens het oriënterend fertiliteits onderzoek geen oorzaak gevonden. In deze paren is IUI met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie de gebruikelijke eerstelijns behandeling. Omdat deze behandeling ook nadelen heeft, vooral het verhoogde risico op meerling zwangerschappen, moet eerst de kans op een spontane doorgaande zwangerschap worden bepaald om zo de paren te identificeren die waarschijnlijk baat hebben bij de behandeling. Het doel van dit onderzoek was de effectiviteit van IUI met ovariële hyperstimulatie te beoordelen in vergelijking met een afwachtend beleid bij paren met een onverklaarde subfertiliteit en een matige kans op een spontane doorgaande zwangerschap. Een matige kans werd gedefinieerd als de kans op een spontane doorgaande zwangerschap binnen 12 maanden tussen de 30% en 40%. Wij randomiseerden 253 paren voor IUI met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie voor 6 maanden of voor een afwachtend beleid voor 6 maanden. De primaire uitkomstmaat was een doorgaande zwangerschap binnen 6 maanden. De analyse werd verricht volgens het intension to treat principe. Van de 253 deelnemende paren, kregen 127 paren IUI met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie toegewezen en 126 paren een afwachtend beleid. 42 (33%) vrouwen werden zwanger in de interventie groep, waarvan 29 doorgaande zwangerschappen (23%). 42 vrouwen (33%) werden zwanger in de groep waarin werd afgewacht en hiervan waren 34 zwangerschappen doorgaand (27%) (relatieve risico 0,85, 95% BI 0,63 tot 1,1). Er ontstond een tweeling in iedere groep en een vrouw in de interventie groep werd zwanger van een drieling.

Concluderend, bij paren met onverklaarde subfertiliteit en een matige spontane zwangerschapskans kan een groot effect van IUI met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie uitgesloten worden. Om deze reden is het gerechtvaardigd om in deze paren gedurende 6 maanden af te wachten.

Intrauteriene inseminatie bij subfertiele paren met een cervix factor

In Hoofdstuk 4 beschrijven wij een gerandomiseerde studie die de effectiviteit van IUI vergelijkt met een afwachtend beleid in paren met een geïsoleerde cervix factor.

Bij 5% van de subfertiele paren wordt tijdens het oriënterend fertiliteits onderzoek een cervix factor gevonden. Gegevens over de effectiviteit van IUI bij paren met een cervix factor zijn schaars en spreken elkaar tegen. Vier gerandomiseerde studies rapporteerden over de effectiviteit van IUI bij paren met een cervix factor in vergelijking met een afwachtend beleid. Twee van deze studies vonden een duidelijk voordeel van IUI; de andere twee vonden dit positieve effect van IUI echter niet. De verklaring voor deze verschillen zou kunnen liggen in de kleine studie groepen. Door de uitkomsten van de studies samen te nemen zou een betere inschatting van het effect verkregen kunnen worden, maar dit is niet mogelijk door de wisselende kwaliteit van de studies en de heterogeniteit in de karakteristieken van de paren en de behandelingen.

Om deze redenen hebben wij de effectiviteit van IUI bij paren met een geïsoleerde cervix factor vergeleken met een afwachtend beleid. Subfertiele paren met een geïsoleerde cervix factor, gediagnostiseerd met een goed getimed, niet progressief motiele postcoïtum test (PCT) met normale semen parameters en geen andere fertiliteits belemmerende factoren werden willekeurig verdeeld over 6 maanden IUI of 6 maanden afwachten.

In de eerste drie cycli werd IUI verricht zonder ovariële hyperstimulatie. Wanneer er gedurende deze cycli geen zwangerschap optrad, werden de daarop volgende IUI cycli verricht met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie. De primaire uitkomstmaat was een doorgaande zwangerschap binnen 6 maanden. De analyse was volgens het intension to treat principe.

Van de 101 deelnemende paren kregen 52 paren IUI toegewezen en 49 paren een afwachtend beleid. In beide groepen voldeed een paar niet aan de inclusie criteria en zij werden om die reden niet meegenomen in de analyse. In de interventie groep werden 26 (51%) vrouwen zwanger, waarvan 22 een doorgaande zwangerschap hadden (43%). In de groep waarin werd afgewacht werden 16 vrouwen (33%) zwanger, waarvan 13 een doorgaande zwangerschap hadden (27%) (relatieve risico 1,6, 95% BI 0,91 tot 2,8). Er ontstond één meerling zwangerschap in de IUI groep. Dit onderzoek geeft aanwijzingen voor een gunstig effect van IUI in paren met een geïsoleerde cervix factor.

Hoofdstuk 5 behandelt de resultaten van een historische cohort studie die zich richt op de toegevoegde waarde van gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in IUI bij subfertiele paren met een cervix factor.

Intrauteriene inseminatie kan worden verricht met of zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie. Gerandomiseerde of niet-gerandomiseerde studies waarin de toegevoegde waarde van gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in IUI bij subfertiele paren met een cervix factor werd onderzocht ontbraken.

Het doel van de studie die in hoofdstuk 5 wordt beschreven was dan ook om vast te stellen of gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in IUI een toegevoegde waarde heeft bij subfertiele paren met een cervix factor. Wij verrichtten een historische cohort studie onder subfertiele paren met een cervix factor die werden behandeld met IUI. Een cervix factor werd gediagnostiseerd met een goed getimede, niet progressief motiele PCT en normale semen parameters. Doorgaande zwangerschapspercentages per cyclus werden vergeleken tussen de groep behandeld met IUI met en zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in een gestratificeerde univariabele analyse.

181 paren werden geïncludeerd, die 330 IUI cycli zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie ondergingen en 417 IUI cycli met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie. In de IUI cycli zonder en met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie waren de doorgaande zwangerschapspercentages 9,7% en 12,7%, respectievelijk (OR 1,4, 95% BI 0,85 tot 2,2). De zwangerschapspercentages in de IUI cycli 1, 2, 3 en 4 zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie waren 14%, 11%, 6% en 15%, respectievelijk. In de IUI cycli met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie waren deze 17%, 15%, 14% en 16%.

Hoewel deze gegevens aantonen dat gecontroleerde ovariële hyperstimulatie de zwangerschapspercentages verbeteren ten opzichte van IUI zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie, leidt IUI zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie tot acceptabele zwangerschapspercentages in subfertiele paren met een cervix factor.

Daarom concluderen wij dat IUI zonder ovariële hyperstimulatie serieus overwogen dient te worden bij subfertiele paren met een cervix factor, omdat deze behandeling geen verhoogd risico geeft op een meerling zwangerschap.

Hoofdstuk 6 geeft de resultaten van een gerandomiseerde studie naar de toegevoegde waarde van gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in IUI bij subfertiele paren met een *abnormale postcoïtum test*.

Intrauteriene inseminatie kan worden verricht met of zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie. Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie geeft een risico op meerlingen. Het is belastend voor het paar en is duur door het gebruik van gonadotrofines en de noodzaak tot het monitoren van de folliculaire ontwikkeling en groei. Deze nadelen zijn alleen gerechtvaardigd als de toevoeging van gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in een IUI cyclus een substantiële verbetering zou geven van het percentage doorgaande zwangerschappen.

Voordat dit proefschrift werd geschreven waren er geen gerandomiseerde studies naar de toegevoegde waarde van gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in IUI bij subfertiele paren met een cervix factor of een mannelijke factor en een slechte prognose. Een slechte prognose

werd gedefinieerd als een kans lager dan 30 % op een spontane doorgaande zwangerschap binnen 12 maanden.

Daarom onderzochten wij of gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in IUI van toegevoegde waarde is bij paren met een abnormale PCT door een cervix factor of een mannelijke factor en een slechte kans op een doorgaande zwangerschap door bijkomende factoren die de fertiliteit verminderen.

Deze paren werden na loting behandeld met 3 IUI cycli met ovariële hyperstimulatie of 3 IUI cycli zonder ovariële hyperstimulatie. De primaire uitkomstmaat was een doorgaande zwangerschap binnen 3 IUI cycli. De analyse was volgens het intension to treat principe.

Wij randomiseerden 132 paren voor IUI met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie en 133 paren voor IUI zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie. Wij zagen 33 zwangerschappen (25%) in de groep die behandeld werd met IUI en gecontroleerde ovariële hyperstimulatie en 28 zwangerschappen (21%) in de groep die behandeld werd met IUI zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie. Hiervan waren respectievelijk, 28 (21%) versus 23 (17%) zwangerschappen doorgaand (relatieve risico 1,2 (95% BI 0,75 tot 2,0)). Twee meerlingen zwangerschappen kwamen voor in de IUI groep met ovariële hyperstimulatie en een in de IUI groep zonder ovariële hyperstimulatie.

Uit deze gegevens concluderen wij dat IUI met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie bij paren met een abnormale PCT en een slechte prognose leidt tot vergelijkbare zwangerschapspercentages als IUI zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie. Daarom adviseren wij IUI zonder ovariële hyperstimulatie bij deze paren te verrichten.

Prognose na intrauteriene inseminatie

Hoofdstuk 7 presenteert een prognostisch model voor de voorspelling van een doorgaande zwangerschap na intrauteriene inseminatie.

Hoewel IUI een zeer vaak gebruikte behandeling is, kon voor dit proefschrift een betrouwbare voorspelling van het krijgen van een doorgaande zwangerschap na deze behandeling voor een individueel paar niet worden gegeven. Verschillende studies hebben in univariabele analyses aangetoond dat de uitkomst van IUI afhankelijk is van verschillende variabelen. Slechts een paar studies hebben de prognostische waarden van deze variabelen beoordeeld met een multivariabele benadering en die variabelen gebruikt in een model. Sommige variabelen die in deze studies beschreven worden, dragen niet bij aan de beslissing een paar wel of geen IUI aan te bieden zoals: het aantal pre-ovulatoire follikels en de semenconcentratie ten tijde van de inseminatie. Deze variabelen zijn namelijk nog niet bekend voor de start van de IUI cyclus.

Bovendien hebben de beschreven modellen een gebrek aan statistische power aangezien ze gebaseerd zijn op kleine aantallen patiënten.

Het doel van het onderzoek dat gepresenteerd wordt in hoofdstuk 7 was het ontwikkelen van een model dat de kans op een doorgaande zwangerschap na IUI voorspelt afhankelijk van de cyclus.

In deze retrospectieve cohort studie werden de gegevens van vier fertiliteitscentra in Nederland gebruikt. Paren die waren behandeld met IUI en waarvan de vrouw een regelmatige cyclus had werden geselecteerd. De IUI cycli met en zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie werden geanalyseerd voor doorgaande zwangerschappen. In totaal werden 3.371 paren geïncludeerd, die samen 14.968 IUI cycli ondergingen. Er waren 1.229 (8,2%) zwangerschappen, waarvan 1.000 (6,7%) doorgaand waren. Logistische regressie analyse toonde aan dat het ouder worden van de vrouw, het langer duren van de subfertiliteit, de aanwezigheid van een mannelijke factor, eenzijdige tuba pathologie, endometriose of uterus anomalieën en het oplopen van het cyclusnummer ongunstige voorspellers zijn voor een doorgaande zwangerschap. Een cervix factor en het gebruik van ovariële hyperstimulatie zijn gunstige voorspellers. De oppervlakte onder de 'receiver-operating characteristic curve' was 0,59. Bij een verdeling van de paren op basis van hun prognose in vier groepen bleek het verschil tussen de voorspelde- en geobserveerde kans, calibratie, minder dan 0,5% in elk van de vier groepen.

Hoewel het model een relatief laag onderscheidend vermogen heeft toont de calibratie aan dat de geselecteerde prognostische factoren onderscheid kunnen maken tussen paren met een slechte prognose en paren met een goede prognose. Na externe validatie kan dit model gebruikt worden voor de counseling van patiënten .

In Hoofdstuk 8 wordt het prognostisch model voor de voorspelling van een doorgaande zwangerschap na intrauteriene inseminatie, dat in hoofdstuk 7 is ontwikkeld, gevalideerd in een externe populatie.

Een prognostisch model werkt over het algemeen het best in de populatie waarin het is ontworpen. Daarom is externe validatie van een model een cruciale stap voordat het gebruikt kan worden in de dagelijkse praktijk.

Het doel van het onderzoek dat in hoofdstuk 8 gepresenteerd wordt, was het valideren van het IUI prognose model uit hoofdstuk 7 op een prospectief verzamelde, externe populatie.

De gegevens werden verzameld in zeven fertiliteitsklinieken in Nederland. Paren die waren behandeld met IUI en waarvan de vrouw een regelmatige cyclus had werden geselecteerd. De IUI cycli met en zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie werden geanalyseerd voor doorgaande zwangerschappen. De prestatie van het prognose model werd vastgesteld door de calibratie en het onderscheidend vermogen. De calibratie werd bekeken door het voorspelde percentage doorgaande zwangerschappen te vergelijken met het waargenomen percentage doorgaande zwangerschappen. Het onderscheidend vermogen werd bekeken met een 'receiver operating characteristic (ROC)' analyse. Voor het dagelijkse gebruik werd een score kaart ontwikkeld voor het schatten van de kans op een doorgaande zwangerschap per behandelings cyclus.

1.079 subfertiele paren die samen 4.244 IUI cycli ondergingen, werden geïncludeerd.

Er waren 278 doorgaande zwangerschappen, dit geeft een percentage doorgaande zwangerschappen van 6,6% per cyclus. Externe validatie van het model toonde een goede calibratie. De geschatte kans werd altijd binnen 1,5% van het gemiddelde van de geobserveerde kans geschat. De oppervlakte onder de ROC-curve was 0,56 (95% BI 0,53 tot 0,59).

Hieruit concluderen wij dat het prognose model in staat is paren met een goede kans op een zwangerschap na IUI te onderscheiden van paren met een slechte kans op een zwangerschap na IUI. Wij denken dat dit model na deze externe validatie gebruikt kan worden in de dagelijkse praktijk.

De voorkeur van patiënten bij intrauteriene inseminatie

Hoofdstuk 9 richt zich op de voorkeur van patiënten in de keuze tussen intrauteriene inseminatie en een afwachtend beleid.

Het meewegen van de voorkeuren van patiënten in het nemen van medische beslissingen wordt tegenwoordig algemeen aanvaard. Verschillende studies hebben aangetoond dat de ideeën van patiënten over de voordelen en lasten van een behandeling verschillen van die van de medisch specialisten. Om deze reden moeten medici expliciet en actief de ideeën van de patiënten in beeld proberen te brengen.

Het doel van deze studie was het in beeld brengen van de voorkeuren van patiënten in de keuze voor IUI versus een afwachtend beleid. Tevens werd gekeken hoe patiënten de risico's van IUI beoordelen.

Aan veertig subfertiele paren werden scenario's voorgelegd waarin de kans op een spontane zwangerschap werd gevarieerd tegen een vaststaande zwangerschaps kans na IUI met of zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie van 8% en 12% per cyclus respectievelijk. De kans op een spontane zwangerschap binnen 12 maanden werd in eerste instantie gezet op 100% en vervolgens verlaagd totdat de paren van voorkeur veranderden.

Wij onderzochten ook hoe groot de invloed was van het risico op het ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS) en op een meerling zwangerschap op hun voorkeur.

Alle paren kozen voor een afwachtend beleid wanneer zij de garantie kregen op een zwangerschap binnen een jaar. De meeste paren veranderden hun voorkeur naar IUI zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie bij een kans op een spontane zwangerschap van 60% en naar IUI met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie bij een kans tussen de 40% en 60% op een spontane zwangerschap.

Het overgrote deel van de paren kozen voor een afwachtend beleid bij een risico op OHSS van 10%. Bij een risico van 100% op een meerling zwangerschap kozen 77% van de paren nog steeds voor IUI.

Concluderend, gaven de meeste paren de voorkeur aan IUI met en zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie wanneer de spontane zwangerschapskans in de volgende 12 maanden onder de 40% and 50% respectievelijk kwam.

Het risico op een meerling zwangerschap beïnvloedde de keuze voor IUI niet, hoewel IUI wel werd afgewezen wanneer het risico op OHSS hoger werd dan 10%.

Huidige stand van zaken bij intrauteriene inseminatie

Hoofdstuk 10 bevat een systematisch review over de effectiviteit van intrauteriene inseminatie bij paren met een onverklaarde subfertiliteit, paren met een cervix factor en paren met mannelijke subfertiliteit.

IUI is de eerste keus behandeling in paren met een onverklaarde subfertiliteit, cervix factor en mannelijke subfertiliteit. Om de effectiviteit van IUI in deze indicaties te evalueren hebben wij een systematisch review verricht. Wij zochten in Cochrane reviews en in de overige literatuur. Uitkomstmaten waren levend geboren, doorgaande zwangerschappen, klinische zwangerschappen en meerlingen.

Wij konden 14 studies includeren over IUI in onverklaarde subfertiliteit, twee studies over IUI in een cervix factor en negen studies over IUI in mannelijke subfertiliteit. In paren met een onverklaarde subfertiliteit was IUI zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH) geassocieerd met hogere doorgaande zwangerschapspercentages dan een afwachtend beleid (relatieve risico (RR) 1,3, (95% BI 0,84 tot 1,9)). IUI met COH was effectiever dan IUI zonder COH (RR 1,8, (95% BI 1,2 tot 2,7)). Echter, in paren met een relatieve goede kans op een spontane zwangerschap bleek IUI met COH niet beter dan een afwachtend beleid. In paren met een cervix factor was IUI zonder COH geassocieerd met hogere zwangerschapspercentages in vergelijking met een afwachtend beleid (RR 1,6, (95% BI 0,87 tot 3,1)), en toevoeging van COH aan IUI gaf geen verhoging van het zwangerschapspercentage (RR 1,0, (95% BI 0,59 tot 1,8)). In paren met een mannelijke subfertiliteit was IUI effectiever dan een afwachtend beleid, maar door de beperkte aantallen van de geïncludeerde studies kunnen definitieve conclusies niet worden getrokken. Ook in deze paren heeft de toevoeging van COH geen extra voordeel in IUI (RR 0,92, (95% BI 0,46 tot 1,8)). Studies die IUI met IVF vergelijking zijn zeldzaam waardoor er geen uitspraak kan worden gedaan over de effectiviteit van IVF als eerste keus behandeling.

Ondanks het feit dat IUI een van de meest frequent uitgevoerde behandeling is in de voortplantingsgeneeskunde, laat dit review zien dat het aantal studies naar de effectiviteit van IUI beperkt is en dat de aanwezige studies kleine studiegroepen hebben. Dit resulteert in onnauwkeurige inschattingen van het effect, zoals te zien is aan de niet significante effecten en de brede betrouwbaarheidsintervallen. Tevens hielden vele studies zich niet aan de huidige kwaliteits standaarden voor ontwerp, uitvoering en rapportage van klinische studies.

Daarom is er een dringende behoefte aan nieuwe gerandomiseerde studies waarin IUI wordt vergeleken met een afwachtend beleid of IVF.

Klinische implicaties

Dit proefschrift toont aan dat bij paren waarvan de vrouw een regelmatige cyclus heeft het berekenen van de kans op een spontane doorgaande zwangerschap een logisch sluitstuk is van het oriënterend fertiliteits onderzoek.

Paren met een onverklaarde subfertiliteit en een kans tussen 30% en 40% op een spontane doorgaande zwangerschap in de komende 12 maanden moet een afwachtend beleid geadviseerd worden. Wanneer er sprake is van een slechte prognose (spontane kans < 30%) dient het paar behandeld te worden. Momenteel is het niet duidelijk of IUI met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie de behandeling van eerste keus moet zijn of dat deze paren een andere vorm van geassisteerde voortplanting aangeboden zou moeten worden.

Naar onze mening verdient de PCT een plaats in het oriënterend fertiliteits onderzoek. Deze test kan paren met een geïsoleerde cervix factor identificeren. Bij deze paren kan dan gestart worden met IUI zonder ovariële hyperstimulatie, omdat dit de kansen vergroot ten opzichten van een afwachtend beleid. Omdat in deze paren IUI met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie geen verbetering van de resultaten geeft, maar wel een verhoogd risico op meerlingen heeft, dient de ovariële hyperstimulatie zeker in de eerste drie cycli achterwege te worden gelaten.

Gedurende dit promotieonderzoek werd de prognostische aanpak al opgenomen in de vernieuwde versie van de Nederlandse richtlijn: oriënterend fertiliteits onderzoek (Richtlijn 1, 2004). Om de implementatie van prognostische modellen te faciliteren hebben wij een registratie programma ontwikkeld, dat algoritmes bevat die de zwangerschapskansen berekenen. Dit registratie programma (OFO-base) wordt inmiddels in 25 fertiliteits centra in Nederland gebruikt.

Implicaties voor toekomstig onderzoek

Er zijn meer studies nodig naar de effectiviteit van IUI in paren met een onverklaarde subfertiliteit en een slechte prognose. Gerandomiseerde studies die IUI met en zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie vergelijken met een afwachtend beleid zouden deze informatie kunnen verschaffen. Mogelijk is het beter om in deze paren direct te starten met mildere vormen van IVF, zoals IVF met het terugplaatsen van één embryo of IVF in de gemanipuleerde natuurlijke cyclus. Deze vraagstellingen worden onderzocht in de SETI studie en in de INES-studie.

Bij subfertiele paren met een cervix factor en een slechte prognose zou een studie moeten worden uitgevoerd die IUI met en zonder gecontroleerde ovariële hyperstimulatie vergelijkt met een afwachtend beleid of IVF. Bij paren met een mannelijke subfertiliteit zijn gegevens over de beste behandeling bijzonder schaars en ligt nog een hele lijn van onderzoek open.