

Het invriezen van eicellen voor niet-medische indicatie: een kosten-effectiviteitsstudie

L.L. van Loendersloot, L.M. Moolenaar, B.W.J. Mol, S. Repping,
F. van der Veen en M. Goddijn

Inleiding

In de afgelopen decennia is de gemiddelde leeftijd waarop vrouwen hun eerste kind krijgen sterk toegenomen.¹ In Nederland is deze gestegen van 24,5 in de jaren zeventig van de vorige eeuw naar 29,4 begin 21e eeuw.¹ Omdat het aantal eicellen vanaf de geboorte van de vrouw tot de menopauze exponentieel afneemt en de eicelkwaliteit vanaf 35 jaar afneemt,² leidt dit uitstelgedrag tot een toename van ongewenste kinderloosheid.^{3,4}

Vanwege deze toename van leeftijdsafhankelijke onvruchtbaarheid zoeken steeds meer vrouwen hun toevlucht tot kunstmatige voortplantingstechnieken.⁵ Helaas zijn kunstmatige voortplantingstechnieken geen wondermiddelen en kunnen deze niet compenseren voor de leeftijdsgerelateerde afname van de vruchtbaarheid.⁶

Sinds kort is het echter mogelijk succesvol eicellen in te vriezen.⁷⁻¹¹ Recent zijn de eerste Nederlandse resultaten van het invriezen van eicellen gepubliceerd.¹² Wereldwijd is het invriezen van eicellen bij vrouwen die chemotherapie ondergaan in verband met kanker al langer geaccepteerd.^{13,14} Het invriezen van eicellen zou ook gebruikt kunnen worden om de vruchtbare jaren van de vrouw met enkele jaren te verlengen.^{15,16}

Er is veel kritiek over het invriezen van eicellen ter preservatie van de vruchtbaarheid. Dit resulteerde in de zomer van 2009 tot een uitgebreide discussie in de media.¹⁷⁻¹⁹ Recent hebben de NVOG en de KLEM, de beroepsvereniging van gynaecologen en embryologen, een gemeenschappelijk standpunt geformuleerd waarin staat dat het mogelijk moet zijn voor vrouwen om eicellen in te vriezen op niet-medische indicatie.²⁰

Om het debat rond het invriezen van eicellen op leeftijdsindicatie te bevorderen, hebben wij een kosten-effectiviteitsanalyse uitgevoerd om te beoordelen of

het invriezen van eicellen op 35 jaar en terugplaatsen van embryo's op 40-jarige leeftijd, kosteneffectiever is ten opzichte van uitgestelde spontane conceptie of ivf met verse eicellen op 40-jarige leeftijd.

Methode

Model

Wij gebruikten een markovbeslismodel om de kosten en de effectiviteit te berekenen van drie strategieën voor 35-jarige vrouwen die om verscheidene redenen hun kinderwens moeten uitstellen tot 40 jaar. We evalueerden drie strategieën:

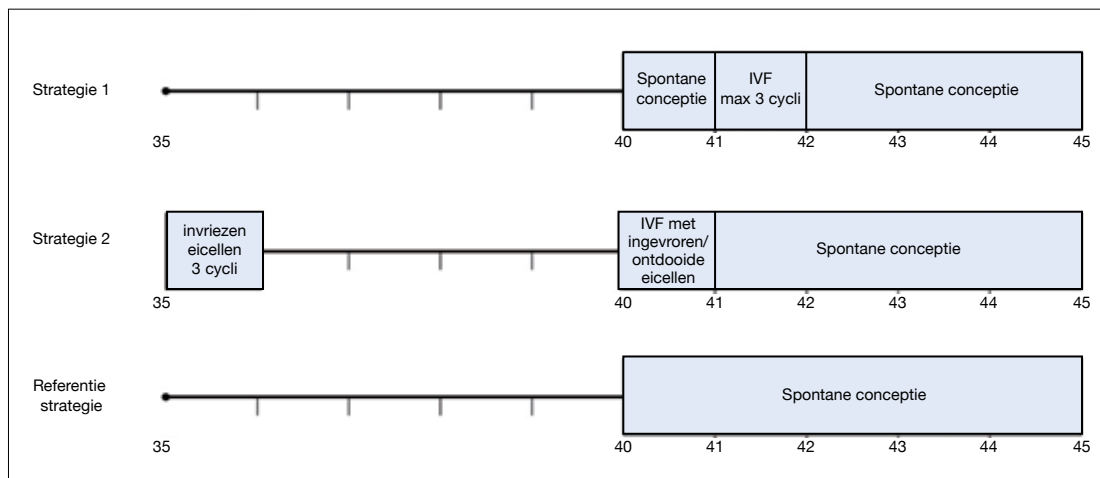
- Strategie 1: de huidige klinische situatie; vrouwen die hun actieve kinderwens uitstellen tot 40 jaar, indien niet zwanger na een jaar, starten met een ivf-behandeling. Indien niet zwanger na maximaal drie ivf-behandelingen, proberen zij nog drie jaar spontaan zwanger te worden.
- Strategie 2: op 35-jarige leeftijd ondergaan de vrouwen drie gestimuleerde cycli voor het verkrijgen en invriezen van eicellen. Op 40-jarige leeftijd worden embryo's van de ingevroren eicellen gebruikt voor ivf. Indien niet zwanger, proberen ze vier jaar lang spontaan zwanger te worden.
- Strategie 3: de referentiestrategie; vrouwen die hun kinderwens uitstellen en op 40-jarige leeftijd spontaan zwanger proberen te worden, zonder aanvullende behandeling (figuur 1).

Elke strategie werd in de simulatie doorlopen door 100.000 hypothetische vrouwen. De effectiviteit van alle strategieën werd uitgedrukt in cumulatief aantal doorgaande zwangerschappen na tien jaar.

Gebruikte gegevens

Aannames

De spontane klinische zwangerschapkans voor 40-45-jarige vrouwen ligt rond de 31-32% per jaar. De spontane zwangerschapskansen zijn berekend



Figuur 1. Behandelstrategieën.

met behulp van het hunaultpredictiemodel.²¹ Het hunaultmodel berekent de zwangerschapskans na één jaar spontane conceptie.²¹ De kans op een miskraam op 40-jarige leeftijd is 42%; dit loopt op tot 75% op 44-jarige leeftijd.²²

We hebben aangenomen dat de cumulatieve zwangerschapskans na één jaar ivf met ingevroren/ontdooide eicellen hetzelfde is als de cumulatieve zwangerschapskans na drie cycli ivf op 35-jarige leeftijd. Het verlies in kwantiteit van de eicellen na invriezen/ontdooien^{23,24} wordt gecompenseerd door de hogere kans op zwangerschap van ivf bij vruchtbare vrouwen. De klinische zwangerschapskans na drie cycli ivf op 35-jarige leeftijd is 91%. De kans op een miskraam na ivf op 35 jaar is 20%.²⁵ Alle zwangerschapskansen via ivf zijn gebaseerd op de HFEA-data.⁷ De klinische zwangerschapskans op 41 jaar na drie cycli ivf is 60%. De kans op een miskraam na ivf op 41-jarige leeftijd is 37%.²⁵

Kosten

Alle medische kosten voor ovariële hyperstimulatie, eicelpunctie, laboratoriumkosten, embryotransferkosten, kosten voor het vriezen en opslaan van eicellen en miskraamkosten werden gebruikt in het model. De ivf-kosten per cyclus zijn € 3.042.²⁶ Kosten voor het opslaan van eicellen zijn € 40 en de kosten van de embryoterugplaatsing van ingevroren/ontdooide eicellen zijn € 400. Deze kosten zijn gebaseerd op lokale institutionele kosten. De kosten voor een miskraam zijn € 740.²⁷ Alle kosten werden, indien nodig, geconverteerd naar euro's en indexjaar 2008.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De uitkomstmaten van de economische analyse waren de kosten en de effectiviteit per strategie. De effectiviteit werd gedefinieerd als de cumulatieve zwangerschapskans na tien jaar. Op basis van alle kosten en de effectiviteit per strategie werden incrementele kosteneffectiviteitsratio's (IKER) berekend.

Deze werden berekend door het verschil in kosten tussen een strategie en de referentiestrategie te delen door het verschil in effectiviteit tussen een strategie en de referentiestrategie. De IKER geeft dus de additionele kosten weer per extra zwangerschap. Hoe lager de IKER, hoe kosteneffectiever de strategie is in vergelijking met de referentiestrategie.

Sensitiviteitsanalyse

We hebben bekeken in welke mate de kosteneffectiviteit verandert als niet alle vrouwen terugkomen om hun ingevroren/ontdooide eicellen te gebruiken. Tevens is gekeken naar het effect van lagere zwangerschapskansen bij ivf met ingevroren/ontdooide eicellen op de kosteneffectiviteit.

Om de robuustheid van het model na te gaan hebben wij probabilistische sensitiviteitsanalyses (Monte-Carlosimulaties) verricht. Probabilistische sensitiviteitsanalyse geeft de implicaties weer van het tegelijkertijd combineren van de onzekerheden op alle relevante variabelen van het model.

Alle analyses werden uitgevoerd met computersoftware: TreeAge Pro 2009 (Tree Age Inc, Williamstown, MA, VS).

Resultaten

Effectiviteit en kosten

De cumulatieve zwangerschapskans na tien jaar voor de referentiestrategie - vrouwen van 40 jaar die spontaan zwanger proberen te worden - was 51,2% en de kosten voor deze strategie waren € 468 (tabel 1).

De cumulatieve zwangerschapskans - voor vrouwen van 40 jaar die ivf krijgen na een jaar spontane conceptie (strategie 1) - was 63,5% en de kosten voor deze strategie waren € 6.283 (tabel 1).

De cumulatieve zwangerschapskans voor strategie 2 - het invriezen van eicellen op 35 jaar en deze gebruiken voor ivf op 40 jaar - was 84,2% en de kosten voor deze strategie waren € 10.250 (tabel 1).

	Cumulatieve zwangerschapskans	Kosten per strategie	IKER
<i>Strategie 1</i>			
40-jarige vrouwen, na 1 jaar subfertiliteit start ivf	63,5%	€ 6.283	€ 47.391
<i>Strategie 2</i>			
Eicellen ontdooien op 35 jaar, ivf met ingevroren/ontdooide eicellen op 40 jaar	84,2%	€ 10.250	€ 29.690
<i>Referentiestrategie</i>			
Spontane conceptie	51,2%	€ 468	

Tabel 1. Cumulatieve zwangerschapskans, kosten, incrementele kosteneffectiviteitsratio.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) voor strategie 1, ivf op 41-jarige leeftijd, was € 47.391 per extra doorgaande zwangerschap in vergelijking met de referentiestrategie (tabel 1). Voor strategie 2, eicellen invriezen op 35-jarige leeftijd, was de IKER € 29.690 per extra doorgaande zwangerschap (tabel 1). Op grond hiervan blijkt dat strategie 2, eicellen invriezen op 35 jaar, kosteneffectiever is dan ivf op 41-jarige leeftijd.

Sensitiviteitsanalyse

Indien minimaal 62% van de vrouwen terugkomt voor ivf met hun ingevroren/ontdooide eicellen, dan blijft strategie 2 kosteneffectiever. Indien de cumulatieve zwangerschapskans na ivf met ingevroren/ontdooide eicellen minder dan 52,7% wordt, dan wordt strategie 1, verse ivf op 41-jarige leeftijd, kosteneffectiever.

De probabilistische sensitiviteitsanalyses toonden dat strategie 2, eicellen invriezen op 35-jarige leeftijd, de voorkeurstrategie blijft.

Discussie

In dit onderzoek hebben wij de kosten en de effecten van het invriezen van eicellen vergeleken met spontane conceptie en ivf op latere leeftijd. Ons onderzoek laat zien dat het invriezen van eicellen op 35-jarige leeftijd kosteneffectief is mits meer dan 62% van alle vrouwen terugkomt voor het gebruiken van hun ingevroren eicellen en de zwangerschapskans na ivf met ingevroren/ontdooide eicellen hoger is dan 52,7%.

Onze studie heeft enkele beperkingen. Hoewel alle parameters voor ons model gebaseerd zijn op empirische data en werkelijke medische kosten, zijn de literatuurgegevens over de spontane zwangerschapskans op 40-jarige leeftijd en ouder beperkt. Juist voor ons model zijn die essentieel. Grote epidemiologische studies geven slechts data tot 41 jaar.^{6,28,29} Vandaar dat wij een gevalideerd predictiemodel gebruiken om de spontane zwangerschapskans te berekenen.²¹ Deze berekende spontane zwangerschapskans geeft mogelijk niet de 'werkelijke' spontane zwangerschapskans, maar een sensitiviteitsanalyse toonde dat zelfs met een hogere dan wel

lagere spontane kans het model stabiel blijft en de uitkomst nauwelijks wordt beïnvloed.

Een sterk punt van dit onderzoek is dat ons model zo goed mogelijk de werkelijke praktijk simuleert, doordat alle klinische relevante gebeurtenissen en gebruik van medische zorg in het model opgenomen zijn. Tevens zijn de kosten in ons model gebaseerd op een recente publicatie over kosten van ivf.²⁵ Dit alles leidt tot een optimale benadering van een echte klinische praktijk.

Onze gegevens tonen aan dat het invriezen van eicellen op jongere leeftijd leidt tot hogere zwangerschapskans in vergelijking met spontane of ivf-zwangerschapskans op latere leeftijd, maar dat de behandeling ook kostbaarder is. Of we nu bij alle vrouwen eicellen moeten gaan invriezen hangt, naast de ethische aspecten, ook af van wat men bereid is te betalen voor een kind.

Literatuur

1. United nations Economic Commission for Europe (UNECE). Beschikbaar via: <http://www.unece.org/stats/trends2005/family.htm>. 2005
2. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H et al. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update* 2005;11:261-276.
3. Steenhof L, Jong AH de. Afstel door uitstel: (kinder)loos alarm? *Maandstatistiek van de bevolking (CBS)*, januari 2000.
4. Velde ER te, Merkus JM, Leeuwen FE van, Verloove-Vanhorick SP, Braat DD. Verstandige gezinsplanning: valkuilen en dilemma's. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2592-5.
5. Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA). A long term analysis of the HFEA Register data 1991-2006. Beschikbaar via: http://www.hfea.gov.uk/docs/Latest_long_term_data_analysis_report_91-06.pdf
6. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod* 2004;19:1548-53.
7. Yoon TK, Kim TJ, Park SE, Hong SW, Ko JJ, Chung HM, et al. Live births after vitrification of oocytes in a stimulated in vitro fertilization-embryo

- transfer program. *Fertil Steril* 2003;79:1323-6.
8. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2005;11:300-8.
 9. Antinori M, Licata E, Dani G, Cerusico F, Versaci C, Antinori S. Cryotop vitrification of human oocytes results in high survival rate and healthy deliveries. *Reprod Biomed Online* 2007;14:72-9.
 10. Chian RC, Huang JY, Gilbert L, Son WY, Holzer H, Cui SJ, et al. Obstetric outcomes following vitrification of in vitro and in vivo matured oocytes. *Fertil Steril* 2009;91:2391-8.
 11. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009;18:769-76.
 12. Melker A de, Verhoeve HR, Goddijn M, Veen F van der, Repping S. Voortplanting met behulp van gevitrificeerde oocytten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1715.
 13. ESHRE Task Force on Ethics and Law. Taskforce 7: Ethical considerations for the cryopreservation of gametes and reproductive tissues for self use. *Hum Reprod* 2004;19:460-2.
 14. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology (SART), Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Essential elements of informed consent for elective oocyte cryopreservation: a Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 2008;90(Suppl 5):S134-S135.
 15. Dondorp WJ, Wert GM de. Fertility preservation for healthy women: ethical aspects. *Hum Reprod* 2009;24:1779-85.
 16. Homburg R, Veen F van der, Silber SJ. Oocyte vitrification--women's emancipation set in stone. *Fertil Steril* 2009;91(4 Suppl):1319-20.
 17. Felle kritiek op invriezen van eicellen. *Nederlands Dagblad* 15-07-2009.
 18. Invriezen eicel roept weerstand op. *Trouw* 16-07-2009.
 19. Erp B van. Dilemma's rond het invriezen van eicellen. *Vrij Nederland* 14-07-2009.
 20. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG). Vitricatie van eicellen: Addendum bij standpunt NVOG KLEM Standpunt Vitricatie van humane eicellen en embryo's, juni 2010. Beschikbaar via: http://www.nvog.nl/Sites/Files/0000001099_NVOG%20KLEM%20Standpunt%20Vitricatie%20van%20eicellen.pdf.
 21. Hunault CC, Habbema JD, Eijkemans MJ, Collins JA, Evers JL, Velde ER te. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod* 2004;19:2019-26.
 22. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708-12.
 23. Cobo A, Domingo J, Perez S, Crespo J, Remohi J, Pellicer A. Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2008;10:268-73.
 24. Lucena E, Bernal DP, Lucena C, Rojas A, Moran A, Lucena A. Successful ongoing pregnancies after vitrification of oocytes. *Fertil Steril* 2006;85:108-11.
 25. U.S. Department of Health and Human services; Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted Reproductive Technology- National Summary and Fertility Clinic Reports. Beschikbaar via: <http://www.cdc.gov/art/ART2006/PDF/2006ART.pdf>
 26. Merkus JM. Vruchtbaarheidsbehandelingen: mogelijkheden voor minder meerlingen en lagere kosten - de 'Paraplustudie'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1162-4.
 27. Graziosi GC, Steeg JW van der, Reuwer PH, Drogtrap AP, Bruinse HW, Mol BW. Economic evaluation of misoprostol in the treatment of early pregnancy failure compared to curettage after an expectant management. *Hum Reprod* 2005;20:1067-71.
 28. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 2004;103:51-6.
 29. Noord-Zaadstra BM van, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, Velde ER te, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ* 1991;302:1361-5.

Samenvatting

Ivf kan niet compenseren voor leeftijdsgerelateerde afname van de vruchtbaarheid. Het invriezen van eicellen is mogelijk een oplossing. Wij gebruikten een markovbeslismodel om de kosteneffectiviteit te berekenen van drie strategieën voor 35-jarige vrouwen. De referentiestrategie: 40-jarige vrouwen die spontaan zwanger proberen te worden. Strategie 1: 40-jarige vrouwen die spontaan zwanger proberen te worden, indien niet zwanger na één jaar, starten met ivf. Strategie 2: 35-jarige vrouwen ondergaan drie gestimuleerde cycli voor het verkrijgen van eicellen. Wanneer deze vrouwen 40 jaar zijn, worden de ingevroren eicellen gebruikt voor ivf.

De zwangerschapskans voor de referentiestrategie was 51,2% en de kosten waren € 468. Voor strategie 1 was de zwangerschapskans 63,5% en de kosten € 6.283 en voor strategie 2 was de zwangerschapskans 84,2% en de kosten € 10.250. De kosten per extra kind voor strategie 1 waren € 47.391. Voor strategie 2 was dit € 29.690. Het invriezen van eicellen op jongere leeftijd is kosteneffectief in vergelijking met spontane of ivf-zwangerschapskans op latere leeftijd.

Trefwoorden

markovmodel, kosteneffectiviteit, fertiliteitspreservatie, ivf

Summary

IVF cannot compensate for age-related fertility decline. Oocyte freezing could be a solution. We used Markov model to mimic the cost-effectiveness of three strategies for 35-year old women. The reference strategy: women, age 40, attempt to conceive without treatment. Strategy 1: women age 40 and start, if not pregnant after one year, with IVF. Strategy 2: women undergo three cycles of ovarian hyperstimulation at age 35 for oocyte freezing. At age 40, use these frozen oocytes for IVF.

The reference strategy resulted in live birth rate (LBR) of 51.2% at a cost of € 468. The IVF strategy resulted in a LBR of 63.5% at a cost of € 6,283. The oocyte freezing strategy resulted in a LBR of 84.2% at a cost of € 10,250. The cost per additional live birth for the IVF strategy was € 47,391 and for the oocyte freezing strategy was € 29,690.

Oocyte freezing is more cost effective compared to

delayed natural conception and IVF at the age of 40.

Keywords

Markov model, cost-effectiveness, fertility preservation, ivf

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

geen

Auteurs

L. L. van Loendersloot, arts-onderzoeker/ivf-arts, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

L.M. Moolenaar, arts-onderzoeker, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

B.W.J. Mol, gynaecoloog, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

S. Repping, embryoloog, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

F. van der Veen, gynaecoloog, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

M. Goddijn, gynaecoloog, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres

Laura van Loendersloot, arts-onderzoeker/ivf-arts
Academisch Medisch Centrum

Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde
Afdeling Verloskunde en Gynaecologie
Kamer H4-240

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam

Telefoon: 020 5663753

Fax: 020 6963489

E-mail: l.l.vanloendersloot@amc.uva.nl