

Divisie Jeugd
Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

www.tno.nl

T 071 518 18 18
F 071 518 19 15
info-Jeugd@pg.tno.nl

TNO-rapport

PG/JGD 2002.060

Effect onderzoek IVF

Datum	Maart 2002
Auteur(s)	S.E. Buitendijk, S. Anthony, C.A. Dorrepaal, M. Fekkes, E.T.M. Hille, H. Kateman, A.L. den Ouden, P.H. Verkerk, G.H.W. Verrips
Exemplaarnummer	
Oplage	
Aantal pagina's	15
Aantal bijlagen	
Opdrachtgever	CVZ
Projectnaam	
Projectnummer	

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, foto-kopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor onderzoeksopdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belang-hebbenden is toegestaan.

© 2002 TNO

Inhoudsopgave

1	Inleiding — 4
2	Samenvatting proefschrift — 6
2.1	Inleiding — 6
2.2	Hoofdstuk 2: Overzicht van de literatuur over de uitkomst van zwangerschappen en de ontwikkeling van het kind — 8
2.2.1	Doelstellingen van het onderzoek — 9
2.3	Resultaten van het onderzoek — 9
2.3.1	Hoofdstuk 3: Vroeggeboorte — 9
2.4	Hoofdstuk 4: Laag geboortegewicht — 10
2.5	Hoofdstuk 5: Uitkomsten van IVF-zwangerschappen na het invriezen van embryo's — 11
2.6	Hoofdstuk 6: De ontwikkeling van IVF-kinderen op een leeftijd van 2 jaar — 11
2.7	Hoofdstuk 7: Perceptie van vrouwen en mannen van de kans op succes bij IVF-behandeling — 12
2.8	Hoofdstuk 8: Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van paren die van plan zijn een IVF-behandeling te ondergaan — 12
2.9	Conclusies — 13
2.10	Referenties — 18
3	Aangeboren afwijkingen bij IVF-kinderen — 20
3.1	Nederlandse samenvatting — 20
3.2	Engelstalig artikel, begin februari 2002 aangeboden aan Human Reproduction — 22
4	Tweelingen na IVF — 37
4.1	Inleiding — 37
4.2	Methoden — 37
4.3	Resultaten — 38
4.4	Conclusie — 38
5	IVF-moeders — 39
5.1	Inleiding — 39
5.2	Resultaten algemeen — 39
5.3	Frequenties gynaecologische aandoeningen — 39
5.4	Relatie met aantallen IVF- of hormoon behandelingen — 41
5.5	Discussie — 42
6	Psychomotorische ontwikkeling op 2 jaar in ICSI, IVF en controlekinderen — 43
6.1	Inleiding — 43
6.2	Doel — 43
6.3	Methoden — 43
6.4	Resultaten — 44
6.5	Conclusies — 48
6.6	Referenties. — 49
7	Voorspelling van psychosociaal functioneren na een IVF-behandeling — 50
7.1	Introduction — 50
7.2	Material and methods — 51
7.2.1	Study participants — 51

7.2.2	Procedure — 51
7.3	Characteristics of the sample — 51
7.4	Measures — 51
7.5	Analysis — 52
7.6	Results — 52
7.7	Discussion — 56
7.8	References — 57
7.9	Appendix 1: Irrational Parenthood Cognition-scale — 60
8	Samenvatting, conclusies en aanbevelingen — 62
8.1	Resultaten — 62
8.1.1	Verschillen in directe zwangerschapsuitkomsten — 62
8.1.2	Vroeggeboorte en laag geboortegewicht in de hele groep — 62
8.1.3	Vroeggeboorte en laag geboortegewicht in eenlingzwangerschappen — 62
8.1.4	Vroeggeboorte en laag geboortegewicht in tweelingzwangerschappen — 62
8.1.5	Zwangerschaps- en bevallingskarakteristieken — 63
8.1.6	De invloed van indicatiestelling op de uitkomsten — 63
8.1.7	Uitkomsten na cryopreservatie — 63
8.1.8	Aangeboren afwijkingen — 64
8.1.9	Psychomotorische ontwikkeling van IVF-en ICSI-kinderen — 64
8.1.10	Psychosociale aspecten van de procedure — 64
8.1.11	Somatische klachten bij IVF-vrouwen — 65
8.2	Conclusies en aanbevelingen — 65
8.2.1	Directe zwangerschapsuitkomsten — 65
8.2.2	Psychomotorische ontwikkeling van IVF- en ICSI-kinderen — 66
8.2.3	Psychosociale problemen bij IVF-paren — 66
8.2.4	Somatische klachten bij IVF-moeders — 67
8.2.5	Algemene conclusie — 67

1 Inleiding

In 1992 werd door TNO-PG met subsidie van het toenmalige Ministerie van WVC in samenwerking met Nederlandse IVF-artsen en onderzoekers een onderzoek opgezet naar de het verloop en de uitkomst van IVF-zwangerschappen. Vanaf 1995 is het onderzoek gesubsidieerd door de Ziekenfondsraad (later CvZ).

Kinderen geboren uit IVF-zwangerschappen zijn direct na hun geboorte bestudeerd en vergeleken met twee controlegroepen. Een subgroep van deze IVF-kinderen is bekeken toen zij 2 jaar oud waren en vergeleken met een controlegroep wat betreft hun psychomotorische ontwikkeling. Later is een subgroep van kinderen geboren na ICSI (IntraCytoplasmatische Sperma Injectie) toegevoegd. In een afzonderlijke groep zijn de effecten van de IVF-procedure op de psychologische status en de kwaliteit van leven van IVF-paren bestudeerd. Effecten van de behandeling op het ontstaan van gynaecologische klachten bij de behandelde vrouwen zijn bestudeerd. De onderzoeksvragen waren:

- Zijn er verschillen in het verloop van IVF-zwangerschappen uitgesplitst naar een- en meerlingen, vergeleken met 'normale' zwangerschappen? Zo ja, hoe groot zijn deze verschillen?
- Zijn er verschillen tussen IVF-kinderen en de algemene populatie uitgesplitst naar een- en meerlingen wat betreft wijze van geboorte, zwangerschapsduur, geboortegewicht, Apgar-scores, neonatale morbiditeit, perinatale en neonatale mortaliteit en aangeboren afwijkingen? Zo ja, hoe groot zijn de deze verschillen?
- Is er een verschil in indicatiestelling voor IVF (bijvoorbeeld tubapathologie, onbegrepen infertiliteit, mannelijke factor) in het verloop en de uitkomst van de IVF-zwangerschappen?
- verschillen IVF-en ICSI-kinderen van natuurlijk verwekte kinderen in psychomotorische ontwikkeling wanneer ze 2 jaar oud zijn?
- Hoe is de psychologische status van paren voor en na de IVF-procedure? Hoe hebben paren de IVF-procedure beleefd, zowel degenen bij wie de behandeling is geslaagd als degenen bij de wie de behandeling niet is geslaagd? Is de reactie van paren op een niet-geslaagde behandeling te voorspellen op grond van informatie voor de start van de behandeling kan worden verkregen zoals bijvoorbeeld de verwachting die paren hebben van de IVF-procedure, de periode van infertiliteit en het al dan niet kinderloos zijn voor de start van de procedure?
- Wat zijn de gynaecologische klachten die IVF-moeders rapporteren ongeveer 5 jaar na de behandeling?

Het eerste deel van de rapportage van dit onderzoek heeft plaatsgevonden in de vorm van een proefschrift (Buitendijk 2002) dat toegevoegd is aan dit rapport. De verschillende artikelen in het proefschrift bevatten een uitgebreide beschrijving van de methoden van dataverzameling en analyse. De samenvatting van het proefschrift vindt u in hoofdstuk 2 van deze rapportage. Onderhavig rapport is het tweede en laatste deel van de rapportage van dit onderzoek. Hierin vindt u het verslag van het deelonderzoek naar congenitale afwijkingen bij IVF-kinderen (hoofdstuk 3), van het deelonderzoek naar zwangerschapsuitkomsten bij IVF-tweelingen (hoofdstuk 4), van het deelonderzoek naar gynaecologische klachten bij IVF-moeders (hoofdstuk 5), van het deelonderzoek naar psychomotorisch functioneren bij IVF- en ICSI-kinderen (hoofdstuk 6) en van het deelonderzoek naar kwaliteit van leven bij IVF-paren anderhalf jaar na de behandeling (hoofdstuk 7). De conclusies zijn geformuleerd in

hoofdstuk 8. Een deel van de hoofdstukken zijn in het Engels, vanwege het feit dat de gegevens al in de vorm van een Engelstalig concept-publicatie zijn beschreven.

2 Samenvatting proefschrift

2.1 Inleiding

In vitro fertilisatie (IVF) staat op een prominente plaats in de vele overzichten van belangrijke medische ontwikkelingen in de vorige eeuw. Samen met de komst van antibiotica, medische diagnostiek zoals ultrageluid en MRI, immunisatieprogramma's, bloedtransfusies en het in kaart brengen van het menselijke genoom staat IVF bovenaan de lijst met mijlpalen onder de ontdekkingen die het aanzien van de geneeskunde hebben veranderd. En terecht. Tot de introductie van IVF hadden specialisten weinig mogelijkheden om de vruchtbaarheid te bevorderen. Opwekking van de ovulatie, chirurgische ingrepen aan de eileider en kunstmatige inseminatie boden mogelijkheden voor echtparen die moeilijk in verwachting raakten, maar dat gold slechts voor een klein deel van hen. Sinds IVF en ICSI op grote schaal beschikbaar kwamen kan vrijwel elk paar met een vruchtbaarheidsprobleem de hoop worden geboden dat ze een biologisch kind van zichzelf kunnen krijgen. Met betrekking tot de sociale, ethische, wettelijke en medische consequenties, kan IVF terecht de meest verstrekkende medische ontwikkeling van de 20^e eeuw worden genoemd, waarbij het wellicht die positie alleen hoeft te delen met het menselijke-genoomproject.

Toch is IVF destijds ontwikkeld – zoals geldt voor de meeste huidige medische technologieën – zonder dat veel aandacht werd besteed aan de sociale, ethische, wettelijke en medische gevolgen. De bedenkers van IVF, Edwards en Steptoe, beschrijven in hun boek 'A matter of life' verbazingwekkend gedetailleerd wat zij doormaakten, zowel privé als beroepsmatig, bij de ontwikkeling van de techniek en uiteindelijk de realisatie van de geboorte van Louise Brown (Edwards & Steptoe, 1980). Daarentegen besteden zij weinig aandacht aan de mogelijke sociale gevolgen van hun uitvinding. Edwards beschrijft de nachten die hij in zijn laboratorium doorbrengt tijdens zijn pogingen om met zijn eigen sperma eicellen te bevruchten die hij van bevriende gynaecologen had gekregen. Hij ontving die eicellen in ovariumweefsel dat overbleef na chirurgische ingrepen. Hij beschrijft zijn strijd bij de ontwikkeling van een kweekmedium waarin sperma kan worden klaargemaakt om eicellen te bevruchten. In zijn pogingen om dat te bereiken ontwikkelde hij een semipermeabel doosje waarin spermacellen konden worden opgeslagen. Dit doosje werd vervolgens ingebracht in de baarmoeders van patiënten die in een ziekenhuis wachtten op een gynaecologische chirurgische behandeling. Hij beschrijft zijn vele pogingen om een kweekmedium te ontwikkelen om de embryo's tot ontwikkeling te brengen. Zijn pogingen maakten een geweldige sprong voorwaarts toen hij op de hoogte kwam van de vorderingen van Steptoe met laparoscopische chirurgische technieken. En samen beschrijven Edwards en Steptoe hoe, vele jaren later, hun inspanningen werden bekroond met de zwangerschap van mevrouw Brown en uiteindelijk de geboorte van Louise in 1978. Terwijl de auteurs werken aan de ontwikkeling en perfectionering van de techniek lijken zij zich weinig zorgen te maken over mogelijke bijwerkingen van de procedure. Edwards en Steptoe verklaren dat vier kinderartsen na de geboorte van Louise haar in totaal aan 41 tests hebben onderworpen, waarna zij tot de conclusie kwamen dat zijn een volkomen normale baby was, 'wat wij al wisten'. Wettelijke, ethische en sociale bedenkingen over de introductie van de procedure worden wel in hun boek genoemd, maar voornamelijk als vervelende aspecten die hun pogingen de techniek breder te laten toepassen in de weg stonden. Toch had de ontwikkeling van IVF verreikende gevolgen

voor de voortplanting. IVF veranderde de maatschappelijke en medische betekenis van ouderschap en leverde ongekennde complicaties op voor beleidsmakers.

In de twintig jaar na de introductie van IVF is veel discussie gevoerd over de medicalisering van zwangerschap en voortplanting ten gevolge van IVF. Edwards en Steptoe hadden IVF ontwikkeld om te worden toegepast bij een beperkt aantal indicaties, vooral verband houdend met slechte doorgankelijkheid of afwezigheid van eileiders. Het aanvankelijke succes van IVF leidde al gauw tot verbreding van het aantal toepassingen. De verruiming van de toepassing van IVF leidde tot een snel stijgende vraag naar deze behandeling en daardoor tot tal van wettelijke en maatschappelijke problemen: het probleem van overtollige embryo's alsmede hun opslag en eigendomsrechten; het probleem van donoreicellen en de definitie van biologische grenzen aan de vruchtbare leeftijd; het probleem van draagmoederschap; de vraag of embryo's al of niet voor medisch onderzoek mogen worden gebruikt. De wetgeving in de meeste landen bleek ontoereikend om veel van deze vraagstukken op te lossen, wat blijkt uit de grote verschillen in nationale regelgeving. Bovendien deden zich zo snel nieuwe ontwikkelingen rond IVF voor dat het vrijwel onvermijdelijk was dat wet- en regelgeving sterk achter de feiten aan bleef lopen.

De nadruk op complexe wettelijke en ethische vraagstukken gecombineerd met het accent van de medische stand op verbetering van de effectiviteit van de procedure heeft er in de eerste jaren na de verspreiding van de IVF-techniek toe geleid dat betrekkelijk weinig aandacht werd besteed aan het verloop en de uitkomst van IVF-zwangerschappen. Elke afzonderlijke fase van de IVF-behandeling zou het ontwikkelende embryo kunnen schaden. Ten eerste zijn de meeste hormoonpreparaten die bij de IVF-behandeling worden gebruikt niet uitvoerig getest op mogelijk teratogene effecten. Ten tweede is het nog onduidelijk of de verwijdering van de eicel tot mechanische schade aan die cel leidt. Ten derde worden bevruchte eicellen in een kweekmedium overgebracht om ze verder te laten groeien; het kan niet worden uitgesloten dat bestanddelen uit het medium negatieve effecten op het embryo kunnen hebben. Ten vierde zou de procedure voor het overbrengen van het embryo in de baarmoeder na hun ontwikkeling schade kunnen aanrichten. En ten slotte zou het invriezen van overtollige embryo's tot mechanische beschadiging kunnen leiden. De mogelijke negatieve effecten in één of meer van deze fases kunnen leiden tot een suboptimale ontwikkeling van het embryo. Bovendien komt het embryo op een onnatuurlijke wijze in de baarmoeder, en mogelijk ook niet in het optimale stadium van zijn ontwikkeling, terwijl het baarmoederslijmvlies zich onder abnormale, kunstmatig-gestimuleerde omstandigheden heeft ontwikkeld. Elk van deze aspecten kan op zichzelf leiden tot een abnormale ontwikkeling van het embryo, die vervolgens kan leiden tot perinatale problemen zoals groeiachterstand, vroeggeboorte of aangeboren afwijkingen.

In de eerste jaren na de introductie van IVF was de psychologische toestand van paren die een IVF-behandeling ondergingen evenmin een onderwerp waarnaar veel onderzoek werd gedaan. Er werd kennelijk van uitgegaan dat onvrijwillige kinderloosheid vanzelfsprekend een veel grotere psychologische last betekent dan een behandeling om die kinderloosheid op te lossen ooit met zich mee zou kunnen brengen.

2.2 **Hoofdstuk 2: Overzicht van de literatuur over de uitkomst van zwangerschappen en de ontwikkeling van het kind**

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van onderzoeksgegevens gepubliceerd tot begin 1999 over de gezondheid van kinderen geboren na een IVF-behandeling. Aan het eind van de jaren '90 zijn een aantal artikelen over dat onderwerp verschenen. Een van de grootste problemen bij IVF is het hoge percentage meerlingen. Van alle IVF-zwangerschappen betreffen 25–30% meerlingen, inclusief 3% gevallen waarin de vrouw zwanger is van drie of meer kinderen. Bij bijna de helft van de kinderen geboren na een IVF-behandeling is dus sprake van meerlingen. Meerlingzwangerschap brengt het inherente risico op complicaties met zich mee, vooral vroeggeboorte, vertraagde groei in de baarmoeder en perinatale sterfte. Maar ook eenlingen geboren na een IVF-behandeling blijken een verhoogd risico op negatieve uitkomsten te hebben. Analyse van de literatuur leert dat bij IVF-eenlingen een ongeveer twee keer zo hoge kans op vroegtijdige geboorte en een laag geboortegewicht bestaat als bij kinderen die op een natuurlijke manier zijn verwekt. Uit dit onderzoek kan niet worden geconcludeerd of dit verhoogde risico samenhangt met de IVF-procedure zelf of met factoren die te maken hebben met het profiel van de moeders. Moeders die bevallen na een IVF-behandeling zijn gemiddeld ouder en zijn vaker voor de eerste keer zwanger dan andere moeders. Zij hebben mogelijk ook een hogere gemiddelde sociaal-economische status en kunnen verschillen in riskante levensstijl (zoals roken en drinken) tijdens de zwangerschap. Zij lijden mogelijk ook vaker aan bepaalde chronische aandoeningen die niet alleen de vruchtbaarheid maar ook de uitkomst van een zwangerschap beïnvloeden. De onvruchtbaarheid op zich, in plaats van de IVF-behandeling, zou dus een negatief effect op de uitkomst kunnen hebben. Geen van de onderzoeken gevonden in de literatuur tot medio 1999 hebben de uitkomsten tegelijkertijd gecorrigeerd voor een groot aantal verstoringende variabelen, waardoor het onmogelijk is conclusies te trekken over de oorzaak van het verhoogde risico. Over het geheel bezien is het percentage meerlingen echter de belangrijkste risicofactor voor een ongunstige uitkomst bij een IVF-zwangerschap.

Een aantal studies is gewijd aan afwijkingen bij de geboorte na een IVF-behandeling. Geen van deze studies vermeldt een verhoogd percentage afwijkingen bij IVF-kinderen. Om een mogelijk verhoogd risico op specifieke, goed gedefinieerde afwijkingen te kunnen vaststellen, zijn echter grotere aantallen kinderen en pooling van de analyses nodig.

In een klein aantal studies is gekeken naar de mogelijke effecten van het invriezen van embryo's. Invriezen en ontdooien leiden tot belangrijke cellulaire veranderingen. Het is niet duidelijk of deze veranderingen een negatieve invloed hebben op het nageslacht. Tot dusver uitgevoerd onderzoek heeft geen negatieve uitkomsten aangetoond, maar de aantallen kinderen betrokken in dit onderzoek is te klein om daar erg zeker van te zijn.

Slechts weinig onderzoek is gewijd aan de ontwikkeling van het kind na een IVF-zwangerschap. Bovendien was de groep kinderen betrokken in dat onderzoek relatief klein en werden de kinderen over een korte periode gevolgd. Veel aandoeningen, zoals problematische schoolprestaties of ADHD, kunnen pas jaren later worden gediagnostiseerd. Deze literatuur heeft geen negatieve effecten op de ontwikkeling op zichzelf of op de daarmee gepaard gaande vroeggeboorte van IVF-kinderen aangetoond. Sommige studies laten zien dat de kwaliteit van ouderschap wellicht beter is na een IVF-zwangerschap dan in de controlegroep. Als er al negatieve effecten van IVF op de

ontwikkeling van het kind bestaan, worden deze gecompenseerd door het feit dat de zwangerschap echt gewenst was en door de hogere kwaliteit van ouderschap. Kortom, uit de literatuur gepubliceerd tot begin 1999 kan niet worden beoordeeld of IVF-kinderen zich normaal ontwikkelen of dat de groepen kinderen betrokken in zulk onderzoek te klein waren om verschillen in ontwikkeling te kunnen vaststellen.

2.2.1 *Doelstellingen van het onderzoek*

In 1992 werd door Nederlandse IVF-artsen en onderzoekers een onderzoek opgezet met een grote onderzoeksgroep en een geschikte controlegroep die conclusies over de gezondheid van IVF-baby's zou kunnen opleveren. Kinderen geboren uit IVF-zwangerschappen zouden direct na hun geboorte worden bestudeerd en worden vergeleken met een controlegroep. Een subgroep van deze IVF-kinderen zou worden bekeken wanneer zij 2 jaar oud waren en worden vergeleken met een controlegroep wat betreft hun psychomotorische ontwikkeling. In een afzonderlijke groep zouden de effecten van de IVF-procedure op de psychologische status en de kwaliteit van leven van IVF-paen worden bestudeerd. De onderzoeksvragen waren:

- verschillen IVF-kinderen van natuurlijk verwerkte kinderen in geboortegewicht en zwangerschapsduur?
- geeft de geboorte van IVF-kinderen na invriezen van het embryo een andere uitkomst dan wanneer het embryo niet is ingevroren?
- verschillen IVF-kinderen van natuurlijk verwerkte kinderen in psychomotorische ontwikkeling als ze 2 jaar oud zijn?
- wat is de invloed van IVF op de kwaliteit van leven van paren die deze behandeling ondergaan?

2.3 **Resultaten van het onderzoek**

2.3.1 *Hoofdstuk 3: Vroeggeboorte*

Het percentage vroeggeboorten werd bestudeerd bij een groep van 2043 IVF-zwangerschappen waaruit 2636 kinderen werden geboren. De resultaten werden vergeleken met twee afzonderlijke controlegroepen, de SMOCK (Sociaal Medisch Onderzoek ConsultatiebureauKinderen)- en de LVR (Landelijke Verloskunde Registratie)-groep. IVF-moeders hadden gemiddeld minder kinderen, hadden een hogere opleiding genoten en maakten minder vaak deel uit van een etnische minderheid dan moeders in de twee controlegroepen. Zij rookten minder en dronken minder alcohol dan moeders in het SMOCK-cohort. Zij leden minder aan diabetes of hoge bloeddruk vóór de zwangerschap dan vrouwen in het SMOCK-cohort. In de IVF-groep waren de aantallen opgewekte weeën en primaire keizersneden hoger dan in de LVR-groep. Minder IVF-moeders dan vrouwen in de controlegroepen bevielden thuis. Van de IVF-zwangerschappen leidden 26,5% tot meerlingen, tegenover 1,6% in beide controlegroepen. Vroeggeboorten kwamen vaker voor in de IVF-groep (23,8%) dan in de SMOCK-groep (6,0%) of de LVR-groep (7,6%). Meer kinderen in de IVF-groep (5,2%) dan in het LVR-cohort (1,6%) overleden in de perinatale periode. Eenlingen geboren uit een IVF-zwangerschap hadden een grotere kans vroegtijdig te worden geboren dan eenlingen in de controlegroepen (9,3% tegenover 5,2% in de SMOCK-groep en 6,9% in de LVR-groep). Ook overleden meer IVF-eenlingen (3,0%) dan kinderen in het LVR-cohort (1,5%) in de perinatale periode. Logistische regressieanalyse werd uitgevoerd om tegelijkertijd te corrigeren voor een groot aantal variabelen. Na correctie voor leeftijd, pariteit, etnische achtergrond, diabetes en hoge

bloeddruk vóór de zwangerschap, opwekking van de weeën en toepassing van keizersnede, was de odds ratio (OR) voor IVF-vrouwen voor beëindiging van de zwangerschap vóór de 37^e week 1,6 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) [1,2–2,1]) vergeleken met de SMOCK-groep en 1,2 (95% BI [1,1–1,4]) in vergelijking met het LVR-cohort. De OR voor IVF-vrouwen voor vroeggeboorte vóór de 32^e week was 2,0 (95%BI [0,9–4,1]) vergeleken met de SMOCK-groep en 0,9 (95% BI [0,7–1,1]) in vergelijking met het LVR-cohort. IVF-zwangerschappen duurden gemiddeld 2,4 dagen korter dan zwangerschappen in de controlegroepen in het model waarin werd gecorrigeerd voor lengte, pariteit, etnische achtergrond, eerdere miskramen, opleiding en diabetes en hoge bloeddruk vóór de zwangerschap.

De hypothese werd getest dat het effect van de IVF-behandeling verschilt per indicatie. Er wordt vaak gesteld dat het niet IVF op zichzelf is maar de onvruchtbaarheid van de vrouw en de onderliggende pathologie die verantwoordelijk zijn voor een negatieve uitkomst bij een IVF-behandeling. Als dat zo is, kan worden verwacht dat vrouwen met een onverklaarde onvruchtbaarheid een grotere kans hebben voortijdig te bevallen dan vrouwen met geblokkeerde eileiders, die ‘vruchtbaar’ zijn afgezien van het probleem van de doorgang van de eicel. Ook zouden dan vrouwen met een minder vruchtbare partner of met een combinatie van indicaties voor IVF-behandeling een grotere kans hebben voortijdig te bevallen dan vrouwen met een ‘zuiver’ eileiderprobleem. De verschillen die werden gevonden in een multivariate analyse binnen de IVF-groep waarin de kans op vroeggeboorte vóór de 37^e week en de gemiddelde zwangerschapsduur werd berekend voor vier verschillende indicatiecategorieën, wijzen echter meer de kant uit van iets een verhoogd risico voor vrouwen met tubapathologie. Dit geeft aan dat onverklaarde onvruchtbaarheid van de vrouw en de daaraan gerelateerde pathologie geen verklaring biedt voor de slechtere resultaten van IVF-behandelingen vergeleken met ‘normale’ zwangerschappen.

Uit ons onderzoek bleek een 5,5 maal zo hoge kans op vroeggeboorte in de IVF-groep als in de andere groepen. IVF-eenlingzwangerschappen hadden een ca. 1,5 maal hogere kans op vroeggeboorte dan ‘normale’ zwangerschappen en duurden gemiddeld 2,3 dagen korter na correctie voor variabelen van de moeder, variabelen van de zwangerschap, iatrogene vroeggeboorte en indicaties voor IVF-behandeling.

2.4 Hoofdstuk 4: Laag geboortegewicht

Een groep levendgeboren eenlingen uit IVF-zwangerschappen werd bestudeerd met betrekking tot risico op een laag geboortegewicht gecorrigeerd voor zwangerschapsduur. Een laag geboortegewicht (beneden de 10^{de} percentiel, ‘small for gestational age’, SGA) kwam vaker voor in het IVF-cohort (13,8%) dan in de SMOCK-groep (9,7%). Een zeer laag geboortegewicht (beneden de 2,3^{de} percentiel, ‘very small for gestational age’, VSGA) kwam voor bij 3,6% in de IVF-groep tegenover 1,7% in de SMOCK-groep. Levendgeboren IVF-eenlingen hadden een kans van 1,3% op een geboortegewicht beneden 1500 gram tegenover 0,4% van de eenlingen in de SMOCK-groep. De OR in die groep voor een geboortegewicht beneden de 10^{de} percentiel was 1,5 (95%BI [1,2–1,9]) vergeleken met de SMOCK-groep. Het gemiddelde geboortegewicht van IVF-baby's was 186 gram lager dan dat van baby's in de controlegroepen. In een multivariate analyse waarin werd gecorrigeerd voor de leeftijd en de lengte van de moeder, opleiding, pariteit, eerder miskramen, diabetes vóór de zwangerschap, roken en alcoholgebruik evenals voor het geslacht van het kind en de zwangerschapsduur, was de OR voor een geboortegewicht beneden de 10^{de} percentiel

1,3 (95%BI [1,1–1,8]) en waren de IVF-kinderen gemiddeld 90 gram lichter ($p=0,04$). Vergelijking van vrouwen met een eileiderprobleem met andere categorieën leverde geen andere conclusie op. Na correctie voor een groot aantal variabelen met inbegrip van zwangerschapsduur, bleef er een significant verschil in geboortegewicht. Deze bevinding geeft aan dat IVF-baby's meer kans hebben op een vertraagde groei dan natuurlijk verwekte kinderen, zelfs als rekening wordt gehouden met verschillen in kenmerken van de moeder en indicaties voor IVF-behandeling. Dit wijst er tevens op dat het verschil in geboortegewicht niet louter kan worden toegeschreven aan de hogere kans op vroeggeboorte bij IVF-kinderen.

2.5 Hoofdstuk 5: Uitkomsten van IVF-zwangerschappen na het invriezen van embryo's

Voor dit onderzoek werd hetzelfde IVF-cohort gebruikt als in de voorafgaande hoofdstukken beschreven. Het onderzoek omvatte 2460 IVF-kinderen waarvan 99 waren geboren uit embryo's die voorheen waren ingevroren (cryopreservering) en vervolgens ontdooid; de overige 2361 waren ontstaan na een cyclus waarin een of meerdere verse embryo's waren overgebracht. Zowel het percentage meerlingen als de leeftijd en de lengte van de moeder lagen significant hoger in de 'cryo'-groep dan in de 'verse' groep. De groepen verschilden niet in andere kenmerken. Kinderen geboren na cryopreservering hadden minder kans op een laag geboortegewicht (OR 0,5, 95%BI [0,3–0,9]) en wogen gemiddeld 234 gram meer (95%BI [92–377]) dan kinderen geboren na het overbrengen van een verse embryo als de uitkomsten werden gecorrigeerd voor het verschil in kans op meerlingen en de leeftijd en lengte van de moeder. Het verschil in kans op vertraagde groei (beneden de 10^{de} percentiel) tussen de groepen was net niet meer significant na correctie voor deze factoren (OR 0,5, 95%BI [0,3–1,04]). Na correctie voor deze variabelen werd geen verschil in zwangerschapsduur tussen de groepen gevonden. In 89% van de zwangerschappen na cryopreservering was geen hyperstimulatie gebruikt. In de zwangerschappen na het overbrengen van een vers embryo was in 4% van de voorgaande cycli geen hyperstimulatie toegepast. Deze resultaten geven aan dat kinderen geboren na cryopreservering een betere perinatale uitkomst hebben dan IVF-kinderen geboren na het overbrengen van een vers embryo.

2.6 Hoofdstuk 6: De ontwikkeling van IVF-kinderen op een leeftijd van 2 jaar

Een groep van 197 IVF-kinderen en 194 controlekinderen onderging de Bayley-test. Minder IVF-moeders dan moeders in de controlegroep hadden een HBO of universitaire opleiding afgerond (resp. 34% en 45%). Zij waren minder vaak de alleenstaand ouder (resp. 1% en 5%) en namen vaker de volledige zorg voor de kinderen op zich (resp. 35% en 24%). Dertien IVF-kinderen werden vóór de 36^e week van de zwangerschap geboren, tegenover vier in de controlegroep. Beide groepen verschilden niet in gemiddelde testwaarden voor de mentale en motorische ontwikkelingsindex ('developmental index', DI) en op hun mentale en motorische ontwikkelingsleeftijd, ongeacht of de analyseresultaten werden gecorrigeerd voor verschillen in pariteit, leeftijd van de moeder, opleiding van de moeder, eenouderschap en zorgsituatie (al of niet de volledige zorg voor het kind). Zowel de IVF-groep als de controlegroep hadden gemiddelde scores boven de norm. Op de mentale ontwikkelingsschaal werden geen verschillen tussen de groepen gevonden in K-scores lager dan 5 (een waarde die duidt op klinisch relevante gedragsproblemen). Op de motorische schaal hadden 6 kinderen (3,0%) in de IVF-groep een score lager dan 5 tegenover geen enkel kind in de

controlegroep. Dit verschil was significant. Van die zes kinderen waren drie geboren vóór de 36^e week van de zwangerschap. De gemiddelde zwangerschapsduur was bij de groep met de lage K-score 3 weken korter dan bij IVF-kinderen met een normale K-score. De resultaten van de analyse wijzen erop dat IVF-kinderen zich normaal ontwikkelen en dat het negatieve effect van IVF op hun motorische ontwikkeling waarschijnlijk primair valt toe te schrijven aan het hogere percentage vroeggeboorten vergeleken met de controlegroep.

2.7 Hoofdstuk 7: Perceptie van vrouwen en mannen van de kans op succes bij IVF-behandeling

In 1997 en 1998 werd 493 paren die voor de eerste keer op het punt stonden met een IVF-behandeling te beginnen onder meer gevraagd hoe groot zij de kans achtten dat zij door middel van IVF een kind zouden krijgen (de behandelingsduur en het aantal cycli dat de behandeling zou duren werd buiten beschouwing gelaten). Gemiddeld over alle respondenten werd die kans geschat op 44,7%: 30% ($n = 224$) schatte die kans op precies 50%, 0,7% ($n = 5$) op 0%, 4,3% ($n = 32$) op 100% en 8,1% ($n = 61$) op meer dan 80%. De door respondenten geschatte kans op succes werd gerelateerd aan hun geslacht, de duur van hun onvruchtbaarheid (gedefinieerd als de tijd tussen de dag waarop de vrouw voor het eerst probeerde zwanger te raken tot de dag waarop de vragenlijst werd ingevuld), de aard van de onvruchtbaarheid (alleen een eileiderprobleem, verminderde mannelijke vruchtbaarheid, idiopathische onvruchtbaarheid, of een combinatie daarvan) en de leeftijd van de vrouw. Er werd een lineair regressiemodel gebruikt waarin met al deze factoren tegelijk rekening wordt gehouden. De leeftijd van de vrouw en de aard van de onvruchtbaarheid bleken van invloed op de geschatte kans op succes, maar de duur van de onvruchtbaarheid niet. In Nederland is het geschatte succes na drie behandelingen een zinvolle maat voor resultaat omdat meestal alleen de eerste drie behandelingen worden vergoed door verzekeringsmaatschappijen. Dat succespercentage wordt door artsen geclaimd rond de 50% te liggen, wat ook de gemiddelde schatting door de respondenten was. Over het geheel genomen hebben Nederlandse paren kennelijk verwachtingen ten aanzien van hun kans op een kind door middel van IVF die overeenkomt met de schattingen van artsen.

2.8 Hoofdstuk 8: Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van paren die van plan zijn een IVF-behandeling te ondergaan

Onvruchtbaarheid en het ondergaan van een IVF-behandeling kunnen het psychosociale functioneren van mensen negatief beïnvloeden. Suboptimaal psychosociaal functioneren kan leiden tot het afbreken van de IVF-behandeling. Het was totnogtoe niet duidelijk of bepaalde subgroepen een grotere kans hadden op problemen en zo ja, of die problemen zich dan met name in bepaalde domeinen voordoen. We gebruikten het concept 'gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven' om te onderzoeken in welke domeinen mensen die op het punt staan een IVF-behandeling te ondergaan, mogelijk meer problemen rapporteren dan de algemene bevolking.

Tussen januari 1996 en juni 1997 werden paren met vruchtbaarheidsproblemen die op het punt stonden met een IVF-behandeling te beginnen, geworven bij zes IVF-klinieken. De deelnemers vulden een serie vragenlijsten in, namelijk de Hopkins Symptom Checklist (HSCL), de Sickness Impact Profile (SIP), de Irrational Beliefs Inventory (IBI) en de Irrational Parenthood Cognitions (IPC)-schaal. De vragenlijsten werden

teruggestuurd door 425 mannen en 447 vrouwen. De scores van deze IVF-groep werden vergeleken met normgegevens over de totale bevolking. Gemeten over het gehele cohort ondervonden IVF-patiënten geen substantieel lagere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. De resultaten gaven echter wel aan dat IVF-vrouwen, vooral die met een leeftijd tussen 21 en 30 jaar, meer sociale en emotionele problemen hadden dan vrouwen van vergelijkbare leeftijd in de totale bevolking. Ook IVF-mannen in de leeftijd van 21–30 jaar meldden meer sociale en emotionele problemen dan mannen van die leeftijd in de totale bevolking. Er werden geen verschillen in sociaal en psychisch functioneren gevonden tussen oudere IVF-mannen en hun leeftijdsgenoten in de totale bevolking. Daarnaast werden voor geen van de leeftijdsgroepen van mannen en vrouwen in het IVF-cohort belangrijke verschillen in cognitief en fysiek functioneren gevonden ten opzichte van de totale bevolking.

Jongere IVF-vrouwen hadden gemiddeld een lagere opleiding dan oudere IVF-vrouwen. Zowel jongere IVF-vrouwen als jongere IVF-mannen gaven vaker irrationele cognities ten aanzien van ouderschap aan, wat erop duidt dat zij een sterker gevoel hebben dat zij kinderen nodig hebben om een gelukkig bestaan te kunnen lijden. Deze intense nadruk op het krijgen van een kind werd niet gevonden bij oudere IVF-vrouwen. Deze IVF-paren zouden gerichte kortdurende therapie aangeboden moeten krijgen om hun subjectieve kwaliteit van leven te verhogen.

2.9 Conclusies

Er zijn 22 jaar verstreken sinds de eerste IVF-baby werd geboren. Waar IVF aanvankelijk werd beschouwd als een ongelooflijke doorbraak in het vruchtbaarheidsonderzoek is het nu een routinebehandeling geworden. In Nederland worden thans ca. 1,5% van de kinderen na IVF geboren. Sommige opties die de IVF-technologie nu biedt, zoals genetische diagnostiek vóór het inbrengen van het embryo, ICSI en moederschap na de menopauze, leken louter medische science fiction in de eerste jaren na de introductie van IVF. Nieuwe mogelijkheden lijken aan het begin van deze eeuw op het eerste gezicht iets van de verre toekomst, maar liggen in feite om de hoek. Het invriezen van ovariumweefsel om oudere vrouwen in staat te stellen een kind te krijgen dat biologisch en genetisch van henzelf is, behoort tot dit soort ontwikkelingen. Klonen is een ander voorbeeld. Toen in 1997 voor het eerst met succes een schaap werd gekloond, gaf dat aanleiding tot speculaties over het klonen van mensen met behulp van IVF. In de meeste geïndustrialiseerde landen heeft de regering meteen stelling genomen tegen klonen, maar sommige maatschappelijke commentatoren beginnen waar te nemen dat klonen vandaag de dag niet meer zo verwerpelijk lijkt als vlak na de introductie van die technologie (Heitman 1999). Men zou verwachten dat, gezien de huidige ruime toepassing van IVF, veel van de medische onzekerheden en problemen die de introductie van IVF vergezelden nu wel tot het verleden zullen horen. Deze conclusie is helaas voorbarig. Een aantal problemen is inmiddels duidelijk geworden maar wacht nog op een oplossing. Op andere terreinen is nog veel onderzoek nodig voordat fundamentele vragen naar tevredenheid kunnen worden beantwoord.

Ons onderzoek laat zien dat IVF-kinderen een grotere kans hebben dan natuurlijk verwekte kinderen om voortijdig te worden geboren en vertraging in hun groei op te lopen. Dit verhoogde risico heeft grotendeels te maken met meerlingzwangerschappen. Ook uit andere onderzoeken is dit duidelijk gebleken. Uit onze gegevens kan worden afgeleid dat, vergeleken met de algemene populatie, IVF-kinderen een ongeveer vijf

keer zo groot risico hebben op vroeggeboorte en laag geboortegewicht. Om grotere meerlingzwangerschappen (drie of meer) te voorkomen volgen Nederlandse IVF-klinieken een beleid waarbij niet meer dan twee embryo's worden teruggeplaatst, tenzij de leeftijd van de moeder hoog is en/of de kwaliteit van de embryo's heel slecht. Ondanks dit beleid lijkt het percentage meerlingzwangerschappen na IVF-behandeling te stijgen (Te Velde, persoonlijke communicatie), waarschijnlijk omdat de succeskans van de procedure toeneemt en daarmee de kans op een tweelingzwangerschap. Gebaseerd op onze resultaten kan worden geconcludeerd dat dringende onderzocht moet worden wat de kans is op zwangerschap en wat de perinatale uitkomsten zijn bij een beleid van terugplaatsing van slechts een embryo, in een geselecteerde subgroep waarbij tevens embryo's van goede kwaliteit kunnen worden verkregen.

Ons onderzoek laat echter ook zien dat bij IVF-eenlingzwangerschappen een 1,5 maal groter risico bestaat op vroeggeboorte en een twee keer groter risico op laag geboortegewicht en groeivertraging. Deze bevindingen komen overeen met die uit andere onderzoeken. Klinici, beleidsmakers en (toekomstige) IVF-patienten dienen zich bewust te zijn van dit verhoogde risico bij het nemen van beslissingen. Er is gesuggereerd dat het terugplaatsen van minder embryo's niet alleen het risico op meerlingzwangerschappen verkleint, maar ook het verloop van eenlingzwangerschappen gunstig zou beïnvloeden (Keirse 1995). Inderdaad zijn er onderzoeksgegevens die suggereren dat vroeggeboorte en laag geboortegewicht minder frequent voor zouden kunnen komen bij eenlingzwangerschappen die tot stand komen na terugplaatsing van minder embryo's dan bij eenlingzwangerschappen na terugplaatsing van een groter aantal (Doyle 1992). Dit kan gerelateerd zijn aan de kwaliteit van de embryo's. Immers, wanneer een groter aantal wordt teruggeplaatst kan dit betekenen dat de kwaliteit van de embryo's als slecht was beoordeeld en daarmee de kans op succes per embryo als laag. Aan de andere kant zou het ook te maken kunnen hebben met factoren in de vroege ontwikkeling die ervoor zorgen dat een embryo minder optimaal groeit in het gezelschap van meerdere andere embryo's. In ieder geval zou het de moeite waard zijn om te bestuderen of bij een bewust beleid van terugplaatsing van maar een embryo, de resultaten in eenlingzwangerschappen beter zijn dan bij het huidige beleid.

De risicoverhoging die wij hebben vastgesteld bij de IVF-eenlingzwangerschappen, kan niet alleen worden verklaard uit kenmerken van de moeders zoals leeftijd en pariteit. We hebben in ons onderzoek voor een groter aantal factoren kunnen corrigeren dan de meeste andere auteurs tot nu toe. Zelf na correctie voor deze factoren bleef een statistisch significant verhoogd risico op vroeggeboorte ($OR=1.6$ voor de vergelijking met SMOCK en $OR=1.2$ voor de vergelijking met de LVR) en op groeivertraging ($OR=1.4$) bestaan. Restrictie van onze analyses tot kleine subgroep van IVF-, LVR- en SMOCK-cohort met een laag risico op alle gemeten factoren, veranderde deze conclusie niet. Onze resultaten komen overeen met die uit twee recente onderzoeken. Bergh et al (1999) onderzochten een grote groep IVF-zwangerschappen en vonden een verhoging van het risico op vroeggeboorte en laag geboortegewicht vergelijkbaar met onze uitkomsten. In hun analyse werd gestratificeerd naar meerlingzwangerschap, pariteit, leeftijd, jaar van geboorte en duur van de infertiliteit. Koudstaal et al (2000a) vinden vergelijkbare uitkomsten met die in ons onderzoek in een cohort van 307 IVF-zwangeren die paarsgewijs zijn gematched met een controlegroep van niet-IVF-zwangeren op leeftijd, lengte, BMI (Body Mass Index), roken, alcoholgebruik, etniciteit and medische en obstetrische voorgeschiedenis.

Ook bij de IVF-tweelingzwangerschappen in ons bestand worden resultaten gevonden die vergelijkbaar zijn met die bij de eenlingen. IVF-tweelingen hebben een respectievelijk 1,4 en 1,3 keer verhoogd risico op laag geboortegewicht en vroeggeboorte, na correctie voor zygositeit en een aantal andere covariaten (onpubliceerde data). Koudstaal et al (2000b) vergeleken 96 IVF-tweelingen met eenzelfde aantal controletweelingen gematched op zygositeit and een groot aantal maternale en zwangerschapsfactoren. Ook zij tonen aan dat IVF-tweelingen vaker te vroeg worden geboren en een lager geboortegewicht hebben dan controletweelingen.

Het is mogelijk dat onbekende aspecten van de onvruchtbaarheidsgeschiedenis van de IVF-moeders of van hun profiel het verhoogde risico bij IVF-eenlingzwangerschappen verklaren. De alternatieve hypothese is dat iets in de IVF-procedure het risico op negatieve zwangerschapsuitkomsten verhoogt. Als inderdaad de IVF-procedure op zichzelf leidt tot een hoger risico, dan kan er op dit moment alleen nog maar worden gespeculeerd over welk deel van de procedure hiervoor verantwoordelijk is.

Ons onderzoek wijst erop dat een zwangerschap na cryopreserving tot betere perinatale resultaten leidt dan een reguliere IVF-zwangerschap. Dit zou erop kunnen wijzen dat de hyperstimulatie in de IVF-procedure een negatief effect heeft op de gezondheid van het embryo en het verloop van de zwangerschap. Een aanverwante verklaring zou kunnen zijn dat het baarmoederslijmvlies in ongestimuleerde cycli van betere kwaliteit is dan in gestimuleerde cycli, wat een positief effect zou kunnen hebben op de groei van het embryo. De meeste IVF-zwangerschappen na cryopreserving in ons onderzoek waren het resultaat van ongestimuleerde cycli, terwijl slechts in 4% van de reguliere IVF-cycli geen hyperstimulatie was toegepast. Hyperstimulatie kan de circulerende relaxinespiegels verhogen (Johnson 1991), terwijl hogere serum-relaxinespiegels op hun beurt weer gecorreleerd lijken te zijn met premature geboorte (Weiss 1993) en met het aantal follicels in de voorafgaande cyclus (Kristianson 1996). Olivennes (1993) vond geen verschil in vroeggeboorterisico tussen een groep van 162 IVF-patienten and 263 onvruchtbare controles die met hyperstimulatie waren behandeld. Sommige studies laten zien dat ovariele hyperstimulatie tot laag geboortegewicht en groeivertraging kunnen leiden door verhoging van het IGFBP-1 (Insuline Groei Factor Bindend Proteïne) (Lino 1986, Howell 1989, Wang 1991, Johnson 1993, Johnson 1995). Een ander onderzoek suggereert dat in IVF-eenlingzwangerschappen meer abnormaal gevormde placenta's voorkomen (22% versus 6% in de controlegroep) en dat abnormale aanhechting van de navelstreng vaker voorkomt (Janiaux 1990). Bij gemanipuleerde voortplanting bij koeien en schapen leiden zowel opwekking van de ovulatie als het opkweken van het embryo tot nageslacht met een groter lichaamsgewicht, wat bij deze diersoorten een teken van pathologie is, alsmede tot meer aangeboren afwijkingen en hogere perinatale mortaliteit (Willadsen 1991, Walker 1992, Kruip 1997). De resultaten zijn slechter voor een opgewekte dan voor een natuurlijke ovulatie, en nog slechter voor een opgewekte ovulatie gevolgd door IVF (Wagendonk 2000, Willadsen 1991). Bij gemanipuleerde voortplanting bij dieren lijdt noch de donor van de gameten noch de recipiënt aan onvruchtbaarheid. Daarom moeten deze negatieve effecten, als ze echt bestaan, worden toegeschreven aan de IVF-procedure op zich. Het is duidelijk dat er meer onderzoek nodig is naar de verschillende aspecten van de IVF-procedure en hun mogelijke negatieve effecten voor specifieke aspecten van de procedure of het risicoprofiel van de moeders als oorzaak kunnen worden aangewezen.

Er zou samenwerking moeten worden gezocht met groepen wetenschappers die onderzoek bij dieren doen omdat de omstandigheden waaronder IVF bij dieren wordt

toegepast veel eenvoudiger te beheersen en te bestuderen zijn. Dit soort samenwerking zou ook licht kunnen werpen op de vraag of IVF bij de mens al of niet een verhoogd risico op geboortefwijkingen met zich meebrengt. Als IVF-onderzoek bij dieren duidelijk maakt welke geboortefwijkingen het meest voorkomen, zou moeten worden getracht gegevens over met name deze geboortefwijkingen bij de mens na IVF uit een groot aantal landen samen te voegen. Alleen dan zullen de aantallen groot genoeg zijn om conclusies te rechtvaardigen over het mogelijk vaker voorkomen van afwijkingen bij kinderen die bij koeien en schapen worden gesignaleerd.

Uit ons onderzoek bleek de ontwikkeling van IVF-kinderen op een leeftijd van 2 jaar binnen de normale grenzen te zijn, al was er een verhoogd risico op een afwijkende ontwikkeling als IVF-kinderen werden vergeleken met natuurlijk verwekte kinderen. Dit verhoogde risico lijkt te kunnen worden verklaard uit de grotere kans op vroeggeboorte na IVF. Een risico op langere termijn kan niet worden uitgesloten omdat veel problemen die verband houden met ongunstige perinatale omstandigheden pas veel later aan het daglicht treden. Er zijn thans nog onvoldoende gegevens beschikbaar om het risico op problemen op langere termijn te kunnen uitsluiten.

Ook voor vrouwen die een IVF-behandeling hebben ondergaan, zijn tal van mogelijke negatieve effecten nog onvoldoende onderzocht. Een grootschalig Nederlands onderzoek is momenteel aan de gang (van Leeuwen, schriftelijke mededeling) om het mogelijke verband tussen IVF-behandeling en eierstokkanker te onderzoeken. Verder kan totdat dit grondig is onderzocht, niet worden uitgesloten dat vrouwen die een IVF-behandeling en hyperstimulatie hebben ondergaan een verhoogde kans op andere vormen van kanker hebben.

Een cruciale vraag die nog niet is beantwoord is die naar de effectiviteit van IVF. Destijds is IVF geïntroduceerd als een optie voor de behandeling van paren die geen enkele kans op spontane bevruchting hadden. Het is duidelijk dat elke zwangerschap na IVF bij vrouwen met onherstelbaar beschadigde, verstopte of afwezige eileiders toe te schrijven is aan de IVF-behandeling. Momenteel wordt echter slechts een kwart tot een derde van alle IVF-behandelingen toegepast op vrouwen met een 'zuivere' afwijking aan de eileiders. Dat betekent dat de resterende paren een kans op een spontane bevruchting hebben die boven nul ligt. Helaas is weinig onderzoek verricht waarin groepen behandelde en onbehandelde paren zijn vergeleken die met elkaar overeenkwamen in alle belangrijke opzichte afgezien van de IVF-behandeling.

Tot dusver zijn er maar drie gerandomiseerde gecontroleerde studies uitgevoerd waarin IVF-behandeling is vergeleken met een wachttijd waarin andere behandelingen plaatsvonden (Jarrell 1993, Soliman 1993, Goverde 1999). De eerste twee studies, met respectievelijk 400 en 200 participanten, vergeleken IVF met 'andere behandelingen' tijdens een wachttijd van zes maanden. De onderzoekers konden de effectiviteit van IVF alleen aantonen voor vrouwen met een eileiderprobleem. In het onderzoek van Goverde et al werden 86 paren die alleen intra-uteriene inseminatie (IUI) kregen, vergeleken met 85 paren die IUI plus hyperstimulatie kregen en 87 paren die een IVF-behandeling ondergingen, met ten hoogste zes cycli in elke groep. Het percentage zwangerschappen per cyclus was het hoogst in de IVF-groep. Het cumulatieve zwangerschapspercentage was niet hoger in de IVF-groep dan in de andere groepen doordat in de IVF-groep meer paren van verdere behandeling afzagen voordat ze het maximale aantal van zes pogingen hadden bereikt. Er is nog geen onderzoek uitgevoerd waarin IVF-behandeling is vergeleken met geen enkele behandeling. Omdat bij paren

die te maken hebben met idiopathische of mannelijke verminderde vruchtbaarheid het bevruchtingspercentage naar schatting 2% per cyclus is (Goverde 1999), valt nog te bezien of de effectiviteit van IVF wel voldoende bewezen kan worden. Observationeel onderzoek waarin een IVF-groep met een controlegroep wordt vergeleken, lijdt steeds aan een kennelijke of mogelijke onvergelijkbaarheid van de beide groepen. Zulk onderzoek kan daardoor de noodzakelijke antwoorden niet geven. Met andere woorden, ondanks de wijdverbreide toepassing van IVF en de hoge kosten die de procedure met zich meebrengt, is er nog geen sprake van dat IVF gebaseerd is op wetenschappelijke bewijzen oftewel 'evidence' (Buitendijk 1995). De vraag of deze technologie effectiever is dan een conventionele behandeling of helemaal geen behandeling is tot op heden niet voldoende beantwoord. Gegeven het feit dat het ruim twee decennia geleden is dat IVF werd geïntroduceerd, dat vele nadelige effecten inmiddels zijn gebleken en dat andere nadelige effecten (nog) niet kunnen worden uitgesloten, is dit een vrij onthutsende conclusie.

Naar onze mening wordt het hoog tijd dat er een goed opgezet grootschalig onderzoek wordt opgestart, waaraan verschillende instellingen en mogelijk verschillende landen deelnemen, om aan te tonen of IVF effectief is en, zo ja, voor welke indicaties. Als IVF effectief blijkt te zijn voor alle indicaties of voor een subgroep, kunnen de perinatale uitkomsten van dat onderzoek worden gebruikt om mogelijke bijwerkingen te bestuderen. In een gerandomiseerd onderzoek zullen de behandelde en de onbehandelde groep veel beter vergelijkbaar zijn dan ooit het geval kan zijn in observationeel onderzoek. De groep kinderen in dit onderzoek zou nauw moeten worden gevolgd en moeten worden bestudeerd wanneer zij ouder zijn om eventuele ontwikkelingsproblemen te kunnen vaststellen, idealiter tot zij de reproductieve leeftijd hebben bereikt. De zus van Louise Brown, die eveneens met behulp van IVF werd verwekt, werd in 1999 als tiener moeder en had dus kennelijk geen vruchtbaarheidsproblemen. Een enkel geval is echter ontoereikend om te weerleggen dat de medische wetenschap met behulp van vruchtbaarheidstechnieken een nieuwe generatie van vrouwen en mannen creëert die zelf later hulp nodig kunnen hebben bij hun voortplanting. Tot dat een grootschalig onderzoek wordt opgezet zouden beleidsmakers en artsen behoedzaamheid moeten betrachten bij de toepassing van IVF.

Men zou er zelfs voor kunnen pleiten om paren alleen in aanmerking te laten komen voor een IVF-behandeling als ze ermee instemmen in een studie te participeren. Deze benadering is zeker haalbaar als de wachttijd in de ene groep vergelijkbaar is met de gebruikelijke wachttijd en korter is in de andere groep. Er kan misschien tegenin worden gebracht dat het onethisch is onzekerheid te introduceren over de effectiviteit van een gevestigde procedure die hoop biedt voor zo veel paren met vruchtbaarheidsproblemen. In het onderzoek beschreven in dit proefschrift bleken onvruchtbare paren echter uitstekend in staat te zijn zich informatie over de kans op succes eigen te maken zoals die door hun specialist werd overgebracht. Zij blijken realistisch genoeg te zijn om zich bewust te zijn van de afnemende kansen met een toenemende leeftijd van de vrouw. Verder blijken jongere onvruchtbare vrouwen meer emotionele problemen te hebben en problemen met sociale interactie. De boodschap dat hun kans op spontane bevruchting (in geval van idiopathische onvruchtbaarheid) groter zou kunnen zijn dan zij dachten zou wellicht positief kunnen zijn in plaats van belastend.

Ten slotte, doorgaan met het toepassen van een behandeling die kostbaar is en emotioneel zeer belastend is voor de vrouwen die ermee te maken krijgen, terwijl er

reële twijfel bestaat over de effectiviteit en vragen over mogelijke extra risico's van vroeggeboorte en ontwikkelingsstoornissen nog niet zijn beantwoord, is onvermijdelijk de meest onethische weg. Nu IVF tot deze nieuwe eeuw is doorgedrongen, kan de tijd rijp zijn voor goed doordacht en grootschalig onderzoek waarin aandacht wordt besteed aan aspecten van effectiviteit naast economische en psychologische aspecten van de procedure alsmede medische aspecten op de korte en langere termijn. Alleen dergelijk onderzoek zal ons in staat stellen vast te stellen of IVF aan de verwachtingen beantwoordt die het 22 jaar geleden heeft opgeroepen en of IVF inderdaad onvruchtbare paren in staat kan stellen een gezond kind te krijgen op een manier die zowel ethisch als sociaal aanvaardbaar is.

2.10 Referenties

- Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nugren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro-fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *The Lancet* 1999;354:1579-85.
- Buitendijk SE. Evidence-based in-vitro fertilisation. *The Lancet* 1995; 346: 901 (letter).
- Edwards R, Steptoe P. A matter of life. 1980. Finestrade Ltd. and Crownchime Ltd.
- Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intra-uterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000;355(9197):13-8.
- Heitman E. Social and ethical aspects of in vitro fertilization. *Intl J of Techn Ass in Health Care* 1999; 15:1, 22-35.
- Howell RJS, Economides D, Teisner B, Farkas AG, Chard T. Placental proteins 12 and 14 in pre-eclampsia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1989;68:237-40.
- Jarrell JF, Labell R, Goeree R, Milner R, Collins J. In vitro fertilization and embryo transfer: A randomized controlled trial. *The Online Journal of Current Clinical Trials*, Document no.73, July 1993.
- Jauniaux E, Englert Y, Vanesse M, Hiden M, Wilkin P. Pathologic Features of Placentas From Singleton Pregnancies Obtained by In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *Obstetrics and Gynecology*, 1990;76:61-4.
- Johnson MR, Okokon E, Collins WP, Sharma V, Lightman SL. The effect of human chorionic gonadotropin and pregnancy on the circulating level of relaxin. *J Clin Endocr Metabol* 1991;72:1042-7.
- Johnson MR, Abbas A, Norman-Taylor JQ, et al. Circulating placental protein 14 (PP14) in the first trimester of spontaneous and IVF pregnancies. *Human Reproduction*, 1993;8:323-6.
- Johnson MR, Irvine R, Hills F, et al. Superovulation, IGFBP-1 and birthweight. *European Journal of Obstetrics & Gynaecology and Reproductive Biology*, 1995;59:193-5.
- Keirse MJNC, Helmerhorst FM. The impact of assisted reproduction on perinatal health care. *Soz Präventivmed* 1995;40:343-51.
- Koudstaal N, Braat DDM, Bruinse HW, Naaktgeboren N, Vermeiden JPW, Visser GHA. Obstetric outcome of singleton pregnancies after in vitro fertilization. A pair-wise matched cohort study in four Dutch University hospitals. Accepted for publication, *Hum Reprod.* (2000a).
- Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM, Vermeiden JPW, Willemsen WNP, Visser GHA. Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals. *Hum Reprod* 2000b;15(4):935-40.

- Kristiansson P, Svärdsudd, Schoultz B von, Wramsby H. Supraphysiological serum relaxin concentration during pregnancy achieved by in-vitro fertilization is strongly correlated to the number of growing follicles in the treatment cycle. *Hum Reprod* 1996;11:2036-40.
- Kruip ThAM, Daas JHG den. In vitro produced and cloned embryos: effects on pregnancy, parturition and offspring. *Theriogenology* 1997;47:43-52.
- Lino K, Sjöberg J, Seppala M. Elevated circulating levels of a decidual protein, placental protein 12, in preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*, 1986;68:58-60.
- Olivennes F, Rufat P, André B, Pourade A, Quiros MC, Frydman R. The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from in-vitro fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself. *Hum Reprod* 1993;8:1297-1300.
- Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. *Fertility and Sterility*, 1993; 59:1239-44.
- Wagtendonk van-de Leeuw AM, Mullaart E, Roos de APW, Merton JS, Daas den JHG, Kemp B, Ruigh de L. Effects of different reproduction techniques: AI, MOET or IVP, on health and welfare of bovine offspring. *Theriogenology* 2000; 53:575-597.
- Walker SK, Heard TM, Seamark RF. In vitro culture of sheep embryos without co-culture: Successes and perspectives. *Theriogenology*, 1992; 37:111-26.
- Wang HS, Lim J, English J, Irvine L, Chard T. The concentration of insulin-like growth factor (IGF-1) and insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) in human umbilical cord serum at delivery: relation to fetal weight. *Journal of Endocrinology*, 1991;129:459-64.
- Weiss G, Goldsmith LT, Sachdev R, Hagen S von, Lederer K. Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1993;82:821-8.
- Willadsen WM, Janzen RE, McAlister RJ et al. The viability of late morulae and blastocysts produced produced by nuclear transplantation in cattle. *Theriogenology*, 1991; 35:161-170.

3 Aangeboren afwijkingen bij IVF-kinderen

3.1 Nederlandse samenvatting

Het aantal kinderen geboren na IVF zal de komende jaren verder stijgen. Dit is deels het gevolg van veranderingen in demografische factoren zoals een verder stijgende leeftijd waarop vrouwen aan kinderen beginnen en deels het gevolg van steeds verder gaande technologische ontwikkelingen.

Het is mogelijk dat IVF zwangerschappen een verhoogd risico hebben op aangeboren afwijkingen door eventuele teratogene effecten van de toegepaste hormoonbehandelingen of door tijdens de manipulaties geïnduceerde puntmutaties. In dit deelonderzoek van het landelijke IVF-onderzoek van TNO-PG en de IVF-klinieken is het aantal aangeboren afwijkingen vergeleken tussen IVF-kinderen en spontaan verwekte controlekinderen.

Voor deze vergelijking is gebruik gemaakt van de Landelijke Verloskunde Registraties uit 1995 en 1996. In deze registraties wordt naast zwangerschaps- en geboortegegevens ook summier informatie over de pasgeborene, waaronder aangeboren afwijkingen, geregistreerd. De geboorterecords van de IVF-kinderen uit het landelijke IVF-onderzoek van TNO-PG zijn in deze registraties opgespoord. Deze groep IVF geboorterecords is verder aangevuld met andere geboorterecords waarbij IVF als conceptiemethode gecodeerd was. Als controlegroep is gebruik gemaakt van de overige geboorterecords waarbij geboortes waar ovulatie-inductie, IUI of andere fertiliteitsbehandelingen gecodeerd stonden buiten beschouwing gelaten zijn. Het voordeel van deze studieopzet is dat zowel de gecodeerde aangeboren afwijkingen van IVF kinderen als van de controlegroep afkomstig zijn uit dezelfde registraties waardoor een eerlijke vergelijking gemaakt kan worden. Vaak is bij onderzoeken de informatie over aangeboren afwijkingen bij IVF-kinderen op een andere manier verzameld bijvoorbeeld met grondig lichamelijk onderzoek terwijl de informatie over aangeboren afwijkingen bij de controlegroep afkomstig is uit routinematige bijgehouden registraties. In dit onderzoek zijn 4.224 geboorterecords van IVF-kinderen vergeleken met 314.605 geboorterecords van controlekinderen.

Uit ander onderzoek en ook uit het IVF-onderzoek van TNO is duidelijk geworden dat de groep vrouwen die zwanger wordt na IVF in een aantal factoren niet vergelijkbaar is met de doorsnee groep zwangeren. Onder andere de leeftijd, pariteit en etniciteit van IVF-zwangeren is anders. Zo zijn IVF-zwangeren gemiddeld ouder, vaker primiparae en vaker van Nederlandse afkomst. Deze factoren worden allemaal geregistreerd in de Landelijke Verloskunde Registraties. Bij het vergelijken van de prevalentie aangeboren afwijkingen is met deze factoren (=confounders) rekening gehouden zeker omdat bijvoorbeeld een hogere leeftijd op zich ook al een risicofactor voor een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen is.

De *overall* prevalentie van aangeboren afwijkingen, de prevalentie per orgaansysteem en de prevalentie van specifieke aangeboren afwijkingen zijn vergeleken tussen de groep IVF-kinderen en de controlekinderen aan de hand van berekende odds ratios. De berekende ruwe odds ratio voor het overall risico op een aangeboren afwijking bij IVF-kinderen versus controlekinderen was 1,20 (95% betrouwbaarheidsinterval (=B.I.): 1,01-1,43), dat wil zeggen dat IVF kinderen 20% meer kans hebben om met een aangeboren afwijking geboren te worden. Echter, na correctie voor de moederlijke factoren leeftijd, pariteit en etniciteit was de odds ratio 1,03 (95% B.I.: 0,86-1,23), dat

wil zeggen dat er niet langer meer sprake was van een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij IVF-kinderen.

De prevalentie van aangeboren afwijkingen per orgaansystemen was voor de meeste orgaansystemen iets hoger bij IVF-kinderen dan bij de controlekinderen. Alleen de prevalentie van afwijkingen aan het cardiovasculaire orgaansysteem was statistisch significant hoger voor de IVF-kinderen. Dit werd veroorzaakt door het vaker ontbreken van één navelarterie bij de IVF-kinderen vergeleken bij de controlekinderen, wat overigens een vrij onschuldige afwijking is. Ook een aantal andere kleine afwijkingen zoals een klompvoetje was iets verhoogd bij de IVF-kinderen. Dit kunnen echter toevalsbevindingen zijn aangezien er veel aangeboren afwijkingen bestudeerd zijn. Ook zou dit het gevolg kunnen zijn van een resterend verschil in wijze van registreren ondanks het feit dat voor zowel de IVF-kinderen als de controlekinderen van dezelfde registraties gebruik is gemaakt. Het is mogelijk dat aangeboren afwijkingen zorgvuldiger geregistreerd worden als bekend is dat het om een IVF-kind gaat terwijl bij spontaan verwekte kinderen voor sommige kleine afwijkingen mogelijk niet de moeite genomen wordt om deze te diagnosticeren of te registreren. Binnen deze groepen specifieke aangeboren afwijkingen waren de aantallen te klein om te kunnen corrigeren voor moederlijke factoren.

Er kan geconcludeerd worden dat de geobserveerde verhoogde kans op een aangeboren afwijking bij een IVF-kind volledig toegerekend kan worden aan karakteristieken van de moeder en niet aan enige stap in de IVF-procedure.

3.2 Engelstalig artikel, begin februari 2002 aangeboden aan Human Reproduction

Congenital malformations in 4,224 children conceived after in vitro fertilisation

S. Anthony¹, S.E. Buitendijk¹, C.A. Dorrepaal¹, K. Lindner¹, A.L. den Ouden¹

¹ TNO Prevention and Health, Leiden, Department of Reproduction and Perinatology

Abstract

Background: The percentage of children born after IVF will continue to increase due to demographic changes such as increasing maternal age and new developments in assisted reproduction techniques. IVF conceptions may carry an increased risk of congenital malformations.

Methods: We compared overall and specific congenital malformation rates calculated for IVF children (n=4,224) and naturally conceived children (n=314,605), using records from the same national database and controlling for confounding maternal factors.

Results: The overall crude odds ratio for the risk of any malformation for IVF children compared to naturally conceived children was 1.20 (95% C.I. 1.01-1.43). After correction for differences in maternal age, parity and ethnicity between the IVF and control population the odds ratio was 1.03 (95% C.I.: 0.86-1.23). The crude odds ratio for IVF children appeared higher for the cardiovascular organ system and for several specific minor congenital malformations. This could, however, be chance findings due to comparison of many malformation categories or may result from remaining differences in ascertaining malformations between IVF children and naturally conceived children.

Conclusions: The small increase in overall congenital malformations observed in the IVF children appears to be attributable to differences in maternal characteristics and not to any aspect of the IVF procedure.

Keywords: Congenital malformations / IVF children / registration practice

Introduction

At present approximately 1.5% of all babies in the Netherlands are born after In Vitro Fertilisation (IVF) or IntraCytoplasmic Sperm Injection (ICSI). In the coming years this percentage is likely to increase further as a result of demographic changes such as increasing maternal age and due to new developments in assisted reproduction techniques.

Many studies have recently concluded that IVF pregnancies carry an increased risk for multiplicity, perinatal mortality, preterm birth and low birthweight in comparison to pregnancies after spontaneous conception. (Rufat et al., 1994; Koudstaal et al., 2000; Beral & Doyle 1990) It has also been hypothesised that IVF conceptions may carry an increased risk of congenital malformations. Theoretically, an increase in congenital malformations after IVF may be caused by an increase in chromosomal aberrations due to the relatively advanced age of the infertile couples and an increased rate of fertilisation by abnormal spermatozoa. Moreover, the IVF-procedure may induce point mutations by the actions of physical and chemical teratogens thereby enhancing the risk of congenital malformations. (Biggers 1981)

Several studies have investigated the incidence of congenital malformations in IVF conceptions. Some report a possible increase in the incidence of central nervous system defects, specifically neural tube. (Beral & Doyle 1990; Ericson & Källén 2001; Bergh et al., 1999; Rizk et al., 1991; Lancaster 1987; FIVNAT 1995) Others indicate possibly higher risks of chromosomal abnormalities, alimentary tract atresia, urogenital abnormalities and limb malformations. (Ericson & Källén 2001; Rizk et al., 1991; Westergaard et al., 1999. However, the majority of studies conclude that there is no evidence of an increase in the occurrence of malformations. (Rufat et al., 1994; D'Souza et al., 1997; Saunders et al., 1996; Wennerholm et al., 1991; Dhont et al., 1997; Olivennes et al., 1997.

Because most of these reports only concern small numbers of IVF pregnancies, without a proper control group, no firm conclusions can be drawn. Most of the studies use general population statistics as reference rates for congenital malformations which is not appropriate as IVF mothers differ in age, parity and obstetric history from the general population of women. Other methodological problems involve the difference in procedures by which malformations are diagnosed and registered in the compared groups. The malformation rates in the general population are mostly derived from routine registers, whereas the rates within the IVF population often result from detailed examination and follow-up.

In this study we investigated whether a difference existed in overall and specific congenital malformation rates between children born after IVF (n=4,224) and naturally conceived children, controlling for several confounding maternal factors. Records of the national database of obstetrics and neonatology were used both for the IVF children and for the controls.

By comparing the number of congenital malformations registered for the IVF children in the national database with the number registered in specific questionnaires collected from the same group of children as part of a large survey of IVF pregnancies, the difference in registration practice of congenital malformations between these two data sources was determined.

Materials and methods

Routine data on congenital malformations in IVF children and naturally conceived children was obtained from three national professional perinatal and neonatal registers: the National Perinatal Database for Primary Care, a register of midwife assisted births; the National Perinatal Database for Secondary Care, a register of obstetrician assisted births; and the National Neonatology Database, carried out by paediatricians. The National Perinatal Databases contain anonymous records on pregnancies with a gestational age of at least 16 weeks. Midwives and obstetricians register concise maternal demographic information, detailed information on the pregnancy and delivery, including conception method if not natural, and information on the newborn, including congenital malformations detected in the first week after birth. The National Neonatology Database contains anonymous records on all admissions of newborns to paediatric neonatal departments within the first 28 days of life, and on re-admissions for neonatal problems. Paediatricians register brief perinatal information and detailed information about the physical condition of the newborns, including congenital malformations diagnosed within the first month of life. Since 1995, these databases have been linked annually. (Anthony S et al., 2001) The years 1995 and 1996 were used for this study. In this period approximately 85% of all Dutch births were registered in this linked perinatal database and from an additional 7% of all births information on either the pregnancy or the postnatal period was available.

In this perinatal database all birth records of children conceived after spontaneous pregnancies were selected to constitute a control population (n=314,605) by excluding all pregnancies where the use of any assisted reproduction method such as hormonal ovulation induction, intra-uterine insemination or IVF was coded.

The IVF study population consisted of a cohort of 1,925 IVF children (including 9% ICSI) born in 1995 and 1996. This IVF cohort is part of a larger survey including more than 50% of all IVF births in the Netherlands from 1994-1996. (Buitendijk 2000) Detailed information on the kind of congenital malformations was collected by questionnaires addressed to both the mothers of the IVF children and the obstetricians involved in the pregnancy and delivery care. These questionnaires were completed approximately within two months after birth.

Comparing information resulting from specific questionnaires for this IVF cohort with information recorded on a routine basis for the controls may introduce a large bias. To avoid this ascertainment bias we traced in the national perinatal database, the birth records of the children in the IVF cohort. Because no unique identification is currently available in the Netherlands a statistical matching procedure had to be applied. Using specific maternal and infant variables we were able to find the birth records of 89% of the children of this IVF cohort (n=1,716). In 79% of these traced records the conception method was correctly coded as "IVF". Further, all other birth records in this national perinatal database coding "IVF" as conception method (n=2,508) were added to the IVF study population. Thereby the IVF study population included a total of 4,224 IVF children. The congenital malformations recorded in the birth records of these IVF children were compared with the congenital malformations recorded in the birth records of the control population selected from the same database.

Possible differences in registration practice of congenital malformations were investigated in the children of the IVF cohort for whom information on congenital malformations was available both from the standard birth records in the national perinatal database and from the specific questionnaires completed by the IVF-mothers and obstetricians (n=1,716).

In the national perinatal database congenital malformations are classified through a standard coding system. Congenital malformations are coded by organ system in

specific categories or in non-specific categories if no details are known. Eight different organ systems are distinguished with 51 specified and 20 unspecified categories of congenital malformations. This classification was also used to code the malformations reported in the specific questionnaires of the IVF cohort. All specific malformations, the total number of malformations per organ system and the overall incidence of all malformations were compared for the IVF study population and the control population. In this study a distinction was also made between major and minor congenital malformations based on the severity of the malformation. The calculated differences in malformation rates were expressed using odds ratios and 95% confidence intervals. The chi-square test was used to test for any significant difference in malformation rate ($p < 0.05$). The Fischer Exact Test was used when the numbers were very small. A logistic regression model was used to correct the estimated odds ratio for the overall number of malformations for the distribution of the maternal characteristics "age of the mother", "parity" and "ethnicity" by introducing them as covariates into the model. The statistical analyses were performed in SPSS, version 10.

Results

table I

Table I shows the overall number of children with congenital malformations and the number of children with minor, major and unspecified congenital malformations in both the IVF study population (n=4,224) and the naturally conceived control population (n=314,605). In total, 178 congenital malformations were observed in 137 IVF children (3.2%). In the control population 10,557 congenital malformations were coded in 8,526 children (2.7%). The overall odds ratio for the risk of any malformation for IVF children compared to naturally conceived control children was 1.20 (95% C.I.: 1.01-1.43). Similar odds ratios were found for children with major, minor and unspecified congenital malformations. These odds ratios were, however, no longer significant due to the smaller number of congenital malformations in these different subcategories.

After taking into account differences in maternal characteristics between the IVF and control population by correcting for the confounding factors, "maternal age", "parity" and "ethnicity", the odds ratio was 1.03 (95% C.I.: 0.86-1.23, table I).

figure 1

Further investigation of congenital malformations occurring in the different organ systems was performed (figure 1). Except for the category "skin and abdominal wall malformations" and "chromosomal and syndromal malformations", the odds ratios for IVF children appeared slightly higher for every specific organ system. Only for cardiovascular malformations the difference reached statistical significance (OR=1.56, 95% C.I.: 1.10-2.22). Further exploration of the cardiovascular system abnormalities showed that all specific cardiovascular malformations were more frequently reported in IVF children, the odds ratios ranging from 1.32 to 4.38 (figure 2). Only the difference in occurrence of "single umbilical artery", however, reached statistical significance (OR=1.93, 95% C.I.: 1.11-3.35).

figure 2

Neural tube defects did not occur more frequently in the IVF group. Although the odds ratios of all specific central nervous system malformations ranged between 1.10 and 5.73, none of the differences reached statistical significance (figure 3).

figure 3

When comparing all specific malformations that can be coded in the national database, the results were variable, some malformations being more frequent in IVF children and others less frequent. The only malformations that occurred significantly more frequent in IVF children were the relatively minor malformations, "single umbilical artery", "inguinal hernia", "club foot" and "other unspecified skeletal and muscular malformations". These findings could, however, be chance findings due to the many categories of congenital malformations compared between the IVF study population and the control population.

To determine the difference in registration practice between routinely filled in birth records from the national perinatal database and information obtained by questionnaires completed by both obstetricians and mothers, we compared in 1716 children of our IVF survey the prevalence of congenital malformations in their birth records to their specific questionnaire information. The prevalence of congenital malformations recorded in the specific questionnaires appeared almost twice as high as the prevalence based on the birth records of the same children (5.0% vs. 2.7% respectively). Of the non-registered cases 67% concerned congenital malformations not visible at birth and therefore not recorded within the time period between birth and the completion of the birth record or concerned minor malformations that may not have been considered worth recording such as "single umbilical artery", "hypospadias" or "skin tags". For 16 congenital malformations, however, non-recording in the birth records could not be explained, resulting in a true underregistration of congenital malformations in birth records of the national perinatal database of 17%.

Discussion

Hypothetically, the number of birth defects may be increased when ovulation, fertilisation and early embryonic development occur under influence of medicine and in an artificial environment. In our study we found a slightly increased risk of malformations for IVF children (OR=1.20, 95% C.I. 1.01-1.43). However, after correction for the fact that IVF mothers were older, of lower parity and more often of Dutch origin the increased risk disappeared (OR=1.03, 95% C.I. 0.86-1.23). This suggests that the small increase in malformations observed in the IVF children is completely attributable to differences in maternal characteristics and not to any aspect of the IVF procedure.

The strength of our study in comparison to earlier studies is that we were able to use the same data source of congenital malformations for the IVF children and the naturally conceived children. Moreover, our sample size was sufficiently large to test for differences in overall rate of malformations as well as to correct for confounding maternal characteristics. A large number of previous studies are difficult to interpret due to small sample size, different data sources used to ascertain malformations for the IVF and the control group and the fact that no adequate control population was available and controlling for confounding factors was not possible. (Morin et al., 1989; Sutcliffe et al., 1995; Ron-El et al., 1994; Petersen et al., 1995; Verlaenen et al., 1995; Rufat et al., 1994; Olivennes et al., 1997)

We determined that the standard birth records in the national perinatal database used for the comparison of malformation rates tend to under-report approximately 17% of the congenital malformations visible at birth. This underreporting is probably similar for the IVF group and the naturally conceived control group or slightly higher in the control group because IVF children are possibly examined more thoroughly at birth. This would not, however, influence the drawn conclusion of no difference in congenital malformations between IVF and naturally conceived children. The underregistration of congenital malformations in routinely filled in birth records is a well-known phenomenon. A longer and more detailed follow-up often results in more accurate registration of congenital malformations. (Marazite et al., 2002)

A small excess risk of malformations in IVF children was shown for all organ systems except for the category "skin and abdominal wall malformations" and "chromosomal and syndromal malformations". Only the cardiovascular organ system reached statistical significance. The specific malformations within the different organ systems occurred often slightly more frequently in the IVF children, but sometimes less frequently. Of all the specific malformations only the increases in the IVF children of the relatively minor malformations, "single umbilical artery", "inguinal hernia", "club foot" and "other unspecified skeletal and muscular malformations" reached statistical significance. Many comparisons were made for all the specific malformations between the IVF and the control group. Therefore, these increases could be chance findings due to multiple testing. Due to relatively small numbers in each specific congenital malformation group, we were not able to correct for possible confounding factors. It is likely that, as was observed for the overall incidence of malformations, maternal factors such as age and parity, rather than the IVF procedure itself, may have an influence on the occurrence of specific malformations. Therefore, the interpretation of the small increases in congenital malformations observed in almost all organ systems is difficult. The increases could indicate a real increase in malformations that becomes more pronounced when using a larger study size. On the other hand we would expect that, if there was a harmful effect of the IVF procedure, malformations of only some specific organ systems or malformations originating from one common cause would be increased. Instead, we observed small increases in malformations of various organ

systems. It is, therefore, more likely that special surveillance of children conceived by IVF, such as antenatal surveillance or more thorough paediatric examination after birth, could have resulted in some defects being diagnosed and recorded in the IVF birth records that would not have been noted and recorded for naturally conceived children, despite the use of the same data source. This is particularly likely for minor malformations since minor defects do not always have firm diagnostic criteria.

Ericson et al. (2001) studied the Medical Birth Registry of 1982-1997 and reported an excess of congenital malformations for IVF children (OR=1.47). Ericson & Källén (2001) In accordance with the present study, the excess risk disappeared when confounders were taken into account. In the study of Dhont et al. (1999) the increase in overall risk of congenital malformations was also no longer significant after correcting for maternal age. (Dhont et al., 1999)

Our study did not reveal any increased risk of neural tube defects or other defects of the central nervous system for IVF children, contrary to other studies. (Ericson & Källén 2001; Rizk et al., 1991; Lancaster 1987; Bergh et al., 1999; FIVNAT 1995; Beral & Doyle 1990) Our study did also not confirm the higher than expected numbers of chromosomal malformations in IVF children reported by others. (Macas et al., 2001; Rizk et al., 1991; Westergaard et al., 1999) Likewise, our study did not reveal the excess risk for alimentary atresia reported by Ericson et al. (Ericson & Källén 2001) In the present study an increase in the number of clubfeet and other skeletal and muscular malformations was found. Rizk et al. also showed a higher than expected number of limb malformations and animal studies also reported more limb malformations in calves born after in vitro production. (Rizk et al 1991; Wagtendonk-de leeuw van et al., 2000)

Several studies reported an increase in hypospadias for boys born after IVF and especially after ICSI, relating the occurrence of hypospadias to the paternal subfertility. (Silver et al 1999; Ericson & Källén 2001; Wennerholm et al., 2000) Using the standard birth records, we found no overall increase in hypospadias in our IVF children. We were, however, not able to distinguish between IVF and ICSI children within the birth records of the national perinatal database since no separate coding for ICSI is being used. In the subgroup of IVF children for whom detailed questionnaire information was available, a distinction could be made between IVF and ICSI conception. When comparing the number of diagnosed hypospadias within these two groups a significantly higher number of hypospadias was reported for the ICSI children (OR=5.48, 95% C.I. 1.70-17.65) than for the IVF children. This increase in hypospadias should be further investigated by comparing children conceived through ICSI with naturally conceived children, controlling for confounding factors.

In conclusion, in our study the overall risk of congenital malformations was slightly increased for IVF children compared to naturally conceived children. This increase could, however, be totally ascribed to differences in maternal characteristics between the IVF mothers and the mothers conceiving naturally. To make statistically meaningful comparisons of specific malformations with sufficient power, data pooling of malformations reported in several comparable studies and continued follow-up is necessary to achieve large enough numbers of specific malformations.

Acknowledgements

We are indebted to all the IVF clinics in the Netherlands, to the Royal Dutch Midwifery Organisation (KNOV), to the Dutch Association for Obstetrics and Gynaecology (NVOG) and to the Paediatric Association of the Netherlands (NVK) and all their members. Without their help and their continuing data collection this work would not have been possible. We also thank PRISMANT Health Care Information who made the perinatal registers accessible for this research.

References

- Anthony, S., Pal-de Bruin van der, K.M., Graafmans, W.C., et al. (2001) The reliability of perinatal and neonatal mortality rates: differential under-reporting in linked professional registers vs. Dutch civil registers. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 15, 306-314.
- Beral, V. & Doyle, P. (1990) MRC Working Party on Children conceived by In Vitro Fertilisation: births in Great Britain resulting from assisted conception, 1978-87. *Br.Med.J.* 300, 1229-1233.
- Bergh, T., Ericson, A., Hillensjö, T., et al. (1999) Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 354, 1579-1585.
- Biggers, J.D. (1981) In vitro fertilization and embryo transfer in human beings. *N.Engl.J.Med.* 304, 336-341.
- Buitendijk, S. E. IVF pregnancies: outcome and follow-up. 2000. Leiden University. Thesis/Dissertation
- D'Souza, S.W., Rivlin, E., Cadman, et al. (1997) Children conceived by in vitro fertilisation after fresh embryo transfer. *Arch. Dis. Child.* 76, F70-F74
- Dhont, M., Neubourg de, F., Elst van der, J. et al. (1997) Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *J. Assist. Reprod.Gen.* 14, 575-580.
- Dhont, M. (1999) Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: A case-control study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 181, 688-695.
- Ericson, A. & Källén, B. (2001) Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum. Reprod.* 16, 504-509.
- FIVNAT, F.I.V.N. (1995) Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. *Fertil. Steril.* 64, 746-756.
- Koudstaal, J., Braat, D.D.M., Bruinse, H.W., et al. (2000) Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum. Reprod.* 15, 1819-1925.
- Lancaster, P.A.L. (1987) Congenital malformations after in-vitro fertilisation. *Lancet* 1392-1392.
- Macas, E., Imthurn, B. & Keller, P.J. (2001) Increased incidence of numerical chromosome abnormalities in spermatozoa injected into human oocytes by ICSI. *Hum. Reprod.* 16, 115-120.
- Marazita, M.L., Bodurtha, J.N., Corey, L., et al. (2002) Development of the Virginia congenital anomalies reporting and education system (VaCARES): two pilot projects. *South. Med. J.* 85, 608-614.
- Morin, N.C., Wirth, F.H., Johnson, D.H., et al. (1989) Congenital malformations and psychosocial development in children conceived by in vitro fertilization. *J. Pediatr* 115, 222-227.
- Olivennes, F., Kerbrat, V., Rufat, P., et al. (1997) Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 67, 284-289.
- Petersen, K., Hornnes, P.J., Ellingsen, S., et al. (1995) Perinatal outcome after in vitro fertilisation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 74, 129-131.
- Rizk, B., Doyle, P., Tan, S.L., et al. (1991) Perinatal outcome and congenital malformations in in-vitro fertilization babies from the Bourn - Hallam. *Hum. Reprod.* 6, 1259-1264.
- Ron-El, R., Lahat, E., Golan, A., et al. (1994) Development of children born after ovarian superovulation induced by long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist and menotropins, and by in vitro fertilization. *J. Pediatr.* 125, 734-737.

- Rufat, P., Olivennes, F., Mouzon de, et al. (1994) Task force report on the outcome of pregnancies and children conceived by in vitro fertilization (France: 1987 to 1989). *Fertil. Steril.* 61, 324-330.
- Saunders, K., Spensley, J., Munro, J. et al. (1996) Growth and physical outcome of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 97, 688-692.
- Silver, R.I., Rodriguez, R., Chang, T.S.K. et al. (1999) In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J. Urol.* 161, 1954-1957.
- Sutcliffe, A.G., D'Souza, S.W., Cadman, J., et al. (1995) Minor congenital anomalies, major congenital malformations and development in children conceived from cryopreserved embryos. *Hum. Reprod.* 10, 3332-3337.
- Verlaenen, H., Cammu, H., Derde, M.P. et al. (1995) Singleton pregnancy after in vitro fertilization: expectations and outcome. *Obstet. Gynaecol.* 86, 906-910.
- Wagtendonk-de Leeuw van, A.M., Mullaart, E., Roos de, A.P.W., et al. (2000) Effects of different reproduction techniques: AI, moet or IVP, on health and welfare of bovine offspring. *Theriogenology* 53, 575-597.
- Wennerholm, U.-B., Bergh, C., Hamberger, L., et al. (2000) Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum. Reprod.* 15, 944-948.
- Wennerholm, U.B., Janson, P.O., Wennergren, M. et al. (1991) Pregnancy complications and short-term follow-up of infants born after in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 70, 565-573.
- Westergaard, H.B., Tranberg Johansen, A.M., Erb, K. et al. (1999) Danish national in-vitro- fertilization registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum. Reprod.* 14, 1896-1902.

Table I: Number of children with one or more congenital malformation in the IVF study population and the naturally conceived control population, with corresponding odds ratios

	IVF population n=4.224	Control population n=314.605	Crude odds ratio (95% C.I.)	Corrected odds ratio ^a (95% C.I.)
N of children with one or more congenital malformations	137	8526	1.20 (1.01-1.43)	1.03 (0.86-1.23)
N of children with one or more <i>minor</i> congenital malformations	54	3445	1.17 (0.90-1.54)	^b
N of children with one or more <i>major</i> congenital malformations	28	1700	1.23 (0.85-1.79)	^b
N of children with one or more <i>unspecified</i> congenital malformations ^c	55	3381	1.22 (0.93-1.59)	^b

^aA logistic regression model was used to correct the crude odds ratio for the maternal confounders “maternal age”, “parity” and “ethnicity”

^bCorrection for maternal confounders was not performed since the crude odds ratios were not significant and the numbers of congenital malformations in the different categories were small

^cThese congenital malformations could not be divided into major or minor malformations because they were coded as general non-specific categories of malformations e.g. “other congenital malformations of CNS”

Figure 1: Calculated odds ratios for different organ systems, for the IVF study population versus the naturally conceived control population

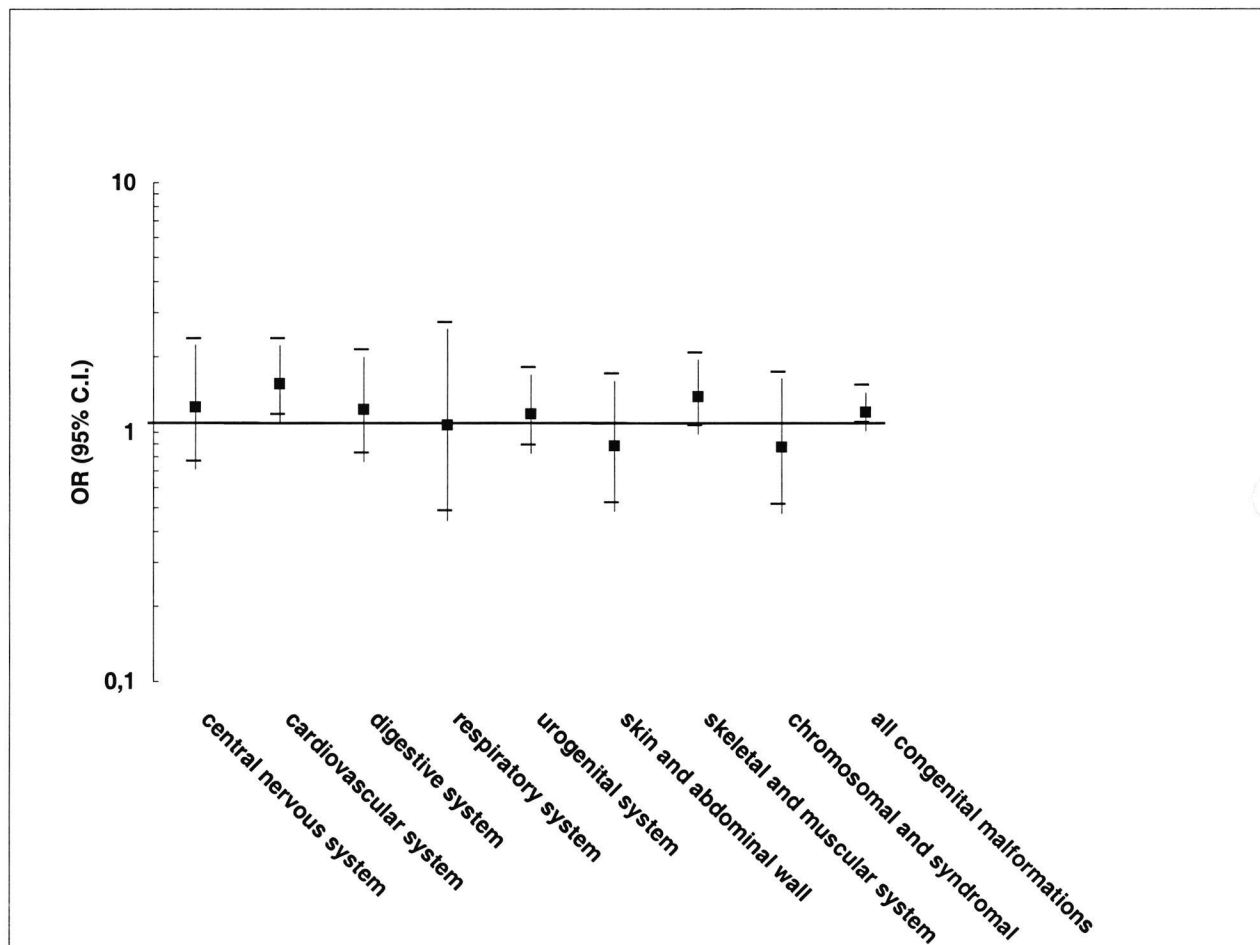
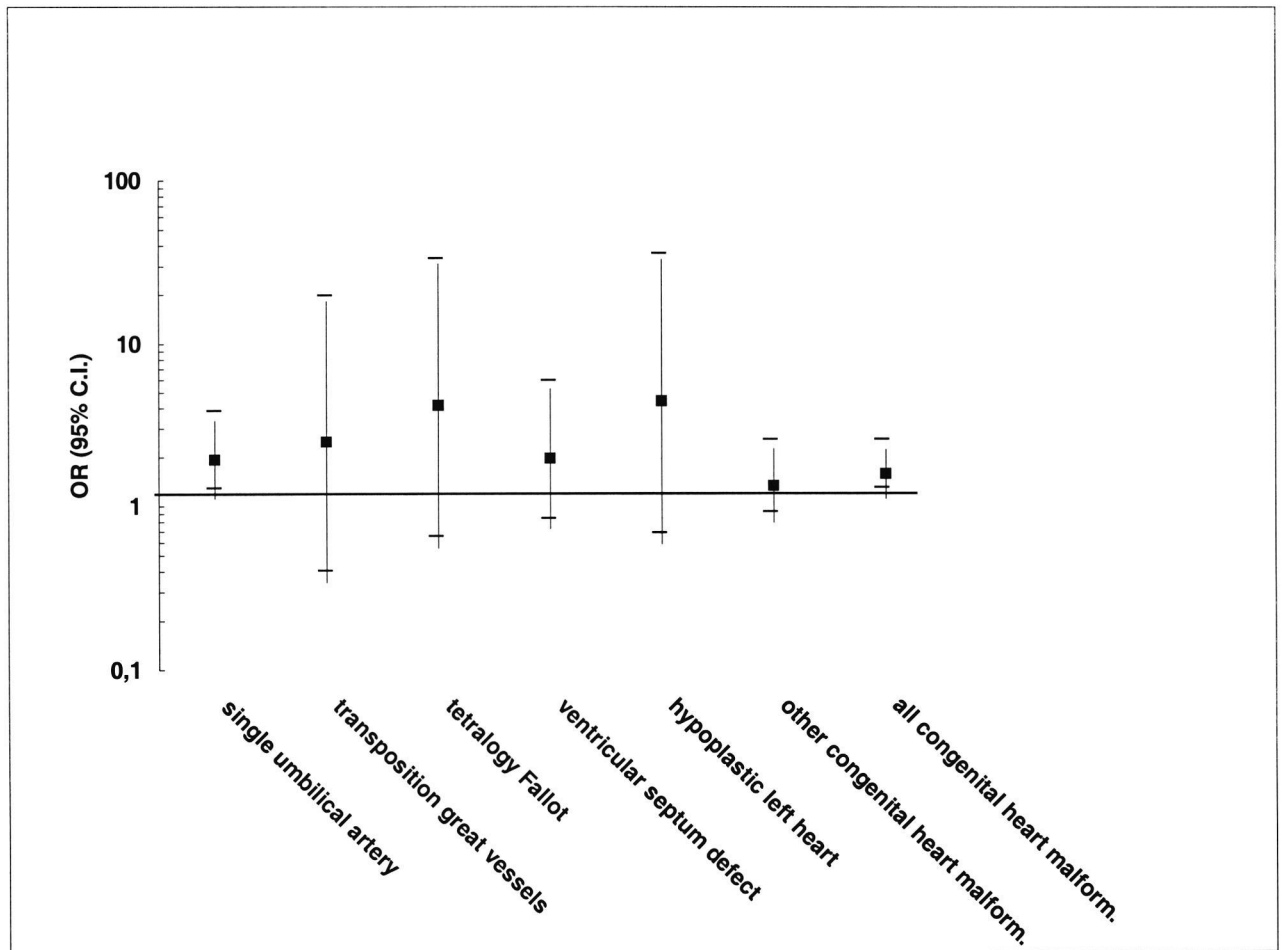
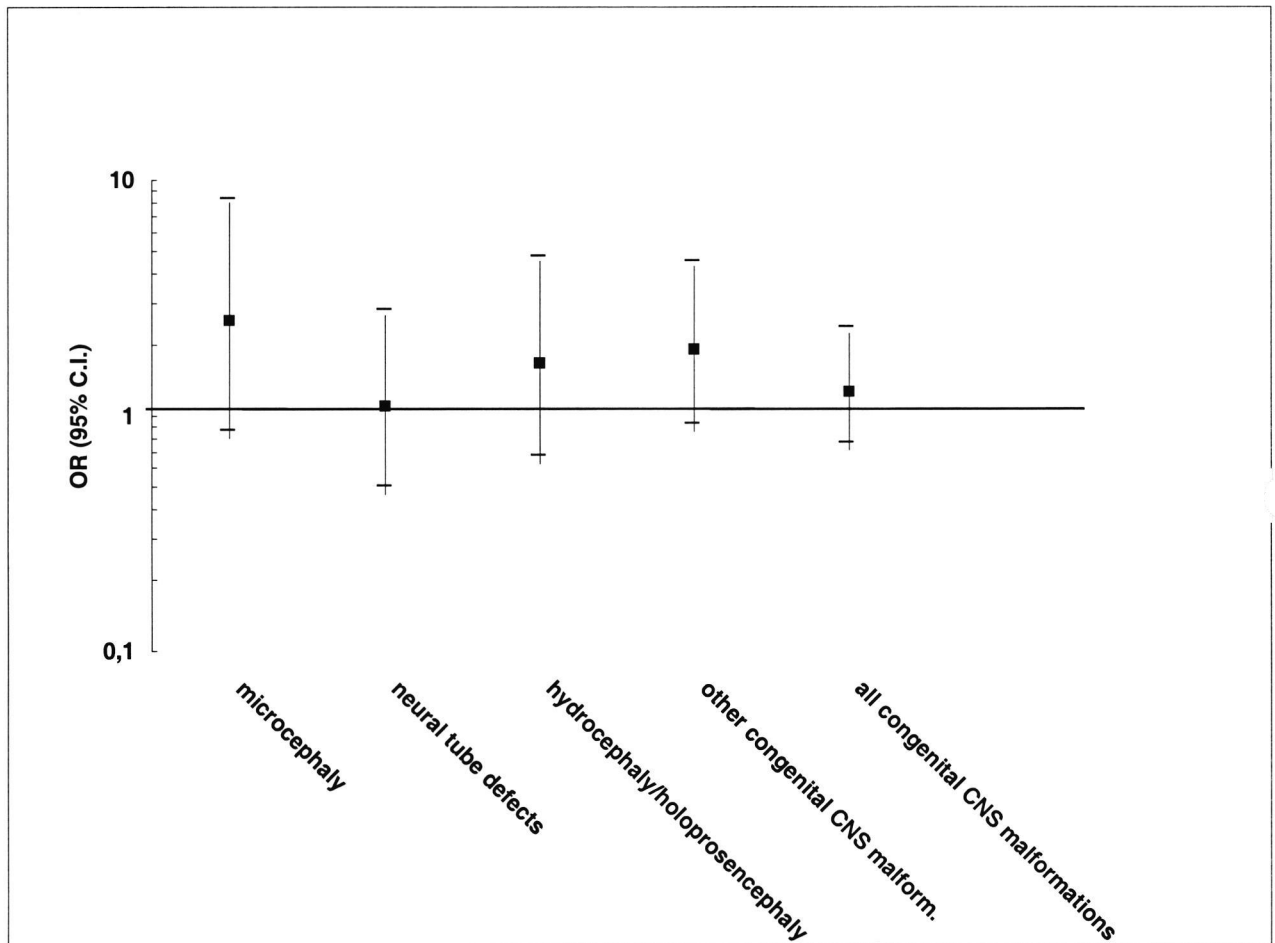


Figure 2: Calculated odds ratios for cardiovascular malformations, for the IVF study population versus the naturally conceived control population



'coarctation aortae' and 'tricuspid atresia/stenosis' are not shown because these malformations were not reported in the IVF study population

Figure 3: Calculated odds ratios for central nervous system malformations, for the IVF study population versus the naturally conceived control population



No 'encephalocele' was reported in the IVF study group and the category 'neuromuscular disease' is not depicted because the 95% confidence interval is large (OR=5.73 (0.75-43.81))

4 Tweelingen na IVF

4.1 Inleiding

Door het beleid van terugplaatsing van meer dan een embryo om de kans op zwangerschap na IVF te verhogen, is een groot deel van de IVF-zwangerschappen een meerlingzwangerschap. In Nederland is ongeveer 25-30% van de zwangerschappen na IVF een meerlingzwangerschap. Door het 'twee, tenzij'-beleid (in principe niet meer dan twee embryo's terugplaatsen, tenzij ze van slechte kwaliteit zijn of de vrouw een hoge leeftijd heeft) zijn dit in Nederland vooral tweelingzwangerschappen en bijna geen drie- of vierlingen. Tweelingzwangerschappen hebben in het algemeen slechtere uitkomsten dan eenlingzwangerschappen.

Uit de literatuur blijkt dat IVF-tweelingzwangerschappen dezelfde of slechtere uitkomsten hebben als controle tweelingzwangerschappen (Tallo 1994, Oliiviennes 1996, Augustsson 1997, Bernasko 1997, Dhont 1997, Moise 1998, Koudstaal 2000). De aantallen onderzocht zijn relatief klein in de meeste studies (tussen de 20 en 125 IVF-tweelingen en tussen de 21 en 453 controletweelingzwangerschappen) en vaak is niet gematched op maternale karakteristieken. Een groter probleem is dat in de meeste onderzoeken geen rekening is gehouden met het feit dat IVF-zwangerschappen vaker dan controlezwangerschappen dizygote tweelingen betreffen. De uitkomsten van zwangerschappen met een dizygote tweeling zijn beter dan die met een monozygotetweelingen. In de laatste groep treden vaker problemen op met discordante groei en twin-twin transfusies, die de uitkomst van de zwangerschap nadelig kunnen beïnvloeden. Wanneer geen rekening wordt gehouden met de verschillen in zygositeit, kan het lijken of IVF-tweelingzwangerschappen betere uitkomsten hebben dan controlezwangerschappen, terwijl het verschil toe te schrijven is aan het feit dat IVF-zwangerschappen vaker dizygote tweelingen betreffen. In de onderzoeken waar is gematched op zygositeit hebben IVF-zwangerschappen vaker slechtere uitkomsten dan controlezwangerschappen (Bernasko 1997, Moise 1998).

Onze IVF-studie laat ook zien dat de kans op vroeggeboorte, laag geboortegewicht en perinatale sterfte in de hele groep IVF-kinderen ten opzichte van de (LVR-)controlekinderen groter is: respectievelijk 25,8% vs. 7,6%, 31,1% vs. 7,7% en 5,2% vs. 1,6%. Ook IVF-eenlingen blijken in de landelijke IVF-studie iets meer risico te hebben op vroeggeboorte en laag geboortegewicht dan controle-eenlingen. Om te bestuderen of ook voor IVF-tweelingen het risico op nadelige uitkomsten verhoogd is, is deze groep apart geanalyseerd.

4.2 Methoden

Alleen tweelingparen van verschillend geslacht (die dus dizygoot moeten zijn) uit de LVR- controlegroep vergeleken met de tweelingen in de IVF-groep. Alle IVF-tweelingen (n=978) zijn vergeleken met de verschillend geslachtelijke controletweelingen uit de LVR (n=1440).

4.3 Resultaten

De hele groep IVF-tweelingen (n=978) uit het landelijke onderzoek blijkt ten opzichte van LVR-controletweelingen (n=4745) geen verhoogd risico te hebben op vroeggeboorte of laag geboortegewicht en geen lagere gemiddelde zwangerschapsduur of lager gemiddeld geboortegewicht te hebben. Vervolgens zijn 978 tweelingkinderen in de IVF-groep vergeleken met 1440 tweelingkinderen in de LVR-groep. In deze analyse blijkt de IVF-groep een iets verhoogd risico op ongunstige uitkomsten te hebben. Voor IVF-tweelingen is na correctie voor maternale factoren en wel of geen inleiding/sectio, het relatief risico op laag geboortegewicht ten opzichte van de dizygote controlegroep 1,2 ($p=0,03$), het gemiddeld geboortegewicht 78 gram lager dan in de controlegroep ($p=0,01$), het relatief risico op vroeggeboorte 1,3 ($p=0,007$) en de gemiddelde zwangerschapsduur 3,5 dagen korter ($p=0,001$).

4.4 Conclusie

Als groep hebben IVF-tweelingen met de controlegroep vergelijkbare zwangerschapsuitkomsten. Wanneer alleen dizygote paren worden vergeleken, hebben IVF-tweelingkinderen een iets grotere kans op vroeggeboorte en laag geboortegewicht.

Deze resultaten zijn in bewerking voor publicatie in een Engelstalig medisch blad

5 IVF-moeders

5.1 Inleiding

Het is mogelijk dat het ondergaan van een IVF-behandeling het risico op het ontstaan van lichamelijk (met name gynaecologische) klachten, verhoogt. Bij de opzet van ons onderzoek was het niet mogelijk een specifieke hypothese te testen. Ook wisten we dat het onmogelijk zou zijn om een controlegroep van niet aan IVF blootgestelde vrouwen te verzamelen. Om in een grote groep IVF-moeders toch een indruk te kunnen krijgen en om eventueel in staat te zijn hypothesen te genereren voor vervolgonderzoek, is besloten een oriënterende vragenlijst te sturen aan alle vrouwen in ons onderzoek die daarvoor toestemming gaven, zo laat mogelijk na de IVF-behandeling. De vragen hadden betrekking op alle zwangerschappen en vruchtbaarheidsbehandelingen tot het moment van invullen van de vragenlijst. Ook behandelingen en zwangerschappen voor en na de 'indexzwangerschap' zijn dus gerapporteerd. Alleen zelfgerapporteerde aandoeningen zijn opgenomen. De gegevens zijn niet vergeleken met die in de medische dossiers van de behandelend arts.

5.2 Resultaten algemeen

Van de 2043 vrouwen in het IVF-cohort hebben 1633 tijdens de IVF-zwangerschap (in 1994 of 1995) toegezegd in 2000 een vragenlijst te zullen invullen over eventuele gezondheids- en gynaecologische klachten. Van januari t/m juni 2000 hebben 1569 van deze IVF-moeders daadwerkelijk een vragenlijst ingevuld met betrekking tot gezondheidsproblemen na IVF-behandelingen.

De respondenten hebben gemiddeld 3 IVF-behandelingen ondergaan. 43% heeft naast de IVF-behandelingen ook nog andere hormoonbehandelingen gehad. 3% van de vrouwen was van plan om in het jaar na het invullen van de vragenlijst wederom een IVF-behandeling te ondergaan.

Bij 25% van de vrouwen is hun eerste zwangerschap ontstaan na natuurlijke bevruchting. 75% werd de eerste keer zwanger met behulp van hormonen, inseminatie of IVF. De participanten zijn gemiddeld 2,6 keer zwanger geweest (minimaal 1, maximaal 9). Tussen de 70% en 75% van alle zwangerschappen eindigde in een levend geboren kind. 40% van de vrouwen is minstens eenmaal zwanger geweest van een meerling.

5.3 Frequenties gynaecologische aandoeningen

In tabel 1 zijn de frequenties weergegeven van alle gynaecologische aandoeningen waar in de vragenlijst naar is geïnformeerd. De eerste kolom geeft het totale percentage weer; in kolom 2 en 3 zijn de gegevens uitgesplitst naar het tijdstip waarop de aandoeningen zijn vastgesteld (voor of na de start van de IVF- of hormoonbehandelingen).

Tabel 5.1 Frequenties van gynaecologische aandoeningen

	Totaal # (valid %)	# voor start hormoonbeh. of ivf (% van 1e kolom)	# na start hormoonbeh. of ivf (% van 1 ^e kolom)
Menopause	7 (0,5%)		
Goedaardige blaasjes in eierstokken (cysten)	439 (28%)	266 (66%)	139 (34%)
Ongewild urineverlies	153 (11%)	15 (10%)	129 (90%)
Myoom	152 (11%)	77 (54%)	66 (46%)
Verzakking baarmoeder	60 (4%)	2 (4%)	52 (96%)
Endometriose	284 (20%)	222 (86%)	37 (14%)
Hyperstimulatiesyndr oom eierstokken	130 (9%)	49 (40%)	73 (60%)
Polycysteus ovarium	80 (6%)	33 (47%)	37 (53%)
Ontsteking eileider(s)/eierstok(ken)	227 (16%)	177 (88%)	25 (12%)
Verwijdering rechter eileider	159 (11%)	102 (67%)	51 (33%)
Verwijdering linker eileider	136 (9%)	79 (62%)	49 (38%)
Verwijdering rechter eierstok	44 (3%)	22 (52%)	20 (48%)
Verwijdering linker eierstok	52 (4%)	34 (72%)	13 (28%)
Sterilisatie	90 (6%)	33 (39%)	52 (61%)
Hersteloperatie sterilisatie	21 (2%)	19 (95%)	1 (5%)
Hysterectomie	29 (2%)	0 (0%)	28 (100%)
Gynaecologische kanker	24 (2%)	0 (0%)	11 (100%)

De aandoeningen van die het meeste voorkwamen waren: cysten in de eierstokken, endometriose en ontstekingen aan de eileiders of eierstokken. Het merendeel van deze aandoeningen bestond al voordat met hormoonbehandelingen werd gestart. Deze aandoeningen zouden dan ook goed meer oorzaak dan gevolg kunnen zijn van het feit dat een vrouw IVF- of hormoonbehandelingen heeft ondergaan. Ongewild urineverlies of verzakking van de baarmoeder zijn juist veel vaker geconstateerd na de start van de behandelingen. Dit kan waarschijnlijk worden verklaard uit het feit dat deze aandoeningen sterk gerelateerd zijn aan zwangerschap. De meeste vrouwen in dit cohort zijn met behulp van IVF voor het eerst zwanger geworden en zullen dus pas na de start van de IVF of hormoonbehandeling (want na de zwangerschap) klachten krijgen van ongewild urineverlies of verzakking van de baarmoeder.

Als we kijken naar de verwijdering van eileiders en eierstokken zien we dat het merendeel van deze ingrepen plaatsvond voordat er met IVF of hormonen werd gestart. Het verwijderen van deze organen zou mogelijk gerelateerd kunnen zijn aan het feit dat de vrouw IVF heeft ondergaan.

5.4 Relatie met aantallen IVF- of hormoon behandelingen

Om te bestuderen of blootstelling aan relatief frequente hormoonbehandelingen invloed heeft op het ontstaan van deze gynaecologische aandoeningen/ingrepen, hebben we de vrouwen die meer dan drie IVF- en/of hormoonbehandelingen hebben gehad vergeleken met vrouwen die drie of minder IVF-behandelingen hebben gehad en daarnaast nooit andere hormoonbehandelingen hebben ondergaan. In deze berekeningen zijn slechts de aandoeningen en behandelingen opgenomen die vastgesteld zijn na de start van de eerste IVF- of hormoonbehandeling.

'Weinig hormonen' werd gedefinieerd als maximaal 3 cycli IVF en daarnaast geen andere hormoonbehandelingen. 'Veel hormonen' hield in dat de vrouw meer dan drie IVF-behandelingen heeft ondergaan of naast de IVF ook andere hormoonbehandelingen heeft gehad.

Uit tabel 2 blijkt dat vrouwen die relatief veel hormoon- of IVF-behandelingen hebben ondergaan, statistisch significant meer kans hebben (gehad) op cysten in de eierstok, ongewild urineverlies, myoom, verzakking van de baarmoeder, hyperstimulatie, polycysteus ovariumsyndroom, en verwijdering van de linker of rechter eileider.

Tabel 5.2 Frequentie van aandoeningen bij vrouwen die 'veel hormonen' (>3x IVF of andere hormoonbehandelingen naast hun IVF) en vrouwen die weinig hormonen ($\leq 3x$ IVF en geen andere hormoonbehandelingen) hebben ondergaan, Odds Ratio's (veel/weinig).

	Weinig hormonen	Veel hormonen	OR
Goedaardige blaasjes (cysten) eierstok	18 (4%)	71 (17%)	4,98*
Ongewild urineverlies	37 (7%)	52 (11%)	1,64*
Myoom	14 (3%)	32 (7%)	2,68*
Verzakking baarmoeder	8 (2%)	26 (6%)	3,83*
Endometriose	6 (1%)	12 (3%)	2,31
Hyperstimulatiesyndroom eierstokken	8 (2%)	38 (9%)	5,67*
Polycysteus ovarium	3 (1%)	16 (4%)	6,25*
Ontsteking eileider(s)/eierstok(ken)	8 (2%)	8 (2%)	1,12
Verwijdering rechter eileider	12 (2%)	30 (7%)	2,86*
Verwijdering linker eileider	12 (2%)	27 (6%)	2,55*
Verwijdering rechter eierstok	2 (1%)	6 (1%)	1,08
Verwijdering linker eierstok	6 (1%)	4 (1%)	0,73
Sterilisatie	17 (3%)	18 (4%)	1,16
Hersteloperatie sterilisatie	1 (0,2%)	0 (0%)	-
Hysterectomie	1 (0,2%)	7 (1,5%)	7,76
Gynaecologische kanker	4 (0,7%)	3 (0,6%)	0,81

* significante OR's, $p < 0,05$

5.5 Discussie

Een belangrijk percentage van de IVF-moeders rapporteert een of meerdere klachten van gynaecologische aard. Een groot deel van deze klachten bestond echter al voor de behandeling. Deels zijn deze klachten gerelateerd aan de onvruchtbaarheid, deels worden bepaalde aandoeningen waarschijnlijk tijdens het diagnostisch traject eerder ontdekt dan in de algemene populatie het geval zou zijn. Door het ontbreken van een adequate controlegroep is het niet mogelijk uit te sluiten dat de behandeling een verhoogd risico geeft op bepaalde klachten. Uit het gegenereerde overzicht in tabel 1 blijkt ons inziens echter geen verhoging van frequentie van klachten die momenteel specifiek vervolgonderzoek vergt.

Dat vrouwen die veel hormoonbehandelingen hebben gehad een hoger risico op ongewild urineverlies en verzakking van de baarmoeder hebben dan vrouwen die minder behandelingen hebben ondergaan kan waarschijnlijk verklaard worden uit het feit dat vrouwen die meer hormoon- of IVF-behandelingen hebben gehad, ook vaker zwanger zijn geweest. Het hogere risico op myomen kan gerelateerd zijn aan meer frequente zwangerschappen of een rechtstreeks gevolg zijn van de hormoonstimulatie. Dat vrouwen die meer hormoonbehandelingen hebben gehad een hoger risico hebben op het krijgen van het hyperstimulatiesyndroom is logisch. Het optreden van PCO lijkt gerelateerd aan de frequentie van hormoonstimulatie. Het ontstaan of verergeren van PCO zou een gevolg kunnen zijn van de behandeling, of te maken kunnen hebben met het feit dat de kans op diagnose PCO toeneemt naarmate meer behandelingen plaatsvinden. De eileiders blijken vaker verwijderd te zijn bij vrouwen die veel hormoon- of ivf-behandelingen hebben gehad. Zit zou kunnen komen doordat deze vrouwen vaker een extra-uteriene zwangerschap hebben gehad, waarna de eileiders verwijderd werden.

Uit dit deelonderzoek blijkt geen onverwacht en/of onverklaarbaar verhoogd risico dat reden is voor een specifiek vervolgonderzoek, noch uit de prevalentie meting, noch uit de vergelijking tussen de vaak en minder vaak behandelde groep. Daarbij moet echter nogmaals worden geconstateerd dat de opzet van het onderzoek alleen toelaat dat zeer opvallende verhogingen van risico kunnen worden geconstateerd.

6 Psychomotorische ontwikkeling op 2 jaar in ICSI, IVF en controlekinderen

6.1 Inleiding

Sinds in Nederland de eerste IVF baby (in 1983) en de eerste ICSI baby (in 1992) geboren zijn, is er een snelle groei geweest van het gebruik van deze vruchtbaarheidbevorderende technieken. Ondanks de sterke toename van het aantal behandelingen is er ook nu nog weinig bekend over de ontwikkeling op langere termijn van de kinderen. Dit geldt nog meer voor ICSI- dan voor IVF-kinderen (te Velde, 1998). Bowen et. al. hebben op de leeftijd van 1 jaar de gezondheid en ontwikkeling van ICSI kinderen vergeleken met die van kinderen uit normale IVF zwangerschappen en kinderen geboren na natuurlijke conceptie. Zij concludeerden dat ICSI kinderen vaker een mentale ontwikkelingsachterstand hadden dan zowel IVF kinderen als controle kinderen (Bowen, 1998). Bonduelle et. al. (1998) en Sutcliffe et. al. (2001) konden dat op respectievelijk 2-jarige en 1,5-jarige leeftijd niet bevestigen. Beperkingen van al deze studies waren echter de kleine aantallen (Bowen 1998), de afwezigheid van controles en veel uitval (Bonduelle 1998), of de afwezigheid van IVF kinderen (Sutcliffe 2001).

6.2 Doel

In deze cohortstudie is onderzocht of de psychomotorische ontwikkeling van ICSI-kinderen afwijkend is van die van IVF- of controlekinderen op 2-jarige leeftijd. Daarbij is rekening gehouden met eventuele verschillen in maternale of sociale kenmerken tussen de groepen.

6.3 Methoden

Uit het grotere, landelijke onderzoek naar verloop en uitkomsten van ICSI en IVF zwangerschappen is een selectie van 218 ICSI en 197 IVF kinderen thuis onderzocht door één van twee testassistenten voor een ontwikkelingsonderzoek met behulp van de Bayley ontwikkelingsschalen bij 24 maanden ± 2 weken (van der Meulen & Smrkovsky 1983). De IVF-kinderen werden om praktische redenen geselecteerd op basis van de woonplaats (Zuid-Holland en omgeving). Oorspronkelijk zijn 200 IVF- en 200 controlekinderen geworven. IVF-vrouwen uit de regio Zuid-Holland die tijdens de zwangerschap hadden opgegeven dat hun kind mocht worden onderzocht op tweejarige leeftijd, zijn benaderd enige tijd voor tweede verjaardag van het kind. In deze groep waren geen weigeringen tot deelname. Tegelijkertijd werd een groep van 200 controlekinderen benaderd via consultatiebureau's uit deze regio. Controles werden gematcht met IVF kinderen voor wat betreft eenlingzwangerschap, leeftijd van het kind (2 jaar ± 2 weken), leeftijd van de moeder (± 6 maanden) en eventueel aanwezige oudere kinderen in het gezin. Er waren minder dan 10 weigeringen in de controlegroep. Zowel IVF- als controlekinderen waren geboren tussen 1 januari 1994 en 31 december 1995. Ongeveer een kwart van de onderzochte ICSI- kinderen komt uit het oorspronkelijke landelijke bestand en is geworven op dezelfde manier als de IVF-kinderen. Omdat het landelijke bestand niet genoeg ICSI-zwangerschappen bevatte, is de overige 75% via een extra actie geworven uit de klinieken van Nijmegen (AZN), Amsterdam (VU), Leiden (LUMC), Utrecht (UMC), en Voorburg. Ouders van ICSI-

eenlingkinderen zijn aangeschreven door de behandelend gynaecoloog enige tijd voor hun tweede verjaardag. Geen van de ICSI-ouders weigerden deelname. De ICSI kinderen zijn geboren tussen 1 oktober 1995 en 31 december 1998.

Naast het Bayley ontwikkelingsonderzoek werden gegevens verzameld over de zwangerschap, de gezondheid van het kind, het opleidingsniveau van de ouders, en de gezins- en opvoedingssituatie (maternale en sociale kenmerken).

Verschillen tussen de 3 groepen kinderen zijn geanalyseerd met behulp van ANOVA (continue variabelen) en Pearson Chi-Square (ordinale en dichotome variabelen). Indien ANOVA-analyse verschil op de Bayley ontwikkelingsschalen liet zien tussen de 3 groepen ($p < 0.10$), zijn posthoc-analyses gedaan (2-zijdige T-testen). Om de invloed van maternale en sociale kenmerken op de ontwikkelingsindex te bestuderen zijn meerdere lineaire regressie analyses uitgevoerd.

Aparte analyses zijn uitgevoerd op de groep ICSI-kinderen die via het zwangerschappenbestand zijn verzameld en op de groep die door een extra actie via de klinieken zijn gerecruteerd.

6.4 Resultaten

Van de 200 IVF- en 200-controlemoeders konden 1, respectievelijk 5 niet worden bezocht vanwege een aantal verschillende redenen, variërend van een onverwachte ziekenhuisopname (IVF-moeder) tot een verhuizing en een afzegging op het laatste moment. Alle 218 ICSI-kinderen konden worden bezocht. Zes ICSI-kinderen, drie IVF-kinderen en 1 controlekind waren niet coöperatief genoeg om te worden onderzocht.

Tabel 6.1 toont de relevante maternale en sociale kenmerken van ICSI, IVF en controle. Moeders van ICSI-kinderen waren significant jonger dan moeders van IVF- en controle kinderen. Voor wat betreft de opleiding van de moeder, de gezinssituatie, en de opvoedingssituatie verschilden de ICSI- en IVF-kinderen significant van de controlekinderen. ICSI-kinderen en IVF-kinderen waren vaker te vroeg geboren (< 37 weken zwangerschapsduur) dan controlekinderen, hoe wel dit verschil niet significant is bij ICSI-kinderen versus controles.

Tabel 6.1 Maternale en sociale kenmerken van ICSI-, IVF- en controlekinderen

	ICSI (n=218) n (%)	IVF (n=199) n (%)	Controle (n=195) N (%)
Leeftijd moeder #† (gem ± SD)	33.0 ± 3.5	34.1 ± 3.6	34.0 ± 3.6
Opleiding moeder #§			
Laag	73 (34)	64 (32)	40 (21)
Midden	85 (40)	63 (32)	65 (33)
Hoog	55 (26)	72 (34)	88 (45)
Opleiding vader #			
Laag	82 (39)	50 (26)	36 (19)
Midden	69 (32)	59 (30)	58 (30)
Hoog	61 (29)	87 (44)	99 (51)
Gezinssituatie #§			
2 - oudergezin	212 (99)	195 (99)	185 (95)
1 - oudergezin	1 (1)	1 (1)	10 (5)

	ICSI (n=218) n (%)	IVF (n=199) n (%)	Controle (n=195) N (%)
Opvoedingssituatie # \$	78 (37)	70 (35)	47 (24)
7 dgn/wk ouderzorg	90 (42)	66 (33)	59 (30)
5-6 dgn/wk ouderzorg	45 (21)	62 (32)	87 (46)
< 5 dgn/wk ouderzorg			
Prematuur geboren \$			
Nee	209 (96)	186 (93)	191 (98)
Ja	9 (4)	13 (7)	4 (2)

p<0.05 ICSI vs controle, \$ p<0.05 IVF vs controle, ‡ p<0.05 ICSI vs IVF

De gemiddelde psychomotorische ontwikkeling op 2-jarige leeftijd van ICSI- en IVF-kinderen is binnen normale grenzen (tabellen 6.2 en 6.3). Echter op de mentale non-verbale (NV) en op de motorische schaal is de ontwikkelingsindex (zowel ongecorrigeerd als gecorrigeerd voor de zwangerschapsduur) van ICSI-kinderen significant lager dan die van IVF en controle kinderen.

Tabel 6.2 Bayley ontwikkelingsindex (OI) in ICSI-, IVF- en controle kinderen

	ICSI (n = 212)	IVF (n = 196)	Controle (n = 194)
OI - Mentaal *			
Ongecorrigeerd	107.10 ± 15.55	109.90 ± 17.44	110.60 ± 16.00
correctie	107.58 ± 15.38	110.36 ± 17.19	110.76 ± 15.92
zwangerschapsduur			
OI - Mentaal NV # ‡			
Ongecorrigeerd	104.73 ± 15.06	108.58 ± 16.30	110.25 ± 15.14
correctie	105.21 ± 15.01	108.97 ± 15.90	110.43 ± 14.98
zwangerschapsduur			
OI - Motorisch # ‡			
Ongecorrigeerd	105.24 ± 13.56	108.20 ± 14.10	109.70 ± 12.80
correctie	105.56 ± 13.23	108.55 ± 13.98	109.79 ± 12.77
zwangerschapsduur			

* T-test (2-zijdig) p<0,05 ICSI vs controle, # T-test (2-zijdig) p<0,001 ICSI vs controle,

‡ T-test (2-zijdig) p<0,05 ICSI vs IVF

Tabel 6.3 Gecorrigeerde kalenderleeftijd ten tijde van het onderzoek en Bayley ontwikkelingsleeftijd (OL) in ICSI, IVF en controle kinderen

	ICSI (n = 212)	IVF (n = 196)	Controle (n = 194)
Kalenderleeftijd	23.5 ± 0.8	23.6 ± 0.6	23.6 ± 0.5
OL - Mentaal *	25.8 ± 2.6	26.2 ± 2.8	26.4 ± 2.6
OL - Mentaal NV #‡	25.3 ± 2.3	26.0 ± 2.4	26.2 ± 2.2
OL - Motorisch #	25.0 ± 2.6	25.4 ± 2.8	25.7 ± 2.5

* T-test (2-zijdig) p<0,05 ICSI vs controle, # T-test (2-zijdig) p<0,001 ICSI vs controle,

‡ T-test (2-zijdig) p<0,05 ICSI vs IVF

Terwijl de IVF-kinderen, in tegenstelling tot de ICSI-kinderen, gemiddeld op alle schalen niet lager scoren dan de controle kinderen, zijn er, hoewel de aantallen klein zijn, wel meer IVF-kinderen die een afwijkende motorische ontwikkelingsscore hebben, namelijk 6 t.o.v. 0 (tabel 6.4). Ook zijn er meer ICSI-kinderen dan controlekinderen met een lage K-score, namelijk 4 t.o.v. 0, hoewel dit verschil niet statistisch significant is. Van de IVF-groep met een lage K-score zijn drie van de zes kinderen te vroeg geboren (bij respectievelijk 30, 32 en 35 weken), binnen de ICSI-groep met een lage K-score was dat er maar 1 (bij 29 weken). Anders dan in de IVF-groep lijkt er binnen de ICSI-groep dus geen relatie te zijn tussen de lage K-score en het risico op vroeggeboorte.

Tabel 6.4 Aantal ICSI, IVF en controle kinderen met afwijkende Bayley ontwikkelingsscore (K-score <5)

	ICSI (n = 212)	IVF (n = 196)	Controle (n = 194)
K - Mentaal < 5	15 (7.1%)	14 (7.1%)	9 (4.6%)
K - Mentaal NV < 5	10 (4.8%)	12 (6.1%)	6 (3.1%)
K - Motorisch < 5*	4 (2.0%)	6 (3.0%)	0

* Pearson Chi-Square p<0,05 IVF vs controle

Met behulp van multiële lineaire regressie zijn de verschillen op de Bayley ontwikkelingsindex tussen ICSI en controle kinderen nader onderzocht door de invloed van maternale en sociale kenmerken in relatie tot de ontwikkeling te bestuderen (tabel 6.5). Uitgaande van een basismodel met als potentiële confounders leeftijd van de moeder en de aanwezigheid van oudere kinderen is het model stapsgewijs verder uitgebouwd met de variabelen geslacht (B), opleiding van de moeder (C), zwangerschapsduur (D), en gezins- en opvoedingssituatie (E). In de eerste kolom staat aangegeven welke potentiële confounders (kenmerken) in het model meegenomen zijn. In de kolom 'Mentaal', 'Mentaal NV', en 'Motorisch' staat telkens voor elk model het

significantieniveau weergegeven van het verschil in ontwikkelingsindex tussen ICSI en controle kinderen. In de tweede kolom staat aangegeven welke kenmerken in het betreffende model geïnccludeerd zijn en of er tussen de ICSI en controle kinderen een significant verschil voor dit kenmerk bestaat in relatie tot de betreffende ontwikkelingsindex.

Tabel 5 laat zien dat het verschil tussen ICSI en controle kinderen op de mentale ontwikkelingsindex verdwijnt als gecorrigeerd wordt voor de opleiding van de moeder of de zwangerschapsduur tesamen met A (leeftijd moeder, aanwezigheid oudere kinderen in het gezin). Op de mentale non verbale (NV) en motorische ontwikkelingsindex blijft het verschil tussen ICSI en controle kinderen echter significant. De opleiding van de moeder, het geslacht van het kind en de opvoedingssituatie zijn geen confounders voor de motorische ontwikkeling, de aanwezigheid van oudere kinderen in het gezin juist wel. Voor de mentale NV ontwikkeling zijn het geslacht, de opleiding, de zwangerschapsduur en de opvoedingssituatie confounders.

Tabel 6.5 Invloed van maternale en sociale kenmerken op Bayley ontwikkelingsindex van ICSI versus controle kinderen met behulp van multiple lineaire regressie

Model	Kenmerken	Mentaal †	Mentaal NV ‡	Motorisch *
	Geen	P=0.02 6	P<0.001	P=0.001
A	Leeftijd moeder, Oudere kinderen*	P=0.02 2	P<0.001	P=0.001
AB	+ Geslacht†‡	P=0.00 7	P<0.001	P=0.001
AC	+ Opleiding moeder†‡	NS	P=0.005	P=0.001
ABC	+ Geslacht†‡ Opleiding†‡	NS	P=0.001	P=0.001
AD	+ Zwangerschapsduur†‡*	NS	P=0.001	P=0.002
ABCD	+ Geslacht†‡ Opleiding†‡ Zwangerschapsduur†‡*	NS	P=0.004	P=0.003
ABCDE	+ Geslacht†‡ Opleiding†‡ Zwangerschapsduur†‡* Gezinssituatie* Opvoedingssituatie‡	NS	P=0.003	P=0.011

† p<0,05 Mentale schaal, ‡ p<0,05 Mentaal NV schaal, * p<0,05 Motorische schaal

Naast de schatting van de mentale en motorische ontwikkeling is met behulp van de Bayley ontwikkelingsschalen een derde aspect van de vroegkinderlijke ontwikkeling te schatten middels de gedragsobservatielijst. Het gaat hierbij om zogenaamde non-test factoren, die aangeduid kunnen worden als clusters van de persoonlijkheid. In tabel 6 staan voor de zes onderscheidbare clusters de ICSI, IVF en controle kinderen ingedeeld naar functioneren op deze clusters. Op de clusters activiteit, auditief-visueel besef en motorische coördinatie scoorden de ICSI kinderen significant lager dan de IVF en controle kinderen. Qua taakgerichtheid, test-affect, extraversie en exploratie was er geen verschil tussen de kinderen.

Tabel 6.6 Indeling van ICSI, IVF en controle kinderen naar clusters op de gedragsobservatielijst

	ICSI (n=199) N (%)	IVF (n=194) n (%)	Controle (n=189) N (%)
Taakgerichtheid			
Ondermatig	15 (8)	13 (7)	11 (6)
Doorsnee	120 (60)	118 (61)	105 (55)
Bovenmatig	64 (32)	63 (32)	73 (39)
Test-affect extraversie			
Ondermatig	2 (1)	1 (1)	1 (0)
Doorsnee	133 (67)	138 (71)	132 (70)
Bovenmatig	64 (32)	55 (28)	56 (30)
Activiteit #			
Ondermatig	12 (6)	4 (2)	5 (2)
Doorsnee	166 (83)	116 (60)	128 (68)
Bovenmatig	21 (11)	74 (38)	56 (30)
Auditief-visueel besef #			
Ondermatig	3 (2)	0	2 (1)
Doorsnee	191 (96)	162 (84)	165 (88)
Bovenmatig	5 (2)	32 (16)	21 (11)
Exploratie			
Ondermatig	6 (3)	6 (3)	3 (2)
Doorsnee	188 (95)	173 (89)	175 (92)
Bovenmatig	5 (2)	15 (8)	11 (6)
Motorische coördinatie #			
Slecht	38 (19)	18 (9)	15 (8)
Doorsnee	120 (60)	101 (53)	116 (61)
Soepel	41 (21)	73 (38)	58 (31)

Pearson Chi-Square $p < 0,001$ ICSI vs. controle en ICSI vs. IVF

NB: de totale aantallen onderzochte kinderen zijn niet voor alle subcategorieën 199, 194 en 189 respectievelijk, omdat sommige kinderen niet aan alle onderdelen wilden meewerken.

De aparte analyses van de ICSI-kinderen naar manier van recruteren lieten geen verschillen zien in achtergrondvariabelen tussen de twee groepen, noch in uitkomsten.

6.5 Conclusies

De psychomotorische ontwikkeling op 2-jarige leeftijd van ICSI- en IVF-kinderen is binnen normale grenzen. De ontwikkeling van ICSI- kinderen is echter significant lager op de non-verbale mentale en motorische schaal dan die van IVF- en controle kinderen. Verschillen in opleiding van de moeder en zwangerschapsduur lijken de verklarende factoren voor verschillen op de mentale ontwikkelingsschaal. Alle maternale en sociale kenmerken zijn van belang op de non-verbale mentale en motorische ontwikkelingsschaal, maar ze verklaren het verschil tussen ICSI en controle kinderen niet.

Zowel ICSI- als IVF- kinderen hebben vaker een afwijkende ontwikkeling (K-score <5) dan controlekinderen op de motorische schaal. Bij IVF-kinderen lijkt dit gerelateerd aan het risico op vroeggeboorte, bij ICSI-kinderen lijkt dit niet het geval. Een probleem bij het constateren van een grotere ontwikkelingsachterstand in de vorm van een lage K-score bij IVF- en mogelijk ook bij ICSI-kinderen zijn de relatief kleine aantallen. Van de ICSI-kinderen hebben er 4 een lage K-score, ten opzichte van 0 bij de controles. Dit is echter niet statistisch significant. We kunnen echter constateren dat in de hele groep IVF- en ICSI-kinderen 2,5% (n=10) een motorische ontwikkelingsachterstand heeft in de vorm van een lage K-score, ten opzichte van 0% in de controlegroep, een statistisch significant verschil.

6.6 Referenties.

- Bonduelle, M., Joris, H., Hofmans, K., Liebaers, I., & Steirteghem van, A. (1998). Mental development of 201 ICSI children at 2 years of age. *Lancet*, 351, 1553
- Bowen, J.R., Gibson, F.L., Leslie, G.I., & Saunders, D.M. (1998). Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet*, 351, 1529-1534.
- Meulen van der, B.F. & Smrkovsky, M. (1983). Handleiding Bayley ontwikkelingsschalen BOS 2-30. *Swets & Zeitlinger B.V. Lisse*.
- Sutcliffe, A.G., Taylor, B., Saunders, K., Thornton, S., Lieberman, B.A., & Grudzinskas, J.G. (2001). Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. *Lancet*, 357, 2080-2084.
- Velde te, E.R., Baar van, A.L., & Kooij van, R.J. (1998). Concerns about assisted reproduction. *Lancet*, 351, 1524-1525.

7 Voorspelling van psychosociaal functioneren na een IVF-behandeling

Predicting psycho-social functioning after IVF-treatment.

7.1 Introduction

Infertility and its treatment have a considerable impact on a person's quality of life. Research suggests that infertility problems are among the most upsetting experiences in peoples' lives (Freeman 1985, Mahlstedt 1987). Most couples who plan to have IVF treatment have already experienced extensive and emotionally challenging methods of diagnosis and/or treatment. Often, their remaining treatment options are limited. The IVF procedure is considered by many couples to be the 'end of the line' (Shaw 1988). People who seek IVF treatment have been reported to be more anxious and emotionally distressed than people in the general population (Berg and Wilson 1991, Newman and Zopuves 1991, Lukse and Vacc 1999). It is still unclear whether this heightened level of distress occurs in all couples planning to undergo IVF treatment. Certain subgroups may have more problems and further, these problems may occur in specific domains. If IVF clinicians are aware which subgroups are most likely to suffer high levels of distress, they may be more able to gear their counselling efforts towards these groups, either at the start of treatment, during treatment or after unsuccessful discontinuation. Couples usually undergo several cycles of IVF treatment. However, if the first IVF attempt fails, a high level of emotional strain appears to be the main reason not to continue with a new IVF cycle (Mahlstedt 1987, Goverde 2000).

The concept of health-related quality of life may be a useful tool in discovering in which domains people who are undergoing or have discontinued IVF may have more problems than reported in the general population. Health-related quality of life as perceived by the patients themselves is increasingly used to measure the impact of disease and the effects of treatment. It is widely accepted that health-related quality of life includes the perception of patients of their functioning in four domains: physical functioning, emotional functioning, social functioning, and cognitive functioning (Aaronson 1988; Verrips 1999).

Figure 1 here

In the present study we adopted this concept of health-related quality of life. We included the four domains in which a difference may occur between the group planning to undergo an IVF treatment and the general population. To measure these domains we used validated, generic and normed instruments that were available in the Dutch language.

The main research question we aimed to answer is whether health-related quality of life in couples 1,5 years after the start of IVF-treatment can be predicted on the basis of a number of different indicators comparing separate groups of men and women.

7.2 Material and methods

7.2.1 Study participants

Couples with infertility were recruited from six IVF-clinics in the Netherlands between January 1996 and June 1997. Couples were eligible to participate if they spoke Dutch, planned to undertake IVF-treatment at one of the six IVF-clinics, and were considered suitable for IVF-treatment. Couples were not included in the study if they had previously undergone IVF-treatment or planned to undertake an ICSI-treatment.

7.2.2 Procedure

During their visit to the IVF-clinic, couples were invited to participate in the study. The couples that agreed to participate filled out an informed consent form. These participants were sent a set of questionnaires at home. Both partners were sent a set of questionnaires separately. Completion of the questionnaires took about 45 minutes. Respondents could send the completed questionnaires back to the researchers free of charge. A reminder was sent if a participant did not return the questionnaires within 4 weeks. The participants that did not respond after 8 weeks were approached by telephone and asked to complete the questionnaires. All respondents that filled out the questionnaires received the same set of questionnaires 18 months later, irrespective of the state of their IVF-treatment.

7.3 Characteristics of the sample

A total of 524 couples agreed to participate in the study by filling out the informed consent form. Of this group, 425 men and 447 women (420 couples plus 32 individual men and women) returned the first questionnaire. This yields an 82% response rate (84% of the women and 80% of the men). The mean age for women was 32 years (range 21-43) and for men 36 years (range 22-59 years). The non-responders did not differ from the responders with regards to age, duration of infertility and the presence of children in the family. A difference did exist between the two groups in the distribution of the infertility diagnosis. Only respondents who filled out a questionnaire during the before the treatment, were asked to fill out a similar set of questionnaires 18 months. Of those 425 men and 447 women 361 men and 394 women responded by returning the follow-up questionnaire, yielding a response rate of 69% and 75% respectively. Non-response analysis follows.

7.4 Measures

The four measures outlined below were used in the study.

The Hopkins Symptom Checklist (HSCL) Derogatis, 1975).

This 57-item measure provides an assessment of psychological and physical discomfort. Two subscales can be derived from this measure. The 17-item 'psychological complaints'-subscale aims to measure psychological and neurotic complaints like unpleasant thoughts, outbursts of anger, worrying, and despair. The 8-item 'somatic complaints'-subscale aims to measure physical complaints like headaches, dizziness, palpitations of the heart and backache.

The Sickness Impact Profile (SIP) (Bergner, 1981)

The SIP is a 136-item measure which determines the influence of illness and/or health complaints on daily functioning. Twelve subscales can be derived from this measure. These scales can be divided into two dimensions: 'physical dysfunctioning' and 'emotional-social functioning'. Only the scales of the emotional-social dimension were used in this study. These are the scales 'emotional behaviour', 'social interactions', 'alertness behaviour' and 'communication'.

The Irrational Beliefs Inventory (IBI) (Koopmans, 1993).

This 50-item measure assesses the irrational cognitions and is based on the Irrational Beliefs Test (IBT) (Jones, 1968) and the Rational Behaviour Inventory (RBI) (Shorkey & Whiteman, 1977). This measure can be of use in cognitive interventions. Within the total of 50 IBI-items there are five subscales which assess 'worrying' ('I worry about certain future things'), 'rigidity' ('There is only one right way to do things'), 'need for esteem' ('I want everybody to like me'), 'external control' ('If somebody wants to, he can be happy under almost any circumstance'), and 'problem avoidance' ('I avoid to face my problems').

The IVF-cognition scale.

A questionnaire was developed by the authors measuring IVF and infertility specific questions. A questionnaire was developed by the authors to measure specific irrational cognitions concerning the need to have children in order to live a happy life. This scale contains 14 items. Examples are: "a life without children is useless and empty" or "you start hating your body when you cannot have children". Respondents were asked to score on a 5-point-scale to what extent they agreed with these statements. The items were subsequently totaled to a 0-56 scale-score, with higher scores indicating a stronger need to have children in order to live a happy life. The reliability of this scale, measured by Cronbach's alpha, was 0.84 for male respondents and 0.87 for female respondents. An English version of the IPC-scale is presented in Appendix 1 (paragraph 7.9).

Background variables.

With a separate questionnaire several background variables were measured such as: infertility diagnosis, duration of infertility, history of infertility treatments, presence of children in the family at the start of the IVF treatment and education and age of both partners.

7.5 Analysis

Linear regression modelling was applied for each of the different scales used, to measure the effect of the different variables on the sum scores, while correcting for the other variables in the model, in men and women separately.

7.6 Results

Table 1 and 2 show the effect of predictor variables on the HSCL scores. Both men and women have higher scores (function less well psychologically) when infertility is of long duration, when treatment has been discontinued unsuccessfully and when they have a high score on the irrational cognition scale. In men but not in women, having undergone other infertility treatments prior to IVF results in a significantly higher HSCL score. Table 3 and 4 show that in both men and women a high score on the

irrational cognition questionnaire is highly predictive for a high score on the SIP-scale (indicating less optimal functioning). Table 5 and 6 show that again a high score on the irrational cognition scale is strongly correlated with a high score on the IBI, in both men and women.. Women have higher problem scores when the treatment is ongoing or has unsuccessfully been continued, compared to successful treatment. In men, the woman's age and previous infertility treatments influence the score.

Tabel 7.1 Linear regression model predicting HSCL-outcome for women 18 months after start of IVF-treatment (higher scores indicate more problematic functioning)

R ² = .46			
	B	SE	Sig.
Woman's age (in years)	0.23	0.25	.362
Duration of infertility (in years)	0.95	0.40	.020
Type of infertility			
- Tubal vs. male (1=tubal; 0=male)	4.38	2.80	.119
- Other vs. male (1=other; 0=male)	1.27	1.92	.508
Outcome of IVF-treatment			
- ongoing vs. successful	4.07	2.04	.047
(1=ongoing; 0=succesful)	5.03	2.33	.023
- discontinued vs. successful			
(1=discontinued; 0=success)			
Irrational cognitions (0-56)	0.47	0.09	.000
HSCL-score before start IVF (0-161)	0.48	0.05	.000
Other infertility treatment before start of IVF (0 = no; 1 = yes)	-4.03	1.84	.029
Children in family before start of IVF (0 = no; 1 = yes)	-2.23	2.31	.334
Socio-economic status woman (0 = low; 1 = middle; 2 = high)	-0.63	1.32	.635

Tabel 7.2 Linear regression model predicting HSCL-outcome for men 18 months after start of IVF-treatment (higher scores indicate more problematic functioning)

$R^2 = .48$			
	B	SE	Sig.
Woman's age (in years)	0.38	0.19	.053
Duration of infertility (in years)	0.98	0.32	.003
Type of infertility			
- Tubal vs. male (1=tubal; 0=male)	-1.92	2.30	.404
- Other vs. male (1=other; 0=male)	-0.13	1.55	.935
Outcome of IVF-treatment			
- ongoing vs. successful (1=ongoing; 0=successful)	0.73	1.67	.662
- discontinued vs. successful (1=discontinued; 0=success)	2.19	1.90	.251
Irrational cognitions (0-56)	0.27	0.07	.000
HSCL-score before start IVF (0-161)	0.66	0.05	.000
Other infertility treatment before start of IVF (0 = no; 1 = yes)	-2.18	1.49	.145
Children in family before start of IVF (0 = no; 1 = yes)	-1.84	1.88	.329
Socio-economic status woman (0 = low; 1 = middle; 2 = high)	-0.47	0.96	.625

Tabel 7.3 Linear regression model predicting SIP-outcome for women 18 months after start of IVF-treatment (higher scores indicate more problematic functioning)

$R^2 = .61$			
	B	SE	Sig.
Woman's age (in years)	0.12	0.19	.534
Duration of infertility (in years)	0.58	0.30	.060
Type of infertility			
- Tubal vs. male (1=tubal; 0=male)	0.14	2.11	.947
- Other vs. male (1=other; 0=male)	-0.28	1.44	.848
Outcome of IVF-treatment			
- ongoing vs. successful (1=ongoing; 0=successful)	-0.18	1.53	.906
- discontinued vs. successful (1=discontinued; 0=success)	0.22	1.75	.902
Irrational cognitions (0-56)	0.41	0.07	.000
SIP-score before start IVF (0-70)	0.64	0.04	.000
Other infertility treatment before start of IVF (0 = no; 1 = yes)	-1.91	1.38	.168
Children in family before start of IVF (0 = no; 1 = yes)	0.52	1.73	.765
Socio-economic status woman (0 = low; 1 = middle; 2 = high)	-0.44	0.99	.657

Tabel 7.4 Linear regression model predicting SIP-outcome for men 18 months after start of IVF-treatment (higher scores indicate more problematic functioning)

R ² = .45			
	B	SE	Sig.
Woman's age (in years)	0.12	0.19	.548
Duration of infertility (in years)	0.24	0.32	.455
Type of infertility			
- Tubal vs. male (1=tubal; 0=male)	0.43	2.29	.850
- Other vs. male (1=other; 0=male)	-0.10	1.55	.951
Outcome of IVF-treatment			
- ongoing vs. successful (1=ongoing; 0=succesful)	-2.41	1.66	.146
- discontinued vs. successful (1=discontinued; 0=success)	0.05	1.89	.997
Irrational cognitions (0-56)	0.23	0.07	.001
SIP-score before start IVF (0-70)	0.59	0.05	.000
Other infertility treatment before start of IVF (0 = no; 1 = yes)	-3.00	1.49	.044
Children in family before start of IVF (0 = no; 1 = yes)	-0.62	1.86	.741
Socio-economic status woman (0 = low; 1 = middle; 2 = high)	0.14	0.97	.883

Tabel 7.5 Linear regression model predicting IBI-outcome for women 18 months after start of IVF-treatment (higher scores indicate more problematic functioning)

R ² = .39			
	B	SE	Sig.
Woman's age (in years)	0.05	0.14	.736
Duration of infertility (in years)	0.22	0.23	.346
Type of infertility			
- Tubal vs. male (1=tubal; 0=male)	1.94	1.59	.222
- Other vs. male (1=other; 0=male)	-0.89	1.09	.415
Outcome of IVF-treatment			
- ongoing vs. successful (1=ongoing; 0=succesful)	2.64	1.15	.023
- discontinued vs. successful (1=discontinued; 0=success)	3.18	1.32	.016
Irrational cognitions (0-56)	0.30	0.05	.000
IBI-score before start IVF (0-150)	0.44	0.05	.000
Other infertility treatment before start of IVF (0 = no; 1 = yes)	-1.53	1.04	.141
Children in family before start of IVF (0 = no; 1 = yes)	1.07	1.30	.411
Socio-economic status woman (0 = low; 1 = middle; 2 = high)	0.88	0.75	.245

Tabel 7.6 Regression model predicting IBI-outcome for men 18 months after start of IVF-treatment (higher scores indicate more problematic functioning)

$R^2 = .45$			
	B	SE	Sig.
Woman's age (in years)	0.34	0.10	.001
Duration of infertility (in years)	0.24	0.17	.174
Type of infertility			
- Tubal vs. male (1=tubal; 0=male)	-1.50	1.24	.227
- Other vs. male (1=other; 0=male)	0.41	0.84	.622
Outcome of IVF-treatment			
- ongoing vs. successful (1=ongoing; 0=succesful)	0.04	0.90	.959
- discontinued vs. successful (1=discontinued; 0=success)	0.29	1.02	.774
Irrational cognitions (0-56)	0.14	0.04	.000
IBI-score before start IVF (0-150)	0.51	0.05	.000
Other infertility treatment before start of IVF (0 = no; 1 = yes)	-1.93	0.80	.017
Children in family before start of IVF (0 = no; 1 = yes)	-0.66	1.00	.511
Socio-economic status woman (0 = low; 1 = middle; 2 = high)	-0.80	0.51	.119

7.7 Discussion

All scale scores are influenced by the respondents' score on the irrational parenthood cognitions questionnaire (IPC) 1,5 years after treatment, after correction for the success of the treatment and a number of other variables. Men and women treated for infertility who have rigid beliefs about the importance of having children for their happiness, are obviously more likely to exhibit poor psychological functioning. This effect is also apparent (data not shown) when the irrational cognition score at start of the treatment is used as a predictor of poor functioning 1,5 years later.

The HSCL score may be the most important of the three outcome scores in terms of measuring quality of life and psychosocial functioning after IVF. The SIP measures impact of a disease, the IBI measures rigidity of thinking, both of which are important indicators of psychological functioning. However, in terms of measuring depressive thoughts, worrying and anger, moods that are likely related to problems coping with the stresses of an IVF-treatment, the HSCL score is most important. Not entirely unexpectedly, couples who have had a successful IVF-treatment have lower HSCL scores, indicating better psychological functioning. The effect of IVF success is less marked on the SIP and IBI scale.

Having very strong beliefs about the importance of children ('life without children is meaningless and empty') obviously is less of a problem in daily functioning when the wish to have a child has been fulfilled. Couples with strong beliefs such as mentioned, who are unsuccessful, however, are at risk of psychological disfunctioning. This is apparent both in men and women. It has been shown in other areas that irrational beliefs and cognitions can be influenced by therapy. Such counselling may follow the principles of Rational Emotive Therapy (Engels 1993, Ellis 1997) in which patients learn to change their cognitions in order to change the negative emotional impact of

these cognitions. Counselling may be directed towards changing the cognitions of those patients who are focused on the idea that having a baby is necessary to live a happy life and have high scores on related notions on the Irrational Parenthood Cognitions scale.

It is known from our earlier study (Fekkes and Buitendijk, 2001) that younger IVF-women have more social and emotional disfunctioning than younger women in the norm population as measured on the SIP- and the IBI-scales. Men nor women had lower scores on the HSCL than the norm group did. Younger women also had statistically significantly higher scores on the IPC scale than younger men or older women did.

Since the IPC appears to be the most important predictor of psychological problems, counselling may be offered before the treatment to those couples with a high score on the IPC scale. With better psychological functioning couples may be able to withstand the rigours of IVF treatment better and may be more likely to continue until successful. If this is indeed the case, counselling may reduce the drop out rate. On the other hand, the couples' willingness to participate in a therapy geared toward diminishing the focus on a child as the only way to lead a happy life, may not be large at the start of a treatment that they hope and expect will give them a very wanted child. The woman's age is, in a model that corrects for irrational beliefs, not a strong predictor. Counselling may also be offered at the end of the IVF-treatment to the subgroup of unsuccessful couples who also have high scores on the irrational beliefs questionnaire. The aim of therapy in that subgroup is to diminish the risk of psychological disfunctioning after the unsuccessful closure of therapy. Other factors, such as the period of infertility and the presence of other children in the family, seem to be less important predictors of disfunctioning and should probably not be used to select subgroups to be offered therapy.

Longitudinal research is needed in order to determine whether counselling interventions will indeed enhance IVF couples' quality of life and will decrease the chance of discontinuation or the risk of disfunctioning after unsuccessful treatment. More research is needed to determine the optimal timing of such therapy as well as the optimal way for it to be administered.

7.8 References

- Aaronson, N.K. Quality of life: What is it? How should it be measured? *Oncology* 1988; 2:69-74.
- Berg, B.J. and Wilson, J.F. Psychological functioning across stages of treatment for infertility. *J. Behav. Med.* 1991; 14 (1):11-26.
- Bergner, M., Bobbitt, R.A., Carter, W.B. et al. The Sickness Impact Profile: Development and final revision of a health status measure. *Med. Care* 1981; 19:787.
- Callan, V.J. and Hennessey, J.F. Emotional aspects and support in in vitro fertilization and embryo transfer programs. *J. Vitro Fert. Embryo Transfer* 1998; 5:290-295.
- CBS (1999). *Statistisch jaarboek 1999*. Centraal Bureau voor de Statistiek. Voorburg/Heerlen, 1999.

Collins,A., Freeman,E.W., Boxer,A.S. et al. Perceptions of infertility and treatment stress in females as compared with males entering in vitro fertilization treatment. *Fertil. Steril.* 1992; 57 (2):350-356.

Cook,R., Parsons,J., Mason,B. et al. Emotional, marital and sexual functioning in patients embarking upon IVF and AID treatment for infertility. *J. Reprod. Infant Psychol.* 1989; 7:87-93.

Derogatis,L.R., Lipman,R.S., Rickels,K. et al. The Hopkins Symptom Checklist, a self-report symptom inventory. *Behav. Science* 1974; 19:1-15.

Ellis,A. Albert Ellis on rational emotive behavior therapy. *Am. J. Psychother* 1997; 51 (3):309-316.

Engels,G.I., Garnefski,N., Diekstra,R.F. Efficacy of rational-emotive therapy: a quantitative analysis. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1993; 61 (6):1083-1090

Fekkes M, Buitendijk SE, Verrips GHW, Braat DDM, Brewaeys AMA, Dorfing JG, Kortman M, Leernetveld RA, Macklon RN. Health-related quality of life in relation to gender and age in couples planning IVF treatment. Submitted to Human Reproduction.

Freeman,E.W., Boxer,A.S., Rickels,K., et al. Psychological evaluation and support in a program of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil. Steril* 1985; 43 (1):48-53.

Goverde,A.J., McDonnell,J., Vermeiden,J.P. et al. Intra-uterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355 (9197):13-18.

Jacobs,H.M., Luttik,A. and Touw-Otten,F.W.M.M. Overzichtstabellen functionale status gegevens van een open populatie. Rijksuniversiteit Utrecht, Utrecht 1990.

Jacobs,H.M., Luttik,A., Touw-Otten,F.W.M.M. et al. Measuring impact of sickness in patients with nonspecific abdominal complaints in a Dutch family practice setting. *Med. Care* 1992; 30 (3):244-251.

Jones,R. A factored measure of Ellis' irrational beliefs system with personality maladjustment correlates. (Doctoral dissertation, Texas Technical College) Dissertation abstracts international, 1968 29 (II-b), 4379-4380. (University Microfilms No. 69-6443, 1969).

Koopmans,P.C., Sanderman,R., Timmerman,I. et al.. The Irrational Beliefs Inventory: Development and psychometric evaluation. *Eur. J. Psychol. Ass.* 1994; 10:15-27.

Lukse, M.P. and Vacc,N.C. Grief, depression, and coping in women undergoing infertility treatment. *Obst. Gyn.* 1999; 93 (2): 245-251.

Luteijn,F., Hamel,L.F., Bouwman,T.K. et al. HSCL Hopkins Symptom Checklist. Handleiding. Swets & Zeitlinger, Lisse, 1984.

Luteijn,F. (1999). (personal communication, unpublished data).

Mahlstedt,P.P., Macduff,S. and Bernstein,J. Emotional factors and the in vitro fertilization and embryo transfer process. J.Vitro Fert. Embryo Transfer 1987; 4 (4):232-236.

Newman,N.E. and Zopuves,C.G. Emotional experiences of in Vitro Fertilization Participants. J. Vitro Fert. Embryo Transfer 1991; 8 (6):322-328.

Newton,C.R., Hearn,M.T. and Yuzpe,A.A. Psychological assessment and follow-up after in vitro fertilization: assessing the impact of failure. Fertil. Steril 1990; 54:879-886.

Newton,C.R., Sherrard,W. and Glavac,I. The fertility problem inventory: measuring perceived infertility-related stress. Fertil. Steril. 1999; 72 (1): 54-62.

Oddens,B.J., den Tonkelaar,I., and Nieuwenhuyse H. Psychosocial experiences in women facing fertility problems – a comparative survey. Hum. Reprod. 1999; 14 (1) 255-261.

Shaw,P., Johnston,M. and Shaw,R. Counselling needs, emotional and relationship problems in couples awaiting IVF. J. Psychosom. Obst. Gynaecol. 1988; 9:171-180.

Shorkey,C.T. and Whiteman,V.L. Development of the Rational Behavior Inventory: initial validity and reliability. Educat. Psychol. Measurement 1977; 37:527-534.

Slade,P., Emery,J. and Lieberman, B.A. A prospective, longitudinal study of emotions and relationships in in vitro fertilization treatment. Hum. Reprod 1997; 12 (1):183-190.

Timmerman,I., Sanderman,R., Koopmans,P.C. et al. Het meten van irrationele cognities met de Irrational Beliefs Inventory: een handleiding. Noordelijk Centrum voor Gezondheidsvraagstukken, Groningen, 1993.

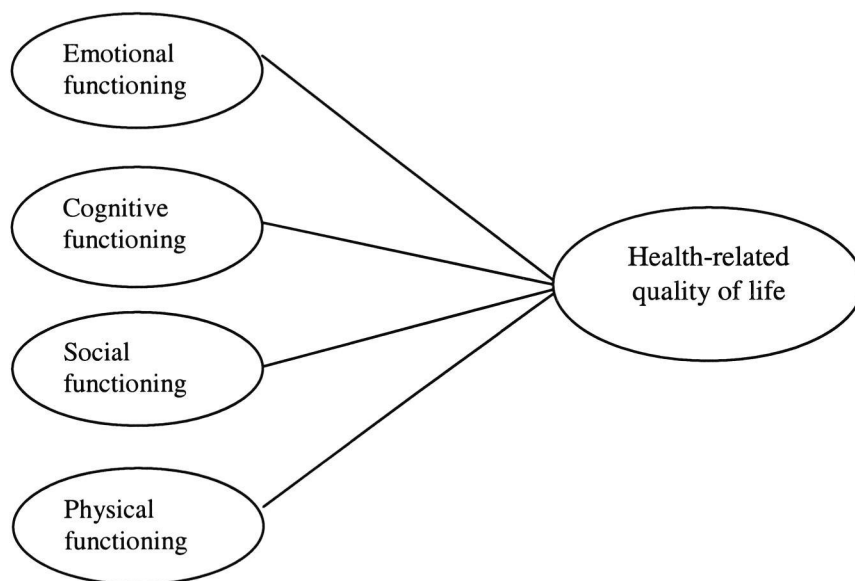
Verrips,E.G.H., Vogels,T.G.C., Koopman,H.M. et al. Measuring health-related quality of life in a child population. Eur. J. Public Health 1999; 9:188-193.

Dit artikel is in bewerking en wordt aangeboden aan "Human Reproduction"

7.9 Appendix 1: Irrational Parenthood Cognition-scale

	I agree totally				I disagree totally
1) Having a child is the most important thing in life.	1	2	3	4	5
2) A life without children is useless and empty.	1	2	3	4	5
3) It is absurd that some people can have children quite easily, while others never do.	1	2	3	4	5
4) The whole world revolves around children.	1	2	3	4	5
5) Friends have no idea what people go through who cannot have children.	1	2	3	4	5
6) It is impossible to understand that some women decide to have an abortion.	1	2	3	4	5
7) You start feeling inferior when you cannot have children.	1	2	3	4	5
8) You start hating your body when you cannot have children.	1	2	3	4	5
9) An IVF treatment is extremely heavy and painful.	1	2	3	4	5
10) Your whole world is destroyed when you/your partner have/has your/her period after replacement of the embryo's.	1	2	3	4	5
11) The waiting during an IVF cycle puts you through hell.	1	2	3	4	5
12) One's whole world is destroyed when the last IVF treatment fails.	1	2	3	4	5
13) Not having children causes lifelong suffering.	1	2	3	4	5
14) One would want to do anything to get pregnant.	1	2	3	4	5

Figure 1 Concept of health-related quality of life



8 Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

8.1 Resultaten

Het doel van dit onderzoek was

- inzicht te krijgen in het verloop en de directe uitkomsten van zwangerschappen na IVF
- inzicht te krijgen in de psychomotorische ontwikkeling van IVF- en ICSI-kinderen
- nagaan wat de psychosociale gevolgen zijn van IVF voor paren die de procedure ondergaan
- inventariseren van somatische problemen bij vrouwen die de procedure hebben ondergaan

8.1.1 *Verschillen in directe zwangerschapsuitkomsten*

Een van de vraagstellingen was: zijn er verschillen in het verloop van IVF-zwangerschappen uitgesplitst naar een- en meerlingen vergeleken met 'normale' zwangerschappen? Zo ja, hoe groot zijn die verschillen? Zijn eventuele verschillen gerelateerd aan onder andere hypertensie, preeclampsie, diabetes, ziekenhuisopnamen en bloedingen?

8.1.2 *Vroeggeboorte en laag geboortegewicht in de hele groep*

Er blijken inderdaad verschillen. Allereerst is het zo dat IVF-kinderen als groep veel vaker negatieve zwangerschapsuitkomsten hebben. Vroeggeboorte treedt op in 23,8% van de groep ten opzichte van 6% respectievelijk 7,6% in de SMOCK en de LVR-controlegroep. Geboortegewicht onder de 2500 gram treedt op bij 31,1% van de IVF-kinderen, ten opzichte van 5,9% en 7,7% in de SMOCK en de LVR-controlegroep. Perinatale sterfte vindt plaats bij 5,2% van de IVF-kinderen, ten opzichte van 1,6% in de LVR-controlegroep. Voor een groot deel is het verschil in negatieve uitkomsten te verklaren uit het feit dat IVF-zwangerschappen veel vaker een meerlingzwangerschap betreffen dan controlezwangerschappen: 26,5% ten opzichte van 1,6% in beide controlegroepen (tabel 4, hoofdstuk 3 proefschrift).

8.1.3 *Vroeggeboorte en laag geboortegewicht in eenlingzwangerschappen*

Wanneer wordt opgesplitst naar een- en meerlingzwangerschap blijken IVF-eenlingen zowel als meerlingen vergeleken met controle een- en meerlingen significant vaker te vroeg geboren te worden en een laag geboortegewicht te hebben. 9,3% van de eenlingen wordt te vroeg geboren ten opzichte van 5,2% en 6,9% in de SMOCK- en LVR-controlegroep (tabel 5, hoofdstuk 3 proefschrift). Deels, maar niet geheel wordt dit verschil verklaard door de hogere moederlijke leeftijd en lagere pariteit bij IVF. Ook nadat rekening is gehouden met deze factoren blijken IVF-eenlingen ongeveer 1,5 maal (statistisch significant) hoger risico te hebben op vroeggeboorte en laag geboortegewicht en een zwangerschapsduur van 2,4 dagen (tabel 8, hoofdstuk 3 proefschrift en tabel 3, hoofdstuk 4 proefschrift). Het relatieve risico voor IVF-vrouwen voor vroeggeboorte vóór de 32^e week was niet statistisch significant verhoogd in vergelijking met de controlegroepen.

8.1.4 *Vroeggeboorte en laag geboortegewicht in tweelingzwangerschappen*

IVF-tweelingen hebben, nadat rekening is gehouden met verschillen in zygositeit tussen IVF- en controlegroep een significant hoger risico op vroeggeboorte en laag

geboortegewicht dan controletweelingen, namelijk respectievelijk 1,3 en 1,2 maal zo hoog. De gemiddelde IVF-tweelingzwangerschapsduur is 3,5 dagen korter dan in de controlegroep (hoofdstuk 4 van dit rapport).

8.1.5 *Zwangerschaps- en bevallingskarakteristieken*

Er bleken verschillen in percentage miskramen voor de indexzwangerschap, in hypertensie, preeclampsie, diabetes en ziekenhuisopnamen tussen de eenling IVF- en de eenling-controlegroepen (tabel 2, hoofdstuk 3 proefschrift), maar deze verschillen geven geen verklaring voor de verschillen in uitkomsten tussen beide groepen. Bloedingen tijdens de zwangerschap bleken onvoldoende nauwkeurig in de controlebestanden te zijn vastgelegd en konden derhalve niet worden bestudeerd. IVF-eenlinggeboorten zijn vaker dan de controlegeboorten opgewekt (25,3% t.o.v. 15,0%), vinden vaker per keizersnee plaats (9,8% versus 4,1%), vinden vaker in het ziekenhuis plaats (92,7% ten opzichte van 72,2%) en minder vaak onder leiding van de vroedvrouw (19,4% t.o.v. 39,7%) (tabel 5, hoofdstuk 3 proefschrift). Deze grote verschillen lijken niet geheel verklaard te kunnen worden door het vaker optreden van vroeggeboorte en laag geboortegewicht in de IVF-groep. Waarschijnlijk hebben ze te maken met het fenomeen 'kostbare zwangerschap' en met het feit dat veel IVF-vrouwen onder controle blijven van de tweede lijn nadat ze zwanger zijn geworden.

8.1.6 *De invloed van indicatiestelling op de uitkomsten*

De verschillen in zwangerschapsuitkomsten zijn nader bestudeerd rekening houdend met de verschillen in indicatie voor de IVF-behandeling. De hypothese werd getest dat het effect van de IVF-behandeling verschilt per indicatie. Het is mogelijk dat het niet IVF op zichzelf is maar de onvruchtbaarheid van de vrouw en de onderliggende pathologie die verantwoordelijk zijn voor een negatieve uitkomst bij een IVF-behandeling. Als dat zo is, kan worden verwacht dat vrouwen met een onverklaarde onvruchtbaarheid een grotere kans hebben op negatieve uitkomsten dan vrouwen met geblokkeerde eileiders, die 'vruchtbaar' zijn afgezien van het probleem van de doorgang van de eicel. Ook zouden dan vrouwen met een minder vruchtbare partner of met een combinatie van indicaties voor IVF-behandeling een grotere kans hebben op negatieve uitkomsten dan vrouwen met een 'zuiver' eileiderprobleem. De verschillen die voor vier verschillende indicatiecategorieën, zijn klein, maar wijzen meer de kant uit van iets een verhoogd risico voor vrouwen met tubapathologie (tabel 13 en 14 hoofdstuk 3 proefschrift). Dit geeft aan dat onverklaarde onvruchtbaarheid van de vrouw en de daaraan gerelateerde pathologie geen verklaring biedt voor de slechtere resultaten van IVF-behandelingen vergeleken met 'normale' zwangerschappen.

8.1.7 *Uitkomsten na cryopreservatie*

Kinderen geboren na cryopreservatie hebben ongeveer 50% minder kans op een laag geboortegewicht (tabel 4, hoofdstuk 5 proefschrift) en wegen gemiddeld 234 gram meer (tabel 5, hoofdstuk 5 proefschrift) dan kinderen geboren na het overbrengen van een verse embryo als de uitkomsten werden gecorrigeerd voor het verschil in kans op meerlingen en de leeftijd en lengte van de moeder. Er is geen verschil in kans op vertraagde groei (beneden de 10^{de} percentiel) tussen de groepen. In 89% van de zwangerschappen na cryopreservatie was geen hyperstimulatie gebruikt. In de zwangerschappen na het overbrengen van een vers embryo was in 4% van de voorgaande cycli geen hyperstimulatie toegepast. Deze resultaten geven aan dat kinderen geboren na cryopreservatie een betere perinatale uitkomst hebben dan IVF-kinderen geboren na het overbrengen van een vers embryo.

8.1.8 *Aangeboren afwijkingen*

IVF kinderen hebben 20% meer kans hebben om met een aangeboren afwijking geboren te worden dan controlekinderen. Echter, na correctie voor de moederlijke factoren leeftijd, pariteit en etniciteit was niet langer meer sprake was van een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij IVF-kinderen (hoofdstuk 3, dit rapport). De prevalentie van aangeboren afwijkingen per orgaansystemen was voor de meeste orgaansystemen iets hoger bij IVF-kinderen dan bij de controlekinderen, maar niet statistisch significant. Alleen de prevalentie van afwijkingen aan het cardiovasculaire orgaansysteem was statistisch significant hoger voor de IVF-kinderen. Dit werd veroorzaakt door het vaker ontbreken van één navelarterie bij de IVF-kinderen vergeleken bij de controlekinderen. Dit kan een toevalsbevinding zijn aangezien er veel aangeboren afwijkingen bestudeerd zijn. Binnen groepen specifieke aangeboren afwijkingen waren de aantallen te klein om te kunnen corrigeren voor moederlijke factoren. Waarschijnlijk kan de geobserveerde verhoogde kans op een aangeboren afwijkingen bij IVF-kinderen volledig toegerekend kan worden aan karakteristieken van de moeder en niet aan enige stap in de IVF-procedure.

8.1.9 *Psychomotorische ontwikkeling van IVF-en ICSI-kinderen*

De psychomotorische ontwikkeling van IVF-eenlingen is als groep, gemiddeld genomen, vergelijkbaar met die van controlekinderen. Echter, 3% van de IVF-kinderen heeft een motorische ontwikkelingsachterstand vergeleken met 0% in de controlegroep. Grotendeels blijken deze verschillen gerelateerd aan de vroeggeboorten in de IVF-groep. Van de zes kinderen met de motorische ontwikkelingsachterstand waren er drie te vroeg geboren. De gemiddelde zwangerschapsduur was drie weken korter in deze subgroep dan in de rest van de groep (tabel 3,4 en 6 hoofdstuk 6, proefschrift).

Ook de psychomotorische ontwikkeling van ICSI-kinderen is binnen normale grenzen. De gemiddelde ontwikkelingsindex van ICSI-kinderen is echter significant lager op de non-verbale en motorische schaal dan die van IVF- en controlekinderen, ook na correctie voor verschillen in opleiding van de moeder en in zwangerschapsduur (tabel 2 en 3 hoofdstuk 6, dit rapport). Daarnaast hebben ICSI-kinderen ook vaker dan controlekinderen een motorische ontwikkelingsachterstand (2% t.o.v. 0%) (tabel 4, hoofdstuk 6, dit rapport), hoewel dit verschil niet statistisch significant is. In de ICSI-groep met de ontwikkelingsachterstand (n=4) had een kind een te vroege geboorte. Anders dan bij IVF lijkt hier dus geen duidelijke relatie met vroeggeboorte aanwezig.

8.1.10 *Psychosociale aspecten van de procedure*

Voor de start van de behandeling blijken IVF-paren niet verschillend te zijn van de normpopulatie op cognitief en fysiek functioneren. Echter op het gebied van sociaal en emotioneel functioneren blijkt met name de groep jongere (21-30 jaar) IVF-vrouwen meer problemen te hebben. De hogere probleemscore lijkt sterk gerelateerd aan irrationele ouderschaps cognities. Vaker dan bij relatief oudere IVF-vrouwen lijkt in deze groep het gevoel te bestaan dat het niet mogelijk is een gelukkig leven te leiden zonder kinderen.

Anderhalf jaar na de behandeling blijkt dat met name een langere periode van infertiliteit, een onsuccesvolle behandeling en veel irrationele ouderschaps cognities, de kans op sociaal en emotioneel disfunctioneren vergroot. Leeftijd van de vrouw, het soort onvruchtbaarheid en of er wel of geen andere kinderen waren voor de start van de behandeling, blijken niet of nauwelijks van invloed.

8.1.11 *Somatische klachten bij IVF-vrouwen*

Uit dit deelonderzoek blijkt dat een belangrijk percentage van de IVF-moeders een of meerdere klachten van gynaecologische aard rapporteert. Een groot deel van deze klachten bestond echter al voor de behandeling. Deels zijn deze klachten gerelateerd aan de onvruchtbaarheid, deels worden bepaalde aandoeningen waarschijnlijk tijdens het diagnostisch traject eerder ontdekt dan in de algemene populatie het geval zou zijn. Door het ontbreken van een adequate controlegroep is het echter niet mogelijk uit te sluiten dat de behandeling een verhoogd risico geeft op bepaalde klachten.

8.2 **Conclusies en aanbevelingen**

8.2.1 *Directe zwangerschapsuitkomsten*

Problemen door meerlingen

IVF-zwangerschappen eindigen veel vaker in vroeggeboorte en laag geboortegewicht dan zwangerschappen na natuurlijke conceptie. Grotendeel wordt dit verschil verklaard door het hoge percentage meerlingzwangerschappen in het IVF-cohort. De meeste meerlingzwangerschappen zijn tweelingzwangerschappen. Nederlandse IVF-centra hanteren een conservatief terugplaatsingsbeleid in vergelijking met het buitenland, namelijk het 'twee, tenzij'-beleid. Onze uitkomsten suggereren dat ook dit conservatieve beleid van standaard terugplaatsing van twee embryo's zou moeten worden heroverwogen en dat in een relatief gunstige subgroep terugplaatsing van een embryo het beleid zou moeten worden.

Problemen door aspecten van de behandeling

Zowel IVF-eenlingen als meerlingen hebben een verhoogd risico op negatieve zwangerschapsuitkomsten dat niet verklaard lijkt te kunnen worden uit maternale karakteristieken. De indicatiestelling voor de behandeling heeft geen duidelijke relatie met de slechtere uitkomsten. De verhoogde kans op slechte uitkomsten zou gerelateerd kunnen zijn aan de ovulatie-inductie. Kinderen geboren na terugplaatsing van cryo-embryo's (wat gebeurt in een natuurlijke cyclus) hebben namelijk een hoger geboortegewicht en minder risico op prematuriteit van andere IVF-kinderen. Nader onderzoek zou moeten plaatsvinden waarin IVF-zwangerschappen worden vergeleken met zowel zwangerschappen na hormoonstimulatie zonder IVF als met natuurlijke zwangerschappen en naar mildere stimulatie-regimes. Indien het negatieve effect bij IVF-zwangerschappen grotendeels verklaard kan worden door de hormoonstimulatie, betekent dat een veel grotere groep zwangerschappen in Nederland dan alleen de IVF-zwangerschappen, een hoger risico heeft op negatieve uitkomsten. Wanneer de hormoonstimulatie niet de voornaamste oorzaak lijkt, zou nader onderzoek moeten worden gedaan naar andere aspecten van de behandeling, zoals de kweekprocedure van de embryo's. Daarbij bestaat natuurlijk altijd een spanningsveld tussen het optimaliseren van de zwangerschapskans per cyclus en het minimaliseren van de kans op bijwerkingen.

De verhoging van de risico's bij eenlingzwangerschappen lijkt wellicht relatief gering. Het betekent bijvoorbeeld echter wel dat een extra 4% tot 5% van alle IVF-kinderen een geboortegewicht heeft van lager dan 2500 gram, wat risico's met zich meebrengt voor de periode direct na de geboorte en voor later in het leven. Daarnaast is de verhoging van het risico een indicatie dat een IVF-zwangerschap, ook als het een eenling betreft,

minder voorspoedig verloopt. Het is nog onduidelijk of het mechanisme dat daarvoor verantwoordelijk is ook andere, langere termijn gezondheidsproblemen kan veroorzaken.

8.2.2 *Psychomotorische ontwikkeling van IVF- en ICSI-kinderen*

Hoewel tweejarige IVF-en ICSI-kinderen als groep binnen de normale grenzen van de ontwikkeling zitten, blijken ze een grotere kans te hebben op een ontwikkelingsachterstand op bepaalde domeinen. Bij de IVF-kinderen betreft dit alleen de vaker optredende motorische ontwikkelingsachterstand, die grotendeels toe te schrijven lijkt aan de hogere kans op vroeggeboorte. Bij de ICSI-kinderen blijken er zowel een significant lagere gemiddelde ontwikkelingsindex op de non-verbale mentale en motorische schaal te bestaan als een grotere kans op een motorische ontwikkelingsachterstand. In deze groep blijkt een minder duidelijke relatie tussen de motorische ontwikkelingsachterstand en de kans op vroeggeboorte. Of deze verschillen zullen persisteren op hogere leeftijd en wat de gevolgen daarvan kunnen zijn, is op dit moment niet te voorspellen.

Een aantal ontwikkelingsstoornissen, met name cognitieve en sociaal-emotionele, kan alleen worden opgespoord op een leeftijd van vijf jaar of ouder. Leer- en concentratiestoornissen problemen bijvoorbeeld, kunnen op de leeftijd van twee jaar nog niet goed worden vastgesteld. Zelfs als uit ons onderzoek geen enkel verschil was gebleken tussen de IVF/ICSI- en de controlekinderen zou dat onvoldoende zekerheid hebben geboden voor de langer termijn. Echter, uit ons onderzoek blijkt een achterstand in beide groepen. In de IVF-groep lijkt dit vooral gerelateerd aan de grotere kans op vroeggeboorte, in de ICSI-groep is de achterstand opvallender en lijkt hij niet gerelateerd aan de grotere kans op vroeggeboorte. Een probleem bij het constateren van een grotere ontwikkelingsachterstand in de vorm van een lage K-score bij IVF- en mogelijk ook bij ICSI-kinderen zijn de relatief kleine aantallen. Van de ICSI-kinderen hebben er 4 een lage K-score, ten opzichte van 0 bij de controles. Dit is echter niet statistisch significant. We kunnen echter constateren dat in de hele groep IVF- en ICSI-kinderen 2,5% een motorische ontwikkelingsachterstand heeft in de vorm van een lage K-score, ten opzichte van 0% in de controlegroep, een statistisch significant verschil.

Het is van het grootste belang om de IVF- en de ICSI-groep te herevalueren op een hogere (minimaal 5-jarige) leeftijd van om zekerheid te krijgen over het al dan niet persisteren van de nu geconstateerde problemen en over het wel of niet bestaan van problemen die nog niet op tweejarige leeftijd kunnen worden geconstateerd.

8.2.3 *Psychosociale problemen bij IVF-paren*

Psychosociale problemen bij paren die IVF ondergaan blijken met name gerelateerd aan irrationele ouderschaps cognities. Voor de behandeling heeft met name de groep relatief jonge IVF-vrouwen, die ook een hogere score heeft wat betreft de irrationele ouderschaps cognities meer sociaal en emotioneel disfunctioneren. Anderhalf jaar na de behandeling blijkt op alle vragenlijsten de score wat betreft de irrationele cognities het meest bepalend voor meer problemen. Ook een langere periode van onvruchtbaarheid en het wel of niet succesvol zijn van de behandeling zijn dan van invloed.

Aangezien de irrationele ouderschaps cognities de belangrijkste predictor zijn van psychologische problemen, zou gerichte counseling moeten worden aangeboden aan paren die hoog scoren op de irrationele-cognitieschaal (IPC). Met name de RET

(Rationeel Emotieve Therapie) zou zich daarvoor goed lenen. Deze therapie kan individueel of in groepen worden aangeboden en is relatief kortdurend. De therapie zou kunnen worden aangeboden bij de start van de behandeling, bij die paren die hoog scoren op de IPC. Doel zou dan zijn om ervoor te zorgen dat deze paren de behandeling beter kunnen 'doorstaan' en daarbij mogelijk minder snel besluiten te stoppen. Tweede doel is te zorgen dat paren beter functioneren na afloop van een niet-geslaagde behandeling en in ieder geval minder problemen hebben. De therapie kan ook na afloop van een onsuccesvolle behandeling worden aangeboden, ook weer aan paren die hoog scoren op de IPC.

Het voordeel van de eerste benadering is dat een groter groep baat kan hebben van de counseling tijdens de IVF-behandeling zelf. Nadeel van aanbieden van deze vorm van counseling voor de start van de behandeling zou kunnen zijn dat veel paren niet bereid zijn deel te nemen aan counseling die er op is gericht hun focus op een kind als noodzakelijke voorwaarde voor een gezond leven, te verminderen.

Interventiestudies moeten worden uitgevoerd om de effectiviteit van counseling te toetsen en het optimale moment van aanbieden en de optimale wijze van aanbieden te bepalen.

8.2.4 *Somatische klachten bij IVF-moeders*

Uit dit onderzoek is niet gebleken dat IVF-moeders een duidelijk verhoogd risico hebben op het ontstaan van somatische klachten als gevolg van de procedure. Ook is niet gebleken dat het aantal behandelingen invloed heeft op de kans op problemen. De opzet van het onderzoek was echter dusdanig dat van te voren bekend was dat alleen grote risicoverhogingen konden worden vastgesteld. Om een uitspraak te kunnen doen over gezondheidsschade bij behandelde vrouwen, bijvoorbeeld wat betreft het optreden van bepaalde carcinomen, is gericht langetermijn-onderzoek met een adequate controlegroep noodzakelijk.

8.2.5 *Algemene conclusie*

Hoewel dit onderzoek niet strikt een beleidsevaluatie betreft, maar meer een evaluatie van de IVF-behandeling en van de consequenties van de behandeling voor de paren die hem ondergaan en voor de kinderen die eruit worden geboren, is een aantal beleidsconsequenties duidelijk:

- Omdat IVF-zwangerschappen slechter verlopen dan zwangerschappen na natuurlijke conceptie, dient de behandeling op zorgvuldige indicatie te geschieden en gereserveerd te worden voor paren die er het meeste baat bij hebben, dat wil zeggen, bij wie het verschil tussen de kans op zwangerschap na IVF en de kans op spontane zwangerschap het grootst is. Welke groep dat is, kan uit dit onderzoek niet worden geconcludeerd. Voor verder onderbouwing van dit beleid zullen andere Nederlandse en buitenlandse onderzoeksresultaten moeten worden gebruikt of, waar nodig, nieuw onderzoek moeten worden uitgevoerd. Paren die aan de behandeling willen beginnen moet door middel van voorlichting duidelijk worden gemaakt wat de risico's zijn voor de zwangerschap en de periode direct na de geboorte.

- Zoveel mogelijk moeten meerlingzwangerschappen na IVF worden vermeden. Bij welke subgroepen van IVF-paren de kans op succes nog acceptabel is bij terugplaatsing van slechts een embryo, dient nader te worden bestudeerd
- Er dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid dat ook vruchtbaarheidsbehandelingen anders dan IVF, waarbij sprake is van hormoonstimulatie, vaker een negatieve zwangerschapsuitkomst hebben. Nader onderzoek is nodig alvorens beleid bij andere vruchtbaarheidsbehandelingen hierop kan worden aangepast.
- In de voorlichting aan aanstaande IVF en ICSI-ouders moet aandacht worden besteed aan het mogelijk vaker voorkomen van achterstand in motorische ontwikkeling van de kinderen op de leeftijd van twee jaar, ondanks het feit dat de groep kinderen gemiddeld genomen goed functioneert. Om te kunnen uitsluiten of aantonen dat IVF- en ICSI-kinderen op lange termijn een achterstand in hun ontwikkeling vertonen, is langere follow-up noodzakelijk. Aanstaande ouders moet worden uitgelegd dat over de ontwikkeling op langere termijn nog weinig bekend is.
- IVF-paren die veel irrationele ouderschapscognities hebben, dienen gericht counseling te ontvangen. Voor vaststellen van de effectiviteit van dergelijke counseling, dient gericht interventie-onderzoek plaats te vinden.