



STUDIECENTRUM VOOR ECONOMISCH EN SOCIAAL ONDERZOEK

VAKGROEP PUBLIEKE ECONOMIE

**ECONOMISCHE EVALUATIE VAN
IN-VITRO FERTILISATIE**

Diana DE GRAEVE

rapport 90/244

augustus 1990

Universitaire Faculteiten St. Ignatius
Prinsstraat 13 - 2000 Antwerpen

D/1990/1169/08

VOORWOORD

Onze dank gaat in de eerste plaats uit naar de artsen, die ons ingewijd hebben in de techniek van de in-vitro fertilisatie en die ons Belgische data ter beschikking stelden. Meer in het bijzonder danken we Dr. Delbeke, Prof. Dr. Devroey, Prof. Dr. Koninckx, Dr. Ombelet en Prof. Dr. Van Steirteghem. Daarnaast bedanken we prof. Dr. G. Carrin, K. Torfs en G. Tormans voor waardevolle suggesties bij een eerste versie van het onderzoeksrapport.

SAMENVATTING

Deze studie is een economische evaluatie van in-vitro fertilisatie (IVF), gebaseerd op de resultaten voor 1988, van vijf Belgische centra.

Van iedere honderd gestarte IVF-behandelingen, leiden er gemiddeld 13 tot de geboorte van een levensvatbaar kind. Deze totale kans is zo gering, aangezien er mislukkingen kunnen optreden in elk stadium van de behandeling (bij de hormoonstimulatie, de eicelpick-up, de embryotransfer of de innesteling). De meest zwakke schakel in de medische procedure is de fase van de innesteling van het embryo. Slechts bij gemiddeld 28% van de patiënten leidt de terugplaatsing van embryo's tot een klinische zwangerschap.

Ook al is de totale effectiviteit niet erg groot, ze is wel gunstig als men een internationale vergelijking maakt. Wel is het zo dat er grote verschillen bestaan tussen de resultaten van de centra. Aangezien de centra evenwel geen patiëntengegevens registreren, kunnen deze verschillen geenszins verklaard worden.

De kosten om een doorzettende zwangerschap door IVF te bereiken, belopen gemiddeld 507 000 BF. Zeventig procent van deze kosten, m.n. 350 000 BF worden gedragen door het R.I.Z.I.V.. Opnieuw stellen we vast dat de kosten per geboorte aanzienlijk kunnen variëren tussen de verschillende centra.

Een sensitiviteitsanalyse toont aan dat de kosten per geboorte nog aanzienlijk verhoogd worden (nl met 35%), wanneer eveneens de kosten van het vooronderzoek, van de verwickelingen tijdens de zwangerschap en bij de geboorte mee beschouwd worden. Daarnaast worden ze sterk beïnvloed door patiëntenkarakteristieken. Tenslotte kan nog berekend worden dat het systematisch invoeren van cryopreservatie de kosten per geboorte met zo'n vijftientig procent kan drukken.

INHOUDSTAFEL

Lijst van de tabellen

Lijst van de figuren

	blz
1. Inleiding	5
1.1. Het natuurlijk proces van de bevruchting	5
1.2. Onvruchtbaarheid of verminderde vruchtbaarheid	6
1.3. In-vitro fertilisatie	7
1.3.1. Hormoonstimulatie en opvolging van de folliculaire groei	8
1.3.2. Follikelpunctie en -transfer en spermabehandeling	8
1.3.3. In-vitro fertilisatie, embryo transfer en follow-up	9
1.3.4. Andere kunstmatige bevruchtingsprocedures	9
1.3.5. Regulering van IVF	9
2. Medische effectiviteit van in-vitro fertilisatie	10
2.1. Medische effectiviteit van IVF: een literatuuroverzicht	13
2.2. Factoren die een invloed uitoefenen op de medische effectiviteit van de IVF-behandeling	13
2.3. Medische effectiviteit van IVF in België	14
3. Economische effectiviteit van in-vitro fertilisatie	16
3.1. Kosten van in-vitro fertilisatie	16
3.1.1. Hormoonstimulatie	17
3.1.2. Opvolging folliculaire stimulatie	17
3.1.3. Follikelpunctie	17
3.1.4. Embryoterugplaatsing en opvolging	18
3.1.5. Kosten per cyclus	18
3.2. Kosten-effectiviteit van in-vitro fertilisatie	19
3.3. Sensitiviteitsanalyse	19
3.3.1. Extra kosten van een IVF behandeling: vooronderzoek, verwickelingen bij de zwangerschap en de geboorte	20
3.3.2. Kosten per geboorte naargelang de patiëntenkenmerken	21
3.3.3. Extra kosten indien afgestapt zou worden van hormoonstimulatie	22
3.3.4. Invoeren van cryopreservatie	22
4. Beleidsimplicaties	24
Woordenlijst	25
Bibliografie	27
Eindnoten	30

LIJST VAN DE TABELLEN

	blz
Tabel 1: Medische effectiviteit van IVF	13
Tabel 2: Medische effectiviteit in België (1985-1989)	15
Tabel 3: Medische effectiviteit in enkele Belgische centra (1988)	15
Tabel 4: Kosten per volledige cyclus	18
Tabel 5: Kosten per geboorte	19
Tabel 6: Probabiliteiten op verwickelingen bij de geboorte	21
Tabel 7: Sensitiviteitsanalyse	23

LIJST VAN DE FIGUREN

Figuur 1: Cumulatieve zwangerschapskansen	7
Figuur 2: Medische effectiviteit van IVF	12

1. INLEIDING

Recente vooruitgang in de biotechnologie hebben ons de macht gegeven om het natuurlijk verloop van het menselijk leven aanzienlijk te wijzigen. Zo kan het leven ondersteund worden door orgaantransplantaties en kan het zelfs opgewekt worden door technieken als kunstmatige inseminatie (KI) en in-vitro fertilisatie (IVF). Fertilisatietechnieken hebben reeds vele paren begunstigd. Maar binnen de medische en juridische professie, alsook in de gehele maatschappij, rijzen toch gevoelens van ongemak. Nog zovele morele en juridische anomalieën bleven onopgelost. De behandelingen worden verstrekt zonder publiek afgedwongen regels betreffende de specifieke voorwaarden voor hun gebruik.

Om rationele beslissingen te kunnen nemen over de ontwikkeling van deze nieuwe technologie, is o.m. informatie nodig betreffende de vraag naar deze diensten, de kosten en het verwachte resultaat. Bovendien is het zo dat IVF slechts zinvol kan worden bestudeerd binnen het ruimere kader van de infertiliteit. In dit onderzoek zullen we de medische en de financieel-economische aspecten van IVF belichten. Deze elementen zullen naast sociaal-psychologische, ethische en juridische aspecten, bij de besluitvorming in overweging moeten worden genomen.

Het rapport is als volgt ingedeeld. In het vervolg van deze paragraaf vergelijken we het natuurlijke proces van de bevruchting met het proces bij IVF. Daarna wordt in paragraaf twee de medische effectiviteit van IVF toegelicht. Paragraaf drie analyseert de economische effectiviteit. De kosten van IVF per geboren kind worden berekend voor enkele Belgische centra. Het geheel wordt afgerond met enkele beleidsconclusies. Tenslotte wordt nog een verklarende woordenlijst toegevoegd, om toe te laten dat ook de niet-medische lezer zijn weg zou vinden doorheen de medische terminologie.

1.1. HET NATUURLIJK PROCES VAN DE BEVRUCHTING

Het natuurlijk proces van de bevruchting kan in grote lijnen als volgt geschetst worden. De mannelijke testis produceert tijdens de geslachtsrijpe periode continu spermatozoïden. De spermatozoïden worden bij de coïtus getransporteerd langs de afvoerende zaadwegen tot in de schede van de vrouw. De motiliteit van het sperma zorgt ervoor dat ze zich verder bewegen in de richting van de uterus en verder naar de ovaria.

Bij de geslachtsrijpe vrouw komt gedurende de folliculaire fase in één van beide ovaria één follikel tot rijping. Bij de ovulatie is de follikel volledig rijp geworden en barst ze open. De oöcyt wordt door de fimbriae in de tuba opgevangen en naar de uterus getransporteerd. Bij aanwezigheid van spermatozoïden in de tuba kan de oöcyt met één der spermatozoïden samensmelten: een spermatozoön

dringt door de zona pellucida en bevrucht de oöcyt. Daarna sluit de zygote zich af voor andere spermatozoïden, en wordt door de peristaltiek en trilhaarbewegingen naar de uterus gedreven. Ondertussen is ook de fase van de celdelingen begonnen. De zygote is een embryo geworden en zal zich tenslotte innestelen in de baarmoeder en uitgroeien tot een foetus. Wanneer de foetus na ongeveer negen maanden volgroeid is, leiden de barensweeën tot de geboorte van een kind.

1.2. ONVRUCHTBAARHEID OF VERMINDERDE VRUCHTBAARHEID

In de praktijk verloopt het fertilisatieproces en de ontwikkeling daarna niet altijd naar wens. Opdat het delicate mechanisme een goed verloop zou kennen, is het immers nodig dat er een eisprong is, dat er voldoende zaadcellen aanwezig zijn, dat de eileiders doorgankelijk zijn, dat het baarmoederslijmvlies goed is voorbereid en dat elk van deze factoren op het juiste ogenblik gebeurt. In elke cyclus hebben normaal vruchtbare koppels dan ook slechts zo'n 25% kans om zwanger te worden.

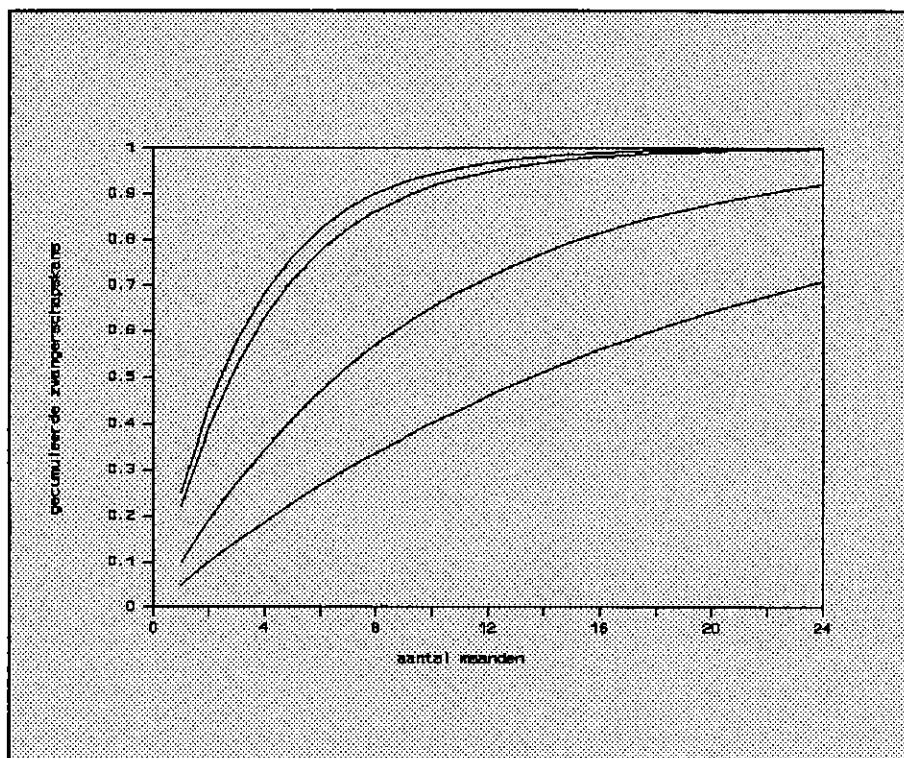
Men spreekt over onvruchtbaarheid, wanneer bij een koppel, na een lange periode van onbeschermde coïtus (bijvoorbeeld een periode van twee jaren), een zwangerschap toch uitblijft. Dit gebeurt wanneer er absolute factoren zijn die een zwangerschap uitsluiten, bijvoorbeeld wanneer de eileiders afgesloten zijn, wanneer er geen eisprong is of wanneer er geen zaadcellen zijn. De zwangerschapskansen van zo'n koppel is onbestaande. Meestal is er bij onvruchtbaarheid slechts sprake van verminderde vruchtbaarheid, waarbij er dus een verminderde kans is op een zwangerschap per maand.

Figuur 1 geeft nu de cumulatieve zwangerschapspercentages bij verschillende zwangerschapskansen (van respectievelijk 5%, 10%, 22% en 25%). Bij een maandelijks zwangerschapskans van 25 procent, zullen dus 25 procent van de koppels zwanger zijn na één maand, 43,7 procent na twee maanden en 96,8 procent na één jaar. Bij een heel wat lagere zwangerschapskans van 10 procent is slechts 71,8 procent van de koppels zwanger na één jaar, maar toch nog 92 procent na twee jaren. Deze getallen moeten illustreren dat vruchtbaarheid/onvruchtbaarheid geen absolute gegevens zijn. Bij normaal vruchtbare paren is zo'n 3 procent, door onkans, eveneens niet zwanger na één jaar. Wanneer er kan tussengekomen worden, is dus geenszins duidelijk.

Er mag worden aangenomen dat op een bepaald moment ongeveer 10 procent van alle bestaande koppels ongewenst kinderloos is, omwille van onvruchtbaarheid. De oorzaken en frekwenties van onvruchtbaarheid bij koppels werden door Hull [1985] voor Engeland bepaald. Bij de betrokken paren waren de belangrijkste indicaties:

onbegrepen infertiliteit:		28%
mannelijke subfertiliteit	sperma problemen:	21%
	coïtale problemen:	5%
	andere mannelijke factoren:	2%
vrouwelijke subfertiliteit	ovulatiestoornissen:	18%
	tubaire factor:	14%
	endometriose:	6%
	cervical mucus:	3%

Figuur 1: Cumulatieve zwangerschapskansen



1.3. IN-VITRO FERTILISATIE

Een gedeelte van deze onvruchtbaarheidsproblemen kan door in-vitro fertilisatie (IVF) verholpen worden¹. De IVF bestaat erin dat een eicel uit de ovaria wordt opgepikt (follikelpunctie), en in het laboratorium bevrucht wordt met zaadcellen. Daarna wordt het bekomen embryo in het baarmoederlichaam teruggeplaatst (embryotransfer).

De IVF methode, waardoor in 1978 voor het eerst een kind ter wereld kwam, is op die manier geschikt voor infertiliteit door een tubaire factor. Het gedeelte van het proces waarbij de tubae een rol spelen wordt immers door de IVF-methode overgenomen.

Daarna werden extra elementen toegevoegd aan de oorspronkelijke procedure, om het succes van de ingreep te verhogen, het indicatie-gebied ervan uit te breiden, en werden vereenvoudigingen doorgevoerd. We overlopen beknopt de belangrijkste elementen bij de IVF-procedure.

1.3.1 Hormoonstimulatie en opvolging van de folliculaire groei

Om het succes van de ingreep te verhogen, wordt de follicelpunctie sinds 1982 gepland na ovariële stimulatiebehandeling. De stimulatie gebeurt met één of meerder hormoonpreparaten. Daardoor komen gedurende de folliculaire fase niet één, maar meerdere follicels gelijktijdig tot rijping en kunnen meerdere follicels opgepikt worden tijdens de follicelpunctie. Na geslaagde stimulatie bekommt men gemiddeld acht rijpe eicellen. Na bevruchting kunnen nu meerdere embryo's tijdens eenzelfde cyclus teruggeplaatst worden. Het terugplaatsen van meerdere embryo's geeft immers een grotere zwangerschapskans. Anderzijds vergroot ook het risico op meerlingzwangerschappen. Daarom wordt gesteld om maximaal drie embryo's per IVF-cyclus terug te plaatsen. Overtollige embryo's kunnen bewaard worden op -196°C (cryopreservatie) en kunnen na ontdooïng teruggeplaatst worden tijdens een volgende cyclus.

Twee indicatoren worden routinematig gebruikt om de folliculaire stimulatie op te volgen. Door vaginale echografie kunnen de ovariële follicels gevisualiseerd worden, geteld en gemeten. Daarnaast worden estradiol, LH en progesteron concentraties gemeten. Opvolging van de folliculaire groei is nodig om het juiste tijdstip van de follicelpunctie te plannen. Dit is wanneer de follicels voldoende rijp zijn, maar vooraleer ze opengebarsten zijn.

1.3.2. Follicelpunctie en -transfer en spermabehandeling

Oorspronkelijk werd de follicelpunctie met behulp van een laparoscoop uitgevoerd onder algemene anesthesie. Momenteel is de procedure verbeterd en gebeurt ze nog uitsluitend transvaginaal onder lokale anesthesie. Met een vaginale sonde waaraan een punktiegeleider bevestigd is voor echografische geleiding, worden de follicels opgepikt en leeggezogen met behulp van een vacuumsysteem. De folliculaire vloeistof wordt onmiddellijk door laboratoriumpersoneel bekeken; daarbij worden de oöcyten afgezonderd van de cumulus. Vervolgens worden de oöcyten in een cultuurmedium geplaatst. Men is momenteel nog volop op zoek naar de beste cultuurmedia en kweekprocedures.

Aan de man wordt gevraagd om semen te produceren. Dit semen wordt in het laboratorium bewerkt. De bewerking is afhankelijk van de fertiliteit van het semen. Meestal wordt het semen tweemaal gewassen, gecentrifugeerd en in een medium geplaatst. Op deze manier kan sperma met de grootste motiliteit en met de meest normale morfologie bekomen worden. Daarnaast moet het medium ervoor zorgen dat de capacitatie plaatsgrijpt. Door de bewerking van het semen kan bij mannelijke subfertiliteit vaak toch fertilisatie tot stand komen. Daarom wordt IVF ook aangewend bij de indicatie mannelijke subfertiliteit.

1.3.3. In-vitro fertilisatie, embryo transfer en follow-up

Vier tot zes uren na de follikelpunctie vindt de inseminatie van de oöcyten plaats met bewerkt semen. De kwaliteit van de oöcyten en van de embryo's wordt gecontroleerd. Wanneer er goede embryo's zijn ontstaan, zullen deze \pm 44 à 50 uren na de bevruchting (bij vier- of zesdelig stadium) teruggeplaatst worden in de uterus. Deze terugplaatsing wordt gerealiseerd door middel van een catheter, transvaginaal. Zoals vermeld worden meestal slechts maximaal drie embryo's teruggeplaatst. Overtollige embryo's of sperma kunnen door cryopreservatie bewaard worden voor een volgende behandelcyclus.

Twee weken na de embryotransfer wordt een zwangerschapstest uitgevoerd, wordt een mogelijke zwangerschap vastgesteld en later dan ook opgevolgd.

1.3.4. Andere kunstmatige bevruchtingsprocedures

Naast de eigenlijke IVF procedure zijn er nog een aantal nauw hieraan verwante procedures ontwikkeld.

Bij GIFT (gamete intrafallopian transfer) worden de eicellen opgepikt en samen met geselecteerde zaadcellen in de eileider teruggeplaatst.

Bij ZIFT (zygote intrafollopian transfer) worden de eicellen opgepikt, door geselecteerde zaadcellen bevrucht en gebeurt er een terugplaatsing van bevruchte eicellen in de eileider.

Het is duidelijk dat beide laatstgenoemde technieken enkel van toepassing zijn bij aanwezigheid van minimum één gezonde eileider. Merken we tevens op dat zowel bij IVF als bij de alternatieven er sprake kan zijn van eiceldonatie, spermadonatie of beide.

1.3.5. Regulering van IVF

In België heerst een toegeeflijke ingesteldheid t.o.v. medisch begeleide bevruchting. Van overheidswege is er geen regelgeving ontwikkeld die specifieke beperkingen oplegt bij het gebruik van de techniek. Er wordt geen beperking doorgevoerd m.b.t. de patiënten. IVF mag m.a.w. zowel gebruikt worden bij homoseksuele paren, als bij (al dan niet gehuwde) heteroseksuele paren als bij alleenstaanden. Daarnaast zijn er evenmin beperkingen opgelegd m.b.t. de bewaring of de donatie van gameten en embryo's. Tenslotte wordt embryo-onderzoek evenmin aan banden gelegd.

Gezien deze totale afwezigheid van overheidsregulering, werden een aantal medisch-etische aspecten door de centra zelf geregeld. Ook bij deze zelfregulatie wordt meestal een aanzienlijk verdergaande houding aangenomen dan wat de meeste andere Europese landen op dit ogenblik

geoorloofd achten. Bijvoorbeeld zal in sommige centra enkel IVF toegepast worden binnen een stabiel echtpaar, en zal cryopreservatie enkel gebeuren met bevruchte eicellen in het pronucleus-stadium. Daarnaast worden de ouders zelf verantwoordelijk gesteld voor 'hun' embryo's. Zij bepalen wat er met de overtollige embryo's gaat gebeuren: laten sterven, cryopreserveren, afstaan aan andere vrouwen of voor wetenschappelijk onderzoek.

Merken we tenslotte nog op dat (mede hierdoor?), medisch begeleide bevruchting in een groot aantal centra wordt uitgevoerd².

2. MEDISCHE EFFECTIVITEIT VAN IN-VITRO FERTILISATIE

De effectiviteit is de kans dat er een geboorte plaatsgrijpt van een levend kind als gevolg van de behandeling, voor de koppels die door de dienst aanvaard werden voor behandeling. Zowel voor een koppel dat een IVF procedure start, als voor de overheid die moet beslissen om deze diensten al dan niet te subsidiëren, is dit resultaat van belang. Deze effectiviteit kan gemeten worden als het aantal geboorten³ per honderd behandelde paren. Deze uiteindelijke effectiviteitsparameter zal zeer direct afhangen van de succesratio van de diverse tussenresultaten en van het aantal opeenvolgende IVF behandelingen per paar, alsook van het aantal 'spontane' zwangerschappen, zonder behandeling. Aangezien er geen duidelijke evidentie bestaat omtrent de veranderingen in de probabilliteit op succes bij opeenvolgende behandelingscycli, en het eerder moeilijk is om eenzelfde paar gedurende meerdere maanden of jaren te volgen, hanteren wij het netto-aantal geboorten per behandelingscyclus als effectiviteitsparameter.

Bepaling van de medische effectiviteit van IVF is niet eenvoudig, omdat spontane zwangerschap ook waargenomen wordt in nagenoeg alle populaties van infertiele koppels (cfr fig 1). Strenge klinische proeven, met opname van gepaste controlegroepen, zijn noodzakelijk om de waarde van de behandeling in een specifieke klinische situatie te bepalen. Deze klinische proeven zijn erg moeilijk op te zetten, gezien patiënten terughoudend zijn om deel te nemen, wanneer de kans bestaat dat ze terechtkomen in een onbehandelde controlegroep voor een belangrijke tijdsperiode. De evaluatie van IVF wordt dan ook veelal afgeleid uit studies die geen gebruik maken van een controlegroep. Het aantal spontane zwangerschappen wordt verwaarloosd.

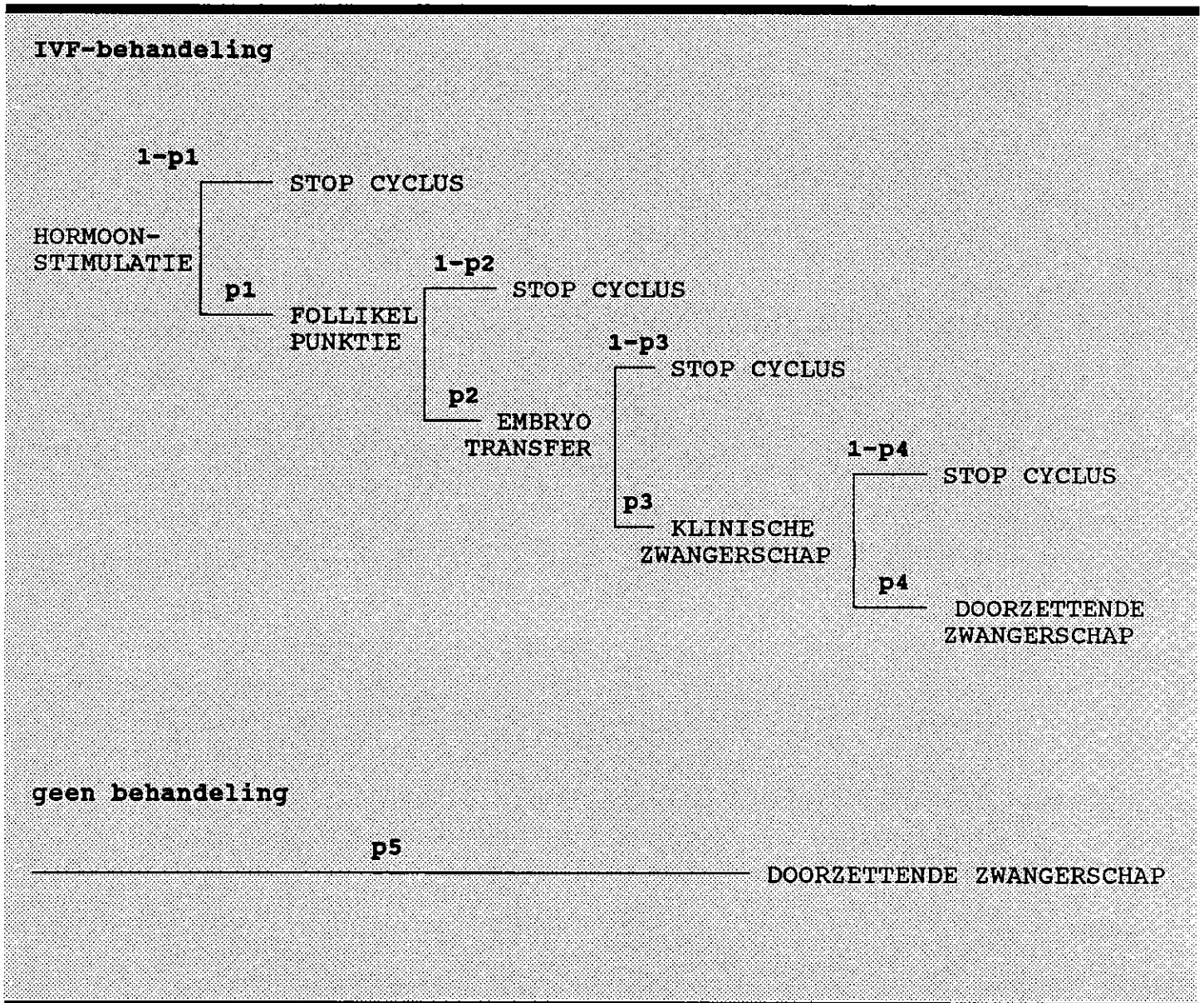
In figuur 2 wordt voorgesteld hoe de effectiviteit van IVF (theoretisch) moet bepaald worden. Deze is de vermenigvuldiging van de succesprobabiliteiten in de opeenvolgende stappen van de behandeling minus de probabilliteit op een (verderzettende) spontane zwangerschap (of dus $p_1 \times p_2 \times p_3 \times p_4 - p_5$). Aangezien in de praktijk geen gegevens beschikbaar zijn over p_5 , zullen we stellen dat p_5 gelijk is aan nul. De medische effectiviteit wordt bepaald als $p_1 \times p_2 \times p_3 \times p_4$.

In het vervolg van de paragraaf worden de behandelresultaten, zoals ze in de literatuur teruggevonden worden, beknopt vermeld en worden de resultaten voor België voorgesteld.

definities van de probabiliteiten bij figuur 2

- 1-p1: probabiliteit dat een hormoonstimulatie mislukt
 en de behandelcyclus onmiddellijk stopgezet wordt
- p1: probabiliteit dat een hormoonstimulatie leidt tot
 een follikelpunctie
- 1-p2: probabiliteit dat een follikelpunctie niet leidt
 tot een bevruchte eicel waardoor de behandel-
 cyclus stopgezet wordt
- p2: probabiliteit dat een follikelpunctie leidt tot
 een embryotransfer
- 1-p3: probabiliteit dat na een embryotransfer, geen
 klinische zwangerschap optreedt, waardoor de
 behandelcyclus stopgezet wordt
- p3: probabiliteit dat een embryotransfer leidt tot
 een klinische zwangerschap
- 1-p4: probabiliteit dat een klinische zwangerschap
 extra-uterien is of leidt tot een spontane abor-
 tus
- p4: probabiliteit dat een klinische zwangerschap
 leidt tot een doorzettende zwangerschap
- p5: probabiliteit dat een spontane verderzettende
 zwangerschap optreedt

Figuur 2: Medische effectiviteit van IVF



2.1. MEDISCHE EFFECTIVITEIT VAN IVF: EEN LITERATUUROVERZICHT

De resultaten van IVF worden in de literatuur op verschillende manieren voorgesteld. Soms wordt het succes uitgedrukt in termen van aantal klinische zwangerschappen, aantal doorzettende zwangerschappen of aantal kinderen. Dit succes kan vervolgens gerelateerd worden tot het aantal behandelde paren, het aantal gestarte cycli (aantal hormoonstimulaties) of het aantal embryo-transfers. Bij het vergelijken van de medische effectiviteit moet men er zorg voor dragen dat zowel teller als noemer gelijk gehouden worden. We geven in de onderstaande tabel 1 enkel buitenlandse resultaten die, zoals onze resultaten, het aantal bevallingen relateert aan het aantal hormoonstimulaties.

Tabel 1: Medische effectiviteit van IVF

Land en jaar	Referentie	aantal zwangerschappen per hormoonstimulatie
Nl. 1986-'88	Haan e.a. [1989]	10.44%
V.S. 1985	Medical Research International [1988]	4.51%
V.S. 1986	ibid.	6.41%
U.K. 1985	Page [1985]	8.5%

De succesratio's zijn niet bijzonder groot. Slechts 4.5% à 10% van alle hormoonstimulaties leidt tot een doorzettende zwangerschap. Deze succesparameters worden wel steeds beter, doordat de behandelingsmethode meer op punt gesteld wordt. Daarom mag aangenomen worden dat de Nederlandse cijfers het dichtst de huidige situatie benaderen. Bovendien betreft het in Nederland een uitgebreid onderzoek, met een zeer nauwgezette registratie.

2.2. FACTOREN DIE EEN INVLOED UITOEFENEN OP DE MEDISCHE EFFECTIVITEIT VAN DE IVF-BEHANDELING

Uit de literatuur komen verschillende factoren naar voren die een invloed hebben op de succesratio van een IVF-behandeling. We overlopen beknopt de belangrijkste factoren, zonder volledigheid te willen nastreven.

Ten eerste is de **fertiliteitsoorzaak**, of m.a.w. de indicatie voor het starten met IVF verantwoordelijk voor verschillen in behandelresultaten. Voornamelijk de resultaten van behandelingen op indicatie 'mannelijke subfertiliteit', zijn beduidend minder goed. Resultaten bij tubapathologie, endometriose en onbegrepen infertiliteit sluiten goed aan bij het gemiddelde, met uitzondering van de meer ernstige gevallen van endometriose en tubapathologie, waarbij aanwijzingen bestaan dat het succes verlaagt.

Bij vergelijking van de resultaten tussen verschillende centra of overheen de tijd, is het daarom belangrijk om rekening te houden met de samenstelling van de behandelde populatie. Toch gelden ook dan nog twee bedenkingen. Ten eerste zal men in de praktijk rekening houden met de hoofdindicatie, terwijl er meerdere redenen kunnen zijn. Het is dus moeilijk om vergelijkingen te maken tussen homogene patiëntengroepen. Ten tweede is ook de indicatiestelling niet eenduidig. Het definiëren van sperma als 'subfertil', zal bijvoorbeeld gebeuren aan de hand van een analyse van het aantal, de motiliteit en de morfologie van het sperma, maar weerom kan hier geen duidelijke grens getrokken worden. Definities variëren dan ook vaak sterk.

Uit de literatuur kan, ten tweede, afgeleid worden dat IVF-resultaten slechter worden bij toenemende **leeftijd** van de vrouw en bij toenemende **infertiliteitsduur**. Er is daarbij sprake van een trend, zonder duidelijk omslagpunt.

Voor **andere factoren**, zoals de seizoensinvloed, het leereffect en het rangordenummer van de behandeling per paar, worden geen eenduidige bevindingen aangetroffen.

2.3. MEDISCHE EFFECTIVITEIT VAN IVF IN BELGIE

In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de gestarte behandelingen en de resultaten ervan voor het geheel van een aantal Belgische centra vanaf 1985 tot en met 1989⁴. De (gemiddelde) totale effectiviteit ($p_1 \times p_2 \times p_3 \times p_4$) wordt in de laatste rij van de tabel berekend. De totale effectiviteit varieert van 7.7 geboorten per 100 cycli voor 1985 tot 16.5 voor 1989. Deze resultaten zijn zeer zeker gunstig, in vergelijking met de internationale gegevens. Tenslotte worden in tabel 3 de individuele totale effectiviteit en de tussenbehandelresultaten van enkele Belgische centra voorgesteld voor 1988. Zoals blijkt uit de tabel kunnen er grote verschillen vastgesteld worden tussen de centra. Deze verschillen roepen vragen op. De verklaring voor deze verschillen kan door ons echter niet teruggevonden worden; hiervoor ontbreken de nodige gegevens. Voornamelijk de gegevens van centrum drie, en in iets mindere mate centrum vijf, zijn erg gunstig. Algemeen beschouwd leunen de probabiliteiten toch erg dicht aan bij de internationale resultaten.

Tabel 2: Medische effectiviteit in België (1985-1989)

	1985	1986	1987	1988	1989	85-89
aantal cycli	456	962	1491	2069	1243	6221
aantal follikel- punkties	390	805	1294	1844	1172	5505
aantal embryo- transfers	320	650	1067	1439	937	4413
aantal klinische zwangerschappen	51	185	280	401	307	1224
aantal doorzet-	35	127	195	275	205	837

Tabel 3: Medische effectiviteit in enkele Belgische centra (1988)

centrum	1	2	3	4	5	gemidd.
p1	77.7%	85.6%	94.4%	70.6%	96.0%	89.1%
p2	78.0%	67.9%	86.8%	85.0%	77.3%	78.0%
p3	18.0%	18.3%	33.3%	22.2%	31.8%	27.9%
p4	71.7%	88.2%	75.0%	58.3%	66.7%	68.6%
totale effect.	7.8%	9.4%	20.3%	7.8%	15.7%	13.3%

3. ECONOMISCHE EFFECTIVITEIT VAN IVF⁵

In de economische evaluatie zullen we nagaan wat de kostprijs is die moet betaald worden om het objectief, namelijk de geboorte van een kind, te bereiken.

3.1. KOSTEN VAN IVF

In principe moeten alle kosten, wie ze ook draagt (bijvoorbeeld de patiënt, de familie of de overheid), mee opgenomen worden in de analyse. Het betreft daarenboven niet uitsluitend de financiële kosten of uitgaven, maar wel de "opportuïteitskosten". Hieronder verstaan we de baten die men had kunnen realiseren door een andere aanwending van de inputs. Deze gedachtengang vereist onder meer dat ook opgeofferde tijd van de patiënt, de familie of van vrijwilligers in rekening wordt gebracht. Het gaat dus om alle ware kosten van de behandeling. Hieronder volgt een lijst van de belangrijkste kostencomponenten bij een fertiliteitsbehandeling.

a. direct medische kosten

1. ertelonen van artsen bij ambulante behandeling en bij hospitalisatie zowel voor de eigenlijke IVF procedure als voor de behandeling van mogelijke neveneffecten;
2. kosten van diagnostetsten, klinische biologie, geneesmiddelen;
3. gebruik van Infrastructuur en administratie;

b. indirect medische kosten

kosten opgelopen door verwickelingen bij de geboorte of in de latere levensloop van het kind of de vrouw, ten gevolge van IVF;

c. directe en indirecte niet-medische kosten

zoals bijvoorbeeld wachttijd, reistijd en behandeltdijd, transportkosten.

Het is echter helemaal niet eenvoudig om al deze kostenelementen nauwkeurig te meten. Vanuit praktische overwegingen zullen daarom vereenvoudigingen doorgevoerd worden. Ten eerste zullen we ons bij de analyse voornamelijk beperken tot het meten van de direct medische kosten. Ten tweede gebruiken we de RIZIV-tarieven als benadering voor de echte kosten van de gebruikte inputs.

Om een inzicht te krijgen in de kostprijs van een IVF-behandeling, werd voor vier Belgische centra het behandelingspatroon opgevraagd. Dit patroon werd op basis van de nomenclatuurgegevens vervolgens omgerekend in financiële termen⁶. We geven enkele details over de kostprijs van de belangrijkste behandelingsselementen van een IVF-cyclus.

3.1.1. Hormoonstimulatie

In de meeste centra worden verschillende stimulatieschema's gebruikt. Naargelang de reactie van de vrouw op de geneesmiddelen, kunnen binnen elk stimulatieschema nog grote verschillen optreden. We geven hieronder de meest gebruikte stimulatieschema's.

schema 1: LHRHa-kort + HMG + HCG

schema 2: HMG + HCG

schema 3: CL + HMG + HCG

schema 4: LHRHa-lang + HMG + HCG

Rekening houdende met de kostprijs van elk schema en de probabilliteit van voorkomen binnen elk IVF centrum, werden vervolgens de gemiddelde kosten van de hormoonstimulatie berekend. De (gewogen) gemiddelde kostprijs van de hormoonstimulatie bedraagt minimaal 5 877 BF en loopt op tot maximaal 22 090 BF. Opmerkelijk hierbij is dat voornamelijk het persoonlijk aandeel van de patiënt sterk varieert. Minimaal betaalt de patiënt 1 875 BF, maar dit bedrag kan oplopen tot 16 459 BF. De terugbetaling door het RIZIV is stabiel: deze bedraagt 4 003 BF voor het goedkoopste schema en loopt op tot 8 077 BF. De duurdere LHRH-agonisten worden immers door de ziekteverzekering niet terugbetaald.

3.1.2. Opvolging folliculaire stimulatie

De folliculaire stimulatie wordt opgevolgd via een echografische controle, en door het meten van estradiol, progesteron en LH⁷ niveaus. De frekwentie waarmee de opvolging gebeurt kan aanleiding geven tot verschillen in de kostprijs. Deze bedraagt minimaal 12 084 BF en kan oplopen tot 22 372 BF en valt nagenoeg volledig ten laste van het RIZIV.

3.1.3. Follikelpunctie

Sinds 1 januari 1990 is de follikelpunctie opgenomen in de nomenclatuur. De follikelpunctie gebeurt nu nagenoeg uitsluitend transvaginaal onder echoscopische geleiding. Toch rijzen bij deze stap in de behandeling zeer grote kostprijsverschillen, aangezien in sommige centra patiënten gehospitaliseerd worden en in andere niet. De kostprijs bedraagt minimaal 5 837 BF indien ambulante en loopt op van 14 567 BF tot 40 173 BF met opname⁸.

De kweek van de eicellen en de bereiding van het sperma wordt door de centra aangerekend op een forfaitaire basis. De kostprijs bedraagt 9 000 BF tot 20 000 BF en valt volledig ten laste van de patiënt.

3.1.4. Embryoterugplaatsing en opvolging

De kosten van de embryoterugplaatsing lopen op van 453 BF tot 2 018 BF.

De opvolging na de embryoterugplaatsing, is medisch gezien niet noodzakelijk. In de centra worden meestal toch één of meerdere keren progesterone en/of HCG-doseringen gemeten. De kostprijs ervan belooft 1 376 BF tot 4 670 BF.

3.1.5. Kosten per cyclus

Dit betekent dat de totale kostprijs van een volledige IVF-cyclus minimaal ongeveer 53 000 BF en maximaal 105 000 BF bedraagt⁹. De kosten voor de centra worden samenvattend voorgesteld in tabel 4. Wanneer we de gegevens van de dure 'maximale' variant voor centrum twee buiten beschouwing laten, liggen de kosten vrij dicht bij elkaar. In vergelijking met enkele Amerikaanse cijfergegevens, liggen de kosten in België aanzienlijk lager. We citeren Dodson et.al. [1986] die een kost berekenden van 139 400 BF, Grobstein, Flower en Mendeloff [1987] één van 122 400 BF en Seibel [1988] tenslotte één van 204 000 BF.

Alhoewel zeer specifieke IVF-onderdelen niet voor terugbetaling in aanmerking komen (met name de hormoonstimulatie met LHRHa en de kweek-fase van de embryo's¹⁰) zien we toch dat het grootste gedeelte van de medische kosten (nl minimaal 55.8% tot 73.8%) gedragen worden door het RIZIV.

Tabel 4. Kosten per volledige cyclus (afgerond)

	Totale kosten		Kosten patiënt		Kosten RIZIV	
	absoluut	index	absoluut	%	absoluut	%
centrum 1	60 000	113	26 500	44.2	33 500	55.8
Centrum 2	65 000	123	20 000	30.8	45 000	69.2
Centrum 2 maximale variant	105 000	198	39 000	37.1	66 000	62.9
Centrum 4	53 000	100	19 500	36.9	33 500	63.2
Centrum 5	73 000	138	19 000	26.2	54 000	73.8
Gemiddeld	70 000	132	21 000	30.0	49 000	70.0

3.2. KOSTEN-EFFECTIVITEIT VAN IVF

Zoals in hoofdstuk twee tot uiting kwam, leidt niet elke behandelingscyclus tot de geboorte van een kind. Om een inzicht te krijgen in de economische kosten-effectiviteit van de behandeling relateren we in deze paragraaf de kostengegevens aan de gegevens over de medische effectiviteit. We berekenen de kosten van de behandelingsonderdelen die door de paren doorlopen werden en slaan die om over het aantal geboorten. We bekomen op die manier de kosten per IVF-geboorte¹¹. De berekeningen zijn gebaseerd op de veronderstelling dat de spontane zwangerschapskans (p5) nul is. Wanneer dit niet het geval zou zijn, is de kosten-effectiviteit overschat.

De resultaten worden voorgesteld in tabel 5. De kosten per geboorte bedragen 447 000 BF tot 680 000 BF, maar kunnen ook oplopen tot 1 000 000 BF. Ze bedragen gemiddeld 507 000 BF. Dit cijfer sluit vrij goed aan bij de Nederlandse kostprijs van 457 000 BF [Haan en Rutten, 1989]. Daarentegen berekenden Grobstein, Flower en Mendeloff [1987] voor Norfolk (USA), een kostprijs van 1 292 000 BF.

Tabel 5. Kosten per geboorte

	Totale kosten		Kosten patiënt	Kosten RIZIV
	absoluut	index		
Centrum 1	679 000	152	288 000	390 000
Centrum 2	611 000	137	184 000	427 000
Centrum 2 maximale variant	1 003 000	224	381 000	622 000
Centrum 4	552 000	123	184 000	376 000
Centrum 5	447 000	100	120 000	327 000
Gemiddeld	507 000	113	157 000	350 000

3.3. SENSITIVITEITSANALYSE

In deze paragraaf zullen we nagaan hoe gevoelig de resultaten zijn voor veranderingen in, of aanvullingen op de bovenvermelde gegevens.

3.3.1. Extra kosten van een IVF behandeling: vooronderzoek, verwickelingen bij de zwangerschap en de geboorte

Bij de berekeningen in paragraaf 3.2. werden kosten die betrekking hebben op het vooronderzoek, de verwickelingen bij de zwangerschap en de geboorte buiten beschouwing gelaten. Een nauwkeurige berekening was dan ook onmogelijk, omdat onvoldoende gegevens voorhanden waren. In deze paragraaf zullen we evenwel trachten om op basis van algemene literatuurgegevens, een globale raming te maken van deze kostenelementen.

Voor elk echtpaar dat een IVF-behandeling wenst te starten, zal eerst een fertiliteitsbilan opgesteld worden. Het doel van het fertiliteitsonderzoek bestaat erin om de oorza(a)k(en) van het uitblijven van een zwangerschap te achterhalen, en om vervolgens een keuze te maken met betrekking tot de behandeling. Misschien is die behandeling IVF, maar ook andere opties zijn mogelijk (zoals bijvoorbeeld microchirurgie, kunstmatige inseminatie, ...). Tot het vooronderzoek behoren een aantal raadplegingen, technische onderzoeken (endometriumbiopsie, postcoïtale test, hysterosalpingografie, laparoscopie) en labonderzoeken. De kosten van het vooronderzoek zullen variëren naargelang het eigen patiënten van het centrum betreft dan wel verwezen patiënten. Alle kosten werden berekend alsof het eigen patiënten betrof¹². Enkel in het centrum 5 had men enkel te maken met verwezen patiënten, en kon dan ook slechts voor die groep een berekening gemaakt worden; we laten dit centrum buiten de vergelijking. De kosten van het vooronderzoek bedragen minimaal 2 500 BF en kunnen oplopen tot 59 000 BF. Het aandeel van de patiënt in deze kosten is gering (\pm 5%). Wanneer we de kosten van alle vooronderzoeken omslaan over het aantal zwangerschappen¹³, bekomen we een extra kost per bevalling van minimum 106 000 BF tot maximaal 255 000 BF.

Een klinische zwangerschap die bereikt werd, zal niet steeds probleemloos voortzetten tot een verderzettende zwangerschap. Soms treedt een spontane abortus op; soms ook kan het gaan om een extra-uteriene zwangerschap. De behandeling van een extra-uteriene zwangerschap bedraagt \pm 90 000 BF en een curettage bij een abortus \pm 29 000 BF (Closon, M.C. [1988], geactualiseerd). Beide kostencomponenten kunnen aan de behandeling toegevoegd worden. De probabiliteit dat een curettage gebeurt of een extra-uteriene zwangerschap optreedt, wordt overgenomen uit de Nederlandse gegevens (Haan [1989]). D.w.z. dat in 1.15 procent van de gestarte cycli een curettage plaatsvindt, en in 0.75 procent een extra-uteriene zwangerschap. Omgerekend per zwangerschap komt dit neer op een extra kost van 6 500 BF à 13 000 BF.

Tenslotte kunnen nog extra kosten aangerekend worden voor de mogelijke complicaties bij de bevalling, die we minder frekwent waarnemen bij spontane zwangerschappen. De belangrijkste factor is dat bij IVF de kans op een meerlingzwangerschap veel groter is. Om de kans op een zwangerschap te verhogen, zullen in een IVF-cyclus immers (meestal) meerdere embryo's teruggeplaatst worden. In de meeste centra worden drie embryo's teruggeplaatst. Op die manier vergroot echter eveneens de kans op een meerlingzwangerschap (Speirs [1983]). Bij een meer-

lingzwangerschap zal nu vaak de zwangerschapsbegeleiding intensiever zijn, wordt vaker overgegaan op een keizersnede, en hebben de kinderen vaker een laag geboortegewicht en daardoor een langere ligduur en een intensievere verzorging. Deze laatste twee factoren komen trouwens algemeen meer voor bij IVF zwangerschappen.

Tabel 6 geeft de probabilititeiten op diverse verwickelingen bij een IVF-zwangerschap en in het algemeen (uit Dubois et. al. [1989]). Deze verwickelingen geven uiteraard aanleiding tot extra kosten. Volgende kosten kunnen in aanmerking genomen worden (Closon, M.C. [1988]):

meerlingzwangerschap: intensievere zwangerschapsbegeleiding, langere hospitalisatie bij bevalling:
67 000 BF extra kosten

keizersnede: 35 000 BF extra kosten

prematuur kind: 155 000 BF

Tabel 6. Probabiliteiten op verwickelingen bij de geboorte

	Probabiliteiten	
	IVF zwangerschap	gewone zwangerschap
meerlingzwangerschap	10% tot 22%	1%
prematuur kind	33%	10%
keizersnede	29%	12%

Rekening houdende met de bovenvermelde probabilititeiten en kosten, vinden we dat een IVF bevalling gemiddeld 56 000 BF meer kost dan een gewone bevalling.

Tabel 7 vermeldt de totale kost per bevalling in de verschillende centra, na aanvulling van de bijkomende kosten. De wijziging is niet gering. In centrum 1 bijvoorbeeld stijgen de kosten van 679 000 BF tot 885 000 BF. Dit is een stijging met 30 procent. In de andere centra bedraagt de toename respectievelijk 45, 32, 32 en 36 procent.

3.3.2. Kosten per geboorte naargelang de patiëntenkenmerken

In paragraaf 2.2 hebben we vermeld dat IVF-resultaten slechter zijn voor de indicatie mannelijke subfertiliteit, bij toenemende leeftijd van de vrouw en bij toenemende infertiliteitsduur. De weerslag hiervan op de kosten per geboorte worden in de tabel 7 voorgesteld. Aangezien slechts één Belgisch centrum over succesprobabiliteiten beschikt naargelang de patiëntenkenmerken¹⁴, worden de berekeningen uitgevoerd met de Nederlandse probabiliteiten (Haan, [1989]). Merken we wel op dat de Nederlandse data een gunstiger beeld weergeven voor de centra 1, 2 en 4, omdat t.o.v. die centra de Nederlandse succesprobabiliteiten gunstiger zijn (cfr Nederlands basisscenario).

Algemeen kunnen we toch stellen dat er zeer aanzienlijke verschillen bestaan tussen de diverse subgroepen. Bij vrouwen met een fertiliteitsduur langer dan zes jaar zijn de kosten per geboorte ongeveer 20 procent hoger dan het gemiddelde (voor centrum 1 bedraagt het verschil meer specifiek $632\ 000/517\ 000 - 1 = 0.22$). Bij mannelijke subfertiliteit loopt het verschil op tot 80 procent (voor centrum 1 bijvoorbeeld $93\ 1000/517\ 000 - 1 = 0.80$) en bij vrouwen vanaf 40 jaar tot 160 procent (voor centrum 1 bijvoorbeeld $1\ 349\ 000/517\ 000 - 1 = 1.61$).

3.3.3. Extra kosten indien afgestapt zou worden van hormoonstimulatie

Volgens de huidige praktijk worden meerdere eicellen (meestal 7 à 8) opgepikt na ovariële stimulatie bij de vrouw. Vervolgens worden deze eicellen bevrucht en worden er een drietal embryo's teruggeplaatst. Het voordeel van deze handelwijze is dat op die manier de kans op een zwangerschap vergroot¹⁵. Anderzijds is het ook zo dat op die manier meestal overtollige embryo's ontstaan, met alle ethische vragen vandien.

In deze paragraaf maken we een schatting van de kostprijs per zwangerschap, wanneer afgestapt zou worden van de ovariële stimulatie. Voor deze berekeningen werd de kostprijs van de stimulatie weggelaten, en werd de probabilmiteit op klinische zwangerschap gehalveerd of gedeeld door drie. De gevolgen op de kostprijs worden voorgesteld in tabel 7. De kosten per bevalling verhogen respectievelijk met gemiddeld 50 procent en 140 procent. Voor centrum 1 bedraagt de stijging respectievelijk slechts 42 procent (namelijk $962\ 000/679\ 000 - 1 = 0.42$) en 113 procent ($1\ 443\ 000/679\ 000 - 1 = 1.13$).

3.3.4. Invoeren van cryopreservatie

Wanneer na ovariële stimulatie en embryoterugplaatsing nog overtollige embryo's aanwezig zijn, kunnen die op lage temperatuur (-196°C) bewaard worden en eventueel in een volgende cyclus teruggeplaatst worden. Dit procédé noemt men de cryopreservatie. In 1988 was deze techniek nog relatief onbelangrijk en werd er bij de berekeningen geen rekening mee gehouden¹⁶. Cryopreservatie wordt evenwel steeds belangrijker en kan aanzienlijke besparingen genereren. Door cryo-

preservatie en terugplaatsing van ontdooide embryo's start een behandelingscyclus pas vanaf de embryoterugplaatsing, en vallen dus hormoonstimulatie en follikelpunctie weg. Daar tegenover wegen de kosten van de cryopreservatie (3 500 tot 10 000 BF) geenszins op.

In tabel 7 worden de kosten per zwangerschap berekend, in de veronderstelling dat door cryopreservatie één cyclus op drie start vanaf de embryotransfer. De kosten dalen gemiddeld met 25 procent. Voor centrum 1 bijvoorbeeld daalt de kost met 25 procent, namelijk $508\ 000/679\ 000 - 1 = -0.25$

Tabel 7. Sensitiviteitsanalyse

	Kosten per geboorte (in 1 000 BF)				
	c	e	n	t	r
	1	2	2 max.	4	5
basisscenario	679	611	1 003	522	447
+vooronderzoek	137	239	294	106	(59)
+curettagage, EUG	13	11	11	13	7
+meerlingen	56	56	56	56	56
TOTAAL	885	917	1 364	727	569
basisscenario Nl. probabiliteiten	517	536	873	437	607
σ subfertiliteit					
ja	931	969	1 588	786	1 105
neen	491	509	829	415	575
infertiliteitsduur					
\leq 3 jaar	406	423	690	345	480
4 - 5 jaar	469	487	795	398	552
\geq 6 jaar	632	652	1 063	532	738
leeftijd vrouw					
< 35 jaar	455	473	772	386	536
35j \leq leeftijd <40j	653	673	1 095	548	760
\geq 40 jaar	1 349	1 385	2 255	1 130	1 564
transfer 1 embryo					
kans zwangerschap/2	962	1 001	1 531	960	666
kans zwangerschap/3	1 4430	1 546	2 295	1 438	998
cryopreservatie	508	452	713	426	

4. BELEIDSIMPLICATIES

In deze studie werd de economische effectiviteit van IVF belicht. Een bevinding uit het onderzoek is dat de opwekking van een kind met behulp van IVF beslag legt op een toch niet onbelangrijk deel economische middelen. We berekenden dat de kosten per zwangerschap oplopen van 450 000 BF tot 1 000 000 BF, met een gemiddelde van 507 000 BF. Bovendien wordt het grootste gedeelte van deze kosten gedragen door de gemeenschap (\pm 70%). Andere belangrijke vaststellingen zijn dat er tussen de centra en binnen de patiëntengroep belangrijke behandelingsverschillen en kostprijsverschillen bestaan.

Het is erg moeilijk om te achterhalen of deze kosten-effectiviteitsratio van een fertiliteitsbehandeling vergelijkbaar is met die van andere gezondheidsvoorzieningen. Voor een dergelijke vergelijking is nog een extra stap noodzakelijk. De kosten per verderzettende zwangerschap moeten vertaald worden in een standaard voor gezondheidseffecten zoals bv QALYs, de 'quality adjusted life years'. De QALYs van de nog niet geboren kinderen kunnen daarbij moeilijk verrekend worden. Torrance en Feeny [1989] stellen duidelijk dat men geen gebruik mag maken van de qaly benadering, wanneer een programma het aantal individuen dat geboren wordt verandert. En de auteurs halen daarbij het voorbeeld van een geboortecontrolé programma of van een fertiliteitsbehandeling aan. De QALYs van de ouders daarentegen kunnen wel verrekend worden, maar zullen moeilijk te meten zijn. Er mag verondersteld worden dt levensverlenging niet optreedt, en het is nog maar de vraag in hoeverre fertiliteitsbehandeling de levenskwaliteit van beide partners verbetert. Beleidsbeslissingen in dit domein zijn m.a.w. niet zo eenvoudig.

Een eerste stap die moet gezet worden, bestaat erin om prikkels in te bouwen om de IVF-behandeling bij te sturen in de richting van het meest kosten-effectieve alternatief. Daarnaast moet een stimulans ingebouwd worden om IVF af te wegen tegenover andere opties, zoals tubachirurgie, laserchirurgie, kunstmatige inseminatie of adoptie. We wensen te benadrukken dat beleidsmaatregelen ten aanzien van IVF een veel duidelijkere afweging moeten inbouwen ten opzichte van alle alternatieven.

VERKLARENDE WOORDENLIJST

capacitatie: het proces dat de in de baarmoederholte doorgedrongen spermatozoa ondergaan, waardoor ze "geschikt" worden om een eicel te bevruchten.

CL: Clomifeen.

cryopreservatie: bewaren door diepvriezen.

embryo: de vrucht in het baarmoederlichaam tot \pm de derde maand.

endometriumbiopsie: microscopisch of chemisch onderzoek van (stukjes weefsel van) het baarmoederslijmvlies.

endometriose: goedaardige ectopische woekeringen van functionerend baarmoederslijmvlies, al dan niet vergezeld van glad spierweefsel.

EUG, extra-uteriene graviditeit of ectopische zwangerschap: buitenbaarmoederlijke zwangerschap waarbij de vrucht zich l.p.v. in de baarmoeder, in de buikholte, in een eileider of in een eierstok bevindt.

fimbria: diep ingesneden franjeachtige uitsteeksels van de eileider aan de zijde van de eierstok.

gameet: mannelijke en vrouwelijke voortplantingscellen met een haploïd aantal chromosomen, die zich verenigen om een nieuw wezen te vormen.

haploïde: het aanwezig zijn van de helft van het normale aantal chromosomen na de reductiedeling (meiosis) in de geslachtscellen.

HCG: choriongonadotropinen.

hysterosalpingografie: röntgenonderzoek van baarmoeder en eileiders m.b.v. contrastvloeistof.

HMG: menselijke postmenopauzale gonadotropinen, een extract uit de urine van vrouwen in de menopauze, dat luteïniserend en follikelstimulerend werkt en gebruikt wordt om ovulatie op te wekken.

laparo-: via de buikholte.

LHRHa: luteïnizing hormone releasing hormone-agonisten.

motiliteit: het vermogen tot actieve beweging.

mucus: slijm, kleverige vloeistof die door de slijmklieren wordt afgescheiden.

oöcyt: de onbevuchte eicel.

ovarium: eierstok.

ovulatie: eisprong.

pronucleüs: 'voorkern', de haploïde kern van zowel de eicel als de zaadcel voor hun versmelting.

spermatozoön: zaadlichaampje.

tuba (uterina): eileider.

uterus: baarmoeder.

zona pellucida: membraanachtige buitenste begrenzing van de eicel.

zygote: de bevruchte eicel.

BIBLIOGRAFIE

- Alberda, A. et al. [1987], Resultaten van in vitro-fertilisatie in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt in 1986, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, vol 131, nr 48, pp 2194 - 2198.
- Allen, N., et al. [1985], Intrauterine insemination: a critical review, Fertility and Sterility, vol 44, nr 5, pp 569 - 580.
- Bateman, B., W. Nunley and J. Kitchin, [1987], Surgical management of distal tube obstruction - are we making progress?, Fertility and Sterility, vol 48, nr 4, pp 523 - 542.
- Bouckaert, A. et al. [1989], In-vitro fertilization: how many attempts before success, Human Reproduction, vol 4, nr 3, pp 261-264.
- Cooper, G., [1986], An analysis of the costs of infertility treatment, American Journal of Public Health, vol 76, nr 8, pp 1018 - 1019.
- Cramer, D. et al. [1979], Statistical methods in evaluating the outcome of infertility treatment, Fertility and Sterility, vol 32, nr 1, pp 80 - 86.
- Devroey Paul, [1989], Onvruchtbaarheid vandaag, rapport colloquium In-Vitro Fertilisatie, Uitstraling - centrum permanente vorming VUB.
- Dodson, M. et al., [1986], A detailed program review of in vitro fertilization with a discussion and comparison of alternative approaches, Surgery, Gynecology and Obstetrics, vol 162, pp 89 - 104.
- Drummond, M.F., G.L. Stoddart and G.W. Torrance [1987], Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Oxford, Oxford University Press.
- Dubois, M. [1989], La fécondation in vitro à l'université de Liège. Bilan 1985-1988, Revue Médicale de Liège, vol 44, nr 3, pp 89 - 116.
- Fourie, F., A. Botes and J. Van Der Merwe, [1988], Cost analysis study of an in vitro fertilisation programme, South African Medical Journal, vol 73, pp 120-122.
- Grobstein, C., M. Flower and J. Mendeloff, [1987], External Human Fertilization: an evaluation of policy, in T. Shannon (ed.), Bioethics basic writings on the key ethical questions that surround the major, modern biological possibilities and problems, Paulist Press, pp 481 - 499.
- Guzick, D., J. Rock, [1981], Estimation of a model of cumulative pregnancy following infertility therapy, American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol 104, pp 573 - 578.
- Guzick, D., D. Bross and J. Rock, [1982], A parametric method for comparing cumulative pregnancy curves following infertility therapy, Fertility and Sterility, vol 37, pp 503 - 507.
- Guzick, D., C. Wilkes and H. Jones, [1986], Cumulative pregnancy rates for in vitro fertilization, Fertility and Sterility, vol 46, pp 663 - 667.
- Haan, G. and F. Rutten, [1989a], No cure, no pay: an acceptable way of financing fertility treatment?, Health Policy, vol 13, pp 239-249.
- Haan, G., R. van Steen and F. Rutten, [1989b], Evaluatie van in-vitro-fertilisatie, Maastricht, RUL, 285 p.
- Hammond, M., S. Jordan and C. Sloan, [1986], Factors affecting pregnancy rates in a donor insemination program using frozen semen, American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol 155, nr 3, pp 480 - 484.
- Haney, A., [1987], What is efficacious infertility therapy?, Fertility and Sterility, vol 48, nr 4, pp 543 - 545.

Heitlinger, A., [1989], Current medical, legal and demographic perspectives on artificial reproduction in Czechoslovakia, American Journal of Public Health, vol 79, nr 1, pp 57 -61.

Janssens, H., P. Van Damme en K. Van Peel, [1989], Algemene inleiding over de recente ontwikkelingen in de geneeskunde, in: A. Heyvaert, R. Kruithof en T. Vansweevelt, Juridische aspecten van de geneeskunde, Antwerpen, luwer Rechtswetenschappen.

Jarell J. et. al., [1986], An in vitro fertilization and embryo transfer pilot study: treatment-dependent and treatment-independent pregnancies, American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol 154, nr 2, pp 231 - 234.

Lyles, R. et. al., [1985], Characterization and response of women undergoing reat cycles of ovulation induction in an in vitro fertilization and embryo transfer program, Fertility and Sterility, vol 44, nr 6, pp 832 - 834.

McComb, P., [1986], The determinants of successful surgery for proximal tubal disease, Fertility and Sterility, vol 46, nr 6, pp 1002 - 1004.

Medical Research International [1988], In vitro fertilization/embryo transfer in the United States: 1985 and 1986 results from the national IVF, ET Registry, Fertility and Sterility, vol 49, nr 2, pp 212 - 215.

Muasher, S., [1984], Benefits and risks of multiple transfer with in vitro fertilisation, The Lancet, p 570.

Nicol, A. and J. Sheppard, [1985], Artificial insemination by donor, British Medical Journal, vol 291, nr 6496, pp613 - 614.

Novaes, S., Semen banking and artificial insemination in France: social and medical discourse

Page, H., [1989], Calculating the effectiveness of in-vitro fertilization. A review, British Journal of Obstetrics and Gynecology, vol 96, pp 334 - 339.

Page, H., [1989], Economic appraisal of in vitro fertilization: discussion paper, Journal of the Royal Society of Medicine, vol 82, pp 99 - 102.

Paraskevaides E., G. Pennington and S. Naik, [1988], Seasonal distribution in conceptions achieved by artificial insemination by donor, British Medical Journal, vol 297, pp 1309) 1310.

Seibel, M., [1988], A new era in reproductive technology. In vitro fertilization, gamete intrafallopian transfer and donated gametes and embryos, The New England Journal of Medicine, vol 318, nr 13, pp 828 - 834.

Siegler, A., [1982], Replacement, repair, and removal of fallopian tubes, Fertility and Sterility, vol 37, nr 5, pp 611 - 612.

Speirs, A., et. al., [1983], Analysis of the benefits and risks of multiple embryo transfer, Fertility and Sterility, vol 39, pp 468 - 471.

Speroff, L., R. Glass and N. Kase, [1989], Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Baltimore and London, Williams and Wilkins, 668 p.

Tormans G. en G. Carrin, [January 1989], Inleiding tot de economische evaluatie van geneesmiddelen, Antwerpen, UFSIA-SESO, 272 p.

Torrance G. and D. Feeny [1989], Utilities and quality-adjusted life years, International Journal of Technology Assessment in Health Care, nr 5, pp 559 - 575.

Wilkes, C. et. al., [1985], Pregnancy related to infertility diagnosis, number of attempts, and age in a program of in vitro fertilization, Obstetrics and Gynecology, vol 66, nr 3, pp 350 - 352.

Wood, C. et. al., [1984], Clinical implications of developments in in vitro fertilisation, British Medical Journal, vol 289, pp 978 - 980.

Wood, C. and B. Downing, In-vitro fertilization and tubal microsurgery - their status compared, pp 3 - 5.

Yuen, B. et. al., [1985], Comparison of the outcome of ovulation induction therapy in an in vitro fertilization program employing a low-dose and an individually adjusted high-dose schedule of human menopausal gonadotropins, American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol 151, nr 2, pp172 - 175.

Ziporyn, T., [1986], Artificial human reproduction poses medical, social concerns, Journal of the American Medical Association, vol 255, nr 1, pp 13 - 15.

EINDNOTEN

1. Haan [1989b], haalt aan dat 80% van de paren met als indicatie tubaire factor en 25% met als indicatie onbegrepen infertiliteit in aanmerking komen voor IVF. Het is echter duidelijk dat momenteel ook de indicaties mannelijke subfertiliteit en endometriose in aanmerking komen voor IVF.
2. Het zou gaan om een dertigtal centra, maar precieze informatie wenste men hierover niet vrij te geven.
3. We beschouwen het aantal vrouwen dat één of meerder kinderen (levend) ter wereld. Geboorte van meerlingen wordt dus slechts als één geboorte beschouwd.
4. Niet voor elk jaar zijn gegevens beschikbaar voor alle centra.
5. Voor een algemene inleiding over economische evaluatie, zie o.m. Drummond, Stoddard and Torrance [1987], en Tormans en Carrin [1989].
6. Alhoewel het de behandelingspatronen van 1988 betreft, werden ze omgerekend volgens de nomenclatuurprijzen van 1/2/1990.
7. Het LH-niveau moet niet gemeten worden wanneer de stimulatie gebeurt met LHRHa.
8. Bij de berekeningen werd er steeds vanuit gegaan dat de patiënt gehospitaliseerd werd op een gemeenschappelijke kamer.
9. Het gaat hier duidelijk om een maximale kostprijs. De belangrijkste meeruitgaven zijn te wijten aan het gebruik van een duurder stimulatieschema en voornamelijk aan de hospitalisatie van de patiënt gedurende meerdere dagen. Er bestaat geen verband tussen het stimulatieschema en de hospitalisatie. Beide opties werden samengenomen, juist om de 'uiterste' grens van de prijs weer te geven. Dit neemt geenszins weg dat dit behandelingspatroon vaak kan gebruikt worden. De frekwentie van het gebruik is ons evenwel niet bekend.
10. Vanaf 1/1/90 is een terugbetaling voorzien voor de follikelpunctie; deze terugbetaling werd in de berekeningen reeds opgenomen).
11. Dit is niet hetzelfde als de kosten per kind, aangezien het een geboorte van meerlingen kan betreffen.
12. Wanneer het verwezen patiënten betreft, wordt het vooronderzoek uitgevoerd bij de eigen gynaecoloog. Deze kosten zouden dan toch ook moeten bijgerekend worden.
13. We berekenen de totale kosten van het vooronderzoek van alle nieuwe patiënten gedurende een jaar en delen die door het aantal doorzettende zwangerschappen bereikt in het desbetreffende jaar.
14. De probabiliteiten voor dit centrum zijn wel in de verwachte richting voor de patiënten met als indicatie 'mannelijke subfertiliteit', maar niet voor de subfertiliteitsduur.
15. De kans op een zwangerschap bij twee embryo's, wordt verdubbeld, bij drie embryo's verdriedvoudigd.
16. In centrum 5 was cryopreservatie reeds relatief belangrijk in 1988. Het centrum wordt dus nu buiten beschouwing gelaten.

LIJST VAN RECENTE SESO-RAPPORTEN

VAN TRIER W., Who framed social dividend ? A tale of the unexpected, April 1989, 81 blz. (89/230)

CARRIN G. en K. TORFS, Economic evaluation of prophylactic treatment with misoprostol in osteoarthritic patients treated with NSAIDs, May 1989, 41 blz. (89/231)*

VAN POECK A. en J. VAN GOMPEL, Macroeconomic performance in eleven small economies in the 1970s and 1980s - stability and change, May 1989, 37 blz. (89/232)*

COUDER J. o.l.v. A. VERBRUGGEN en G. ERREYGERS, Technico-economisch evaluatiemodel van de bestrijding van rookgasemissies - modelbeschrijving en toepassingen, mei 1989, 88 blz. (89/233)

KESENNE S., Market labor supply, informal work and the basic income proposal, June 1989, 29 blz. (89/234)

VAN POECK A., Wage formation, labor market characteristics and the EMS, February 1989, 42 blz. (89/235)

MOESEN W., VANNESTE J. en Y. VANSINA, De ontwikkeling van de collectieve uitgavenquote en de ombuigingen in de gemeentelijke financiën, juni 1989, 32 blz. (89/236).

DE BRABANDER G. en G. GENTIL, Atlas van het Antwerps theaterbezoek, augustus 1989, 61 blz. (89/237)

BOESMANS P., DE GRAEVE D. en G. CARRIN, Lezersonderzoek naar de geneesmiddelenwijzer, oktober 1989, 39 blz. (89/238)

DE BORGER B., Estimating a multiple output generalized Box-Cox cost function : cost structure and productivity growth in Belgian railroad operations, 1950-1986, October 1989, 39 blz. (89/239)

DE GRAEVE D. en G. CARRIN, Costs, benefits and effects on prescribing of a drug information campaign, an experiment with respect to benzodiazepines, November 1989, 35 blz. (89/240)

DE BORGER B., Output aggregation and estimates of railroad technology and productivity growth : Belgian railroads 1950-1986, December 1989, 33 blz. (89/241)

HEYLEN F. and P. VERHULST, The Phillips curve slope and the cost of disinflation in the 1980s - An institutional account of differences among OECD countries, February 1990, 33 blz. (90/242)

TORMANS G., CARRIN G., CLARA R., EYLENBOSCH W. en P. VAN DAMME, Cost-effectiveness analysis of prenatal screening and vaccination against hepatitis B virus - the case of Belgium, April 1990, 37 blz. (90/243)