

Prevention of twin pregnancies in IVF by single embryo transfer

Citation for published version (APA):

van Montfoort, A. P. (2007). Prevention of twin pregnancies in IVF by single embryo transfer. Maastricht: Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2007

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

A twin pregnancy is, due to its complications, regarded a disadvantageous outcome of an IVF treatment. For the Netherlands an estimated 2.2% of all newborn children is conceived by IVF. Of these, 32% is part of a twin. The complications, like hypertension in the mother and preterm delivery and low birth weight of the children, lead to high health care costs, which increase even more when the costs for life-long handicaps and developmental problems are included. The twin pregnancies result from the transfer of two or more embryos per cycle. By transferring only one embryo (single embryo transfer, SET) twin pregnancies can be avoided. The aim of this thesis was to compare several SET transfer strategies from a clinical and cost-effectiveness point of view, and to improve the selection of the single best embryo for SET.

149

In chapter 2, a transfer policy is described for patients with at least two embryos available. Patients younger than 38 years with at least one embryo of good quality received one embryo (around 20% of the patients). Patients of 38 years or older or patients with moderate quality embryos received two embryos (DET, 80% of the patients). In the first as well as the second and third treatment cycle, a statistically similar pregnancy rate was obtained for both groups (32.7 and 33.2%; 36.1 and 22.9%; and 20.0 and 24.2%, respectively). Because in significantly more SET cycles embryos could be frozen, the cumulative pregnancy rate after the transfer of both fresh and, when appropriate, frozen embryos was significantly higher after SET as compared to DET. However, the overall twin pregnancy rate was still 22.9%.

In a subsequent time-period, the above mentioned transfer strategy was applied in the first cycle with liberalized embryo selection criteria. This resulted in 45% SETs and 55% DETs. The pregnancy rates were similar again (33.0 and 30.3%, respectively) and the overall twin pregnancy rate was 12.9% (chapter 3).

To abolish twin pregnancies, all IVF patients should receive one embryo. In a randomized controlled trial, described in chapter 3, in which patients with at least two embryos available were randomized for their first cycle between SET or DET irrespective of their age and of the embryo quality, it appeared that the pregnancy rate would decrease significantly if SET was applied in all cycles (pregnancy rate was 21.4% after SET and 40.3% after DET). The twin pregnancy rate was reduced from 21.0% after DET to 0% after SET. Alongside this clinical trial, a cost-effectiveness analysis on both strategies (SET or DET in all IVF patients, chapter 4) was performed. The costs of an IVF treatment including the costs of a possible pregnancy and delivery (until 4 weeks after delivery) were on average €7334 for SET

and €10924 for DET. This difference was mainly caused by the augmented costs for pregnancy and delivery in the DET strategy. This more expensive strategy however, also led to more successful pregnancies. Each additional successful pregnancy obtained with a DET strategy as compared to the SET strategy cost €19096 extra.

Finally, in chapter 5 both transfer strategies were combined. All patients younger than 38 years with at least two embryos available received one embryo in their first cycle. If in the second or third treatment cycle one embryo of good quality was available SET and otherwise DET was applied (group A). In the control group (group B), the transfer strategy for the first cycle was similar to that in the second and third cycle; SET when at least one embryo of good quality was available and otherwise DET. The live birth rates after 3 cycles were similar in both groups (62.4 and 62.6%, respectively). However, the twin pregnancy rate was not reduced by transferring one embryo in the first cycle of all IVF patients (10.1% group A and 13.4% group B). Furthermore, group A required significantly more fresh (2.0 vs 1.8) and frozen cycles (0.8 and 0.5) to achieve a similar pregnancy rate than group B.

150

To increase the pregnancy rate with SET, more information is needed about the selection criteria for an embryo with a high implantation potential. Besides the established cell number and embryo morphology on the day of transfer, the timing of the first cleavage division seemed important (chapter 6). Embryos that cleaved to the two-cell stage between 23-26h post injection (ICSI) or 25-28h post-insemination (IVF), implanted significantly more often as compared to late cleaving embryos. The transfer of a single early cleavage embryo resulted in 37.1% of the patients in a pregnancy while this was the case in only 10.3% of the patients receiving a non-early cleavage embryo. A logistic regression analysis revealed that early cleavage was a predictor of pregnancy and blastocyst formation independent of cell number and embryo morphology.

Morphological aspects are insufficient to characterize a good quality embryo. Also from within the embryo or the oocyte important information can be obtained. In chapter 7, a study is described in which the genome-wide gene expression in cumulus cells was analysed. These cells surround the intra-follicular oocytes. Differences in intrafollicular conditions important for oocyte and embryo development might be reflected in differences in expression of several genes in cumulus cells. Microarrays were used to analyse genome-wide differential gene expression in cumulus cells from oocytes resulting in good and moderate quality embryos. The expression of 611 genes, among others involved in cell cycle, angiogenesis, apoptosis, growth factor, chemokine and cytokine signaling and hypoxia, was related to embryo quality.

Although further research is needed, these results might point towards a stress-inducing environment for oocytes that result in moderate quality embryos.

In chapter 8 the results are discussed and the opinion of several actors involved in transfer policy making, like medical practitioners, patients, politicians, embryologists and health economists is described. In conclusion, a SET strategy is at the moment not suitable for all patients, but only for a selected group of top quality patients with top quality embryos. The exact selection criteria, not only embryo selection criteria but also patient selection criteria need to be further developed.v

Samenvatting

Eentweelingzwangerschap wordt, vanwege de bijbehorende complicaties, gezien als een nadeel van een IVF behandeling. In Nederland is naar schatting 2,2% van de pasgeboren kinderen het resultaat van IVF. Hiervan behoort 32% tot een tweeling. De complicaties, zoals hypertensie bij de moeder en vroeggeboorte en verlaagd geboortegewicht bij de kinderen leiden tot hoge kosten in de gezondheidszorg. Deze kosten worden nog hoger als ook de kosten van levenslange ontwikkelingsproblemen en chronische ziektes ten gevolge van de tweelingzwangerschappen meegenomen worden. De tweelingzwangerschappen ontstaan doordat vaak meer embryo's tegelijk terug geplaatst worden. Door maar één embryo terug te plaatsen (=single embryo transfer, SET) zouden tweelingzwangerschappen voorkomen kunnen worden. Het doel van dit proefschrift was dan ook het analyseren van verschillende SET strategieën vanuit een klinisch en kosten-effectief oogpunt en het verbeteren van de selectie van het embryo met de hoogste implantatie kans.

152

In hoofdstuk 2 wordt een terugplaatsstrategie beschreven voor patiënten met tenminste 2 embryo's. Patiënten jonger dan 38 jaar met tenminste 1 embryo van goede kwaliteit kregen één embryo terug (ongeveer 20% van de patiënten). Bij patiënten van 38 jaar en ouder en patiënten met minder goede embryo's werden twee embryo's teruggeplaatst (DET, 80% van de patiënten). Zowel in de 1^e als in de 2^e en 3^e behandelcyclus was de zwangerschapskans statistisch vergelijkbaar voor SET en DET (respectievelijk 32,7 en 33,2%, 36,1 en 22,9%, en 20,0 en 24,2%). Omdat na SET significant vaker embryo's konden worden ingevroren, was het cumulatieve zwangerschapspercentage na de terugplaatsing van zowel verse als ingevroren embryo's na SET significant hoger dan na DET. Met deze terugplaatsstrategie was het tweelingzwangerschapspercentage van alle IVF zwangerschappen echter nog steeds hoog, namelijk 23%.

In een volgend cohort werd bovenstaande terugplaatsstrategie herhaald voor de 1^e cyclus, waarbij de criteria voor een kwalitatief goed embryo werden versoepeld. Hierdoor kregen 45% van de patiënten één embryo terug en 55% twee. De zwangerschapskansen waren wederom vergelijkbaar voor SET en DET (respectievelijk 33,0 en 30,3%) en het tweelingzwangerschapspercentage was 12,9% voor de hele IVF groep (hoofdstuk 3).

Om het tweelingzwangerschapspercentage zo laag mogelijk te krijgen zou bij alle IVF patiënten één embryo teruggeplaatst moeten worden. Uit een gerandomiseerde studie, beschreven in hoofdstuk 3, waarin alle patiënten met tenminste 2 embryo's in hun eerste cyclus werden gerandomiseerd tussen SET of DET, ongeacht leeftijd en ongeacht embryo kwaliteit, bleek echter dat de kans op zwangerschap significant zou dalen als bij alle IVF patiënten één embryo teruggeplaatst zou worden

(zwangerschapskans was 21,4% na SET en 40,3% na DET). Het percentage tweelingzwangerschappen werd teruggebracht van 21,0% na DET naar 0% na SET. Parallel aan deze klinische studie werd een kosteneffectiviteits analyse gedaan van beide strategieën (SET of DET in alle patiënten, hoofdstuk 4). De kosten van een IVF behandeling inclusief de kosten van een eventuele zwangerschap tot 4 weken na de bevalling waren gemiddeld €7334 voor de SET strategie en €10924 voor de DET strategie. Dit verschil werd voornamelijk veroorzaakt door de hogere kosten tijdens zwangerschap en bevalling na DET. Deze duurder strategie leidde echter ook tot meer succesvolle zwangerschappen. Elk levend geboren kind dat extra geboren werd na DET ten opzichte van eSET kostte €19096.

Als laatste werden in hoofdstuk 5 beide terugplaatsstrategieën gecombineerd. Patiënten jonger dan 38 jaar met minimaal 2 embryo's kregen allemaal SET in de eerste cyclus. Als er in de 2^e of 3^e cyclus een embryo van goede kwaliteit aanwezig was, kregen ze ook dan SET. Waren in de 2^e of 3^e cyclus alleen embryo's van mindere kwaliteit beschikbaar, dan werden er twee embryo's teruggeplaatst (groep A). Voor de controle groep (groep B, ook patiënten jonger dan 38 jaar met tenminste 2 embryo's beschikbaar) was de 1^e cyclus gelijk aan cyclus 2 en 3; alleen SET als er een embryo van goede kwaliteit aanwezig was, anders DET. De cumulatieve kans op een levend geboren kind na 3 cycli was in beide groepen even hoog (respectievelijk 62,4 en 62,6%). Echter het percentage tweelingzwangerschappen werd niet verlaagd door bij iedereen in de 1^e cyclus één embryo terug te plaatsen (10,1% voor groep A en 13,4% voor groep B) en bovendien moest deze groep meer puncties (respectievelijk 2.0 en 1.8) en meer vries-dooicycli (respectievelijk 0.8 en 0.5) ondergaan om tot hetzelfde zwangerschapspercentage te komen.

153

Om de zwangerschapskans met SET te verhogen is meer informatie nodig over de criteria waaraan een embryo met een hoge implantatie kans moet voldoen. Naast de veel gebruikte criteria celaantal en embryomorfologie op de dag van terugplaatsing bleek het tijdstip van de eerste klievingsdeling een belangrijke factor (hoofdstuk 6). Embryo's die 23-26 uur na injectie (ICSI) of 25-28 uur na inseminatie (IVF) reeds uit twee cellen bestonden, implanteerden significant vaker dan embryo's die pas later kliefden. Het terugplaatsen van één vroeg gekliefd embryo resulteerde in een doorgaand zwangerschapspercentage van 37,1%, terwijl het terugplaatsen van één niet-vroeg gekliefd embryo maar in 10,3% van de patiënten in een zwangerschap resulteerde.

De vraag was echter of vroege klieving een onafhankelijke voorspeller voor zwangerschap was, of dat vroege klieving gerelateerd was aan celaantal en embryomorfologie op dag 2 en daardoor geen extra informatie kon verschaffen. Met behulp van een logistische regressie-analyse bleek dat

vroege klieving, naast celtaantal en embryomorfologie, een onafhankelijke voorspeller was voor zowel zwangerschap als blastocystvorming.

Niet alleen uiterlijke kenmerken karakteriseren de kwaliteit van een embryo. Ook binnenin een eikel of embryo bevindt zich informatie die gerelateerd kan worden aan embryokwaliteit. In hoofdstuk 7 staat een onderzoek beschreven waarbij is gekeken naar de gen-expressie in cumuluscellen. Deze cellen omgeven de intra-folliculaire eicellen. Verschillen in intra-folliculaire condities die voor de eikel en latere embryo ontwikkeling van belang zijn, worden dus mogelijk weerspiegeld in verschillen in expressie van bepaalde genen in de cumuluscellen. Om deze verschillen op te sporen werd met behulp van microarrays naar de genoom-brede gen-expressie gekeken in cumuluscellen waarvan de eicellen uitgroeiden tot kwalitatief goede en minder goede embryo's. De expressie van 611 genen bleek gerelateerd te zijn aan embryo-ontwikkeling. Deze genen waren onder andere betrokken bij de celcyclus, angiogenese, apoptose, groeifactorproductie en chemokine- en cytokinesignalering en hypoxie. Ook al is verder onderzoek nodig, deze resultaten duiden mogelijk op intra-folliculaire stress omstandigheden ten gevolge waarvan de eicellen uit zouden kunnen groeien tot embryo's met een verlaagde implantatiekans.

In hoofdstuk 8 worden de resultaten bediscussieerd en wordt de mening van verschillende actoren die betrokken zijn bij het opstellen van een terugplaatsbeleid bij IVF, zoals klinici, patiënten, embryologen, politici en gezondheidseconomen, besproken. Concluderend blijkt dat op dit moment een SET strategie niet voor alle IVF patiënten geschikt is, maar dat het alleen toegepast dient te worden in een geselecteerde groep. Wat die selectie criteria zijn, niet alleen de embryo selectie criteria maar ook de patiënt-selectiecriteria, dient nog verder onderzocht te worden.