UNIVERSITY OF AMSTERDAM

UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Outcome measures in reproductive medicine trials

van Rumste, M.M.E.

Publication date
2013

Link to publication

Citation for published version (APA):
van Rumste, M. M. E. (2013). *Outcome measures in reproductive medicine trials*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights
It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations
If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: https://uba.uva.nl/en/contact, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (https://dare.uva.nl)

Download date:17 Nov 2026

Chapter 9

Samenvatting en discussie

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Bij koppels met een kinderwens bij wie het niet lukt om binnen de periode van een jaar zwanger te worden is sprake van subfertiliteit. In Nederland wordt een op de zes koppels hiermee geconfronteerd.[1] Deze definitie doet dus geen uitspraak over de mogelijkheid of onmogelijkheid alsnog spontaan zwanger te worden. Het doel van voortplantingsgeneeskunde is hulp te bieden aan deze koppels. In eerste instantie ondergaat het koppel onderzoeken om een diagnose te vinden voor hun subfertiliteit. Bij een deel van deze koppels blijft de oorzaak echter onverklaard.

Empirische vruchtbaarheidsbehandelingen die mogelijk hulp bieden bij deze koppels, door (meer) gameten dichter bij elkaar te brengen, zijn ovariële stimulatie met intra-uteriene inseminatie (COS-IUI) of in-vitro fertilisatie (IVF).[2-4] De belangrijkste factor op de zwangerschapskans bij koppels met onverklaarde subfertiliteit is de ovariële stimulatie.[5] Bij ovariële stimulatie worden met behulp van hormonen de eierstokken aangezet tot het uitrijpen van meerdere eicellen. Deze ovariële stimulatie heeft als risico dat er een ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS) ontstaat of een meerling zwangerschap.[6]
OHSS kan gepaard gaan met een trombo-embolische complicatie en kan zelfs levensbedreigend zijn.[7,8]

Meerling zwangerschappen resulteren in hogere medische risico's van moeder en kinderen, zoals bloedarmoede, preeclampsie, vroeggeboorte, lager geboortegewicht, handicap bij een van de kinderen, en daarmee ook in hogere kosten voor de gezondheidszorg.[9-11] De meest effectieve manier om meerling zwangerschappen ten gevolge van vruchtbaarheidsbehandelingen te voorkomen, is door geen behandeling met ovariële stimulatie toe te passen, of door één eicel te laten uitrijpen, waardoor de kans op een meerling zwangerschap terug wordt gebracht tot het niveau van de natuurlijk ontstane meerling. Anderzijds dient het reduceren van de kans op een meerling altijd te worden afgewogen tegen een mogelijke afname van de kans op zwangerschap.

Dit proefschrift behandelt onderdelen van de preventie van OHSS en meerling zwangerschappen, en de economische analyse van vruchtbaarheidsbehandelingen bij koppels met onverklaarde subfertiliteit.

Hoofdstuk 1 *beschrijft de inhoud en de doelstellingen van dit proefschrift.*

Hoofdstuk 2 *presenteert een meta-analyse over het behandeleffect in gerandomiseerde klinische onderzoeken in de voortplantingsgeneeskunde, waarbij klinische zwangerschap als uitkomstmaat vergeleken worden met geboorte van een levend kind.*

Het doel van dit onderzoek was om te vergelijken of de uitkomstmaten klinische zwangerschap en levend geboren kind een verschillend resultaat opleverden voor de behandelgroep en controle groep in het betreffende onderzoek. Gecontroleerde gerandomiseerde onderzoeken (RCTs) in de voortplantingsgeneeskunde, die gevonden werden in systematische reviews zoals gepubliceerd in de Cochrane Library, werden geanalyseerd. Indien het onderzoek zowel klinische zwangerschap als geboorte van een levend kind rapporteerde werd het onderzoek geïncludeerd. Voor elk individuele onderzoek werd de data over klinische zwangerschap en levend geboren kind geëxtraheerd. Voor ieder onderzoek werd de uitkomst vergeleken door de kappa-waarde te berekenen (statistisch significant effect van behandeling of niet) en door het vergelijken de ratio van de odds ratio (ROR). Er werden 67 systematische reviews gevonden. Hiervan rapporteerden er 42 over zwangerschap èn levend geboren kind. Deze 42 reviews bevatte 654 RCTs, waarvan er 143 (22%) zowel zwangerschap als levend geboren kind rapporteerden als uitkomstmaat. De kans op een miskraam was vergelijkbaar in de behandelgroep en de controle groep. In de 143 RCTs bleek de conclusie gebaseerd op zwangerschapskans en kans op een levend geboren kind vergelijkbaar (kappa-waarde van 0,81; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI), 0,68 tot 0,94). De odds ratios, voor het inschatten van het behandeleffect van de te bestuderen behandeling, van zwangerschap en levend geboren kind waren eveneens vergelijkbaar (ROR 1,01; 95% BI 0,9 tot 1,12). Concluderend zijn er slechts weinig RCTs in voortplantingsgeneeskunde die levend geboren kind als primaire uitkomstmaat hadden. Conclusies over de effectiviteit van een behandeling veranderen niet wanneer klinische zwangerschap of een levend geboren kind als uitkomstmaat genomen wordt.

Hoofdstuk 3 *evalueert of het bepalen van serum oestradiol van toegevoegde waarde is voor de IVF uitkomsten in vergelijking met het alleen echoscopisch vervolgen van de gestimuleerde cycli tijdens IVF en IVF-ICSI behandelingen.*
Er werd een meta-analyse verricht. Gecontroleerde gerandomiseerde onderzoeken (RCTs) bij vrouwen die ovariële stimulatie tijdens een IVF, dan wel IVF-ICSI behandeling ondergingen, waarin echoscopie met bepaling van de serum oestradiol concentraties werden vergeleken met alleen echoscopie, werden in dit onderzoek opgenomen. We vonden 1.119 potentiële onderzoeken, maar de meeste van hen bestudeerden niet de gewenste vergelijking. Slechts twee RCTs voldeden aan de inclusie criteria. Hierin werden 411 vrouwen beschreven, die gecontroleerde ovariële stimulatie ondergingen. De primaire uitkomstmaat levend geboren kind werd in beide onderzoeken niet gerapporteerd. Een onderzoek rapporteerde de klinische zwangerschapskans per vrouw (33% ten opzichte van 31%; relatief risico (RR) 1,07, 95%BI 0,77 tot 1,49). Het tweede onderzoek rapporteerde de klinische zwangerschapskans per verkregen eicel (22% ten opzichte van 25%). In beide onderzoeken was er geen significant verschil tussen de echoscopie met oestradiol groep en de groep met alleen echoscopie, betreffende het gemiddelde aantal verkregen eicellen (gewogen gemiddelde verschil -0,55, 95%BI 1,79 tot 0,69) en het voorkómen van

OHSS (RR 0,73, 95%BI 0,30 tot 1,78). We concluderen dat het niet aantoonbaar is dat het effectiever is (of minder effectief) om echoscopie te combineren met het bepalen van serum oestradiol om de zwangerschapskans of het risico op OHSS te bepalen.

Hoofdstuk 4 *beschrijft de relatie van het aantal follikels in ovarieel gestimuleerde IUI cycli met de kans op een doorgaande zwangerschap en de kans op een meerlingzwangerschap.* Er werd een retrospectief cohort onderzoek verricht bij alle koppels met onverklaarde subfertiliteit die COS-IUI ondergingen. Driehonderd koppels die in de periode augustus 1993 tot april 2004 in het Academisch ziekenhuis te Maastricht werden behandeld met COS-IUI werden geïncludeerd. Alleen de eerste behandelcyclus werd geanalyseerd voor de vergelijking van het aantal follikels met de bijbehorende zwangerschapskans. Er werd geen significant verschil gevonden in doorgaande zwangerschapskans tussen vrouwen met een, twee, drie of vier follikels (P= 0,54). In de vrouwen met twee of meer follikels bleek er echter sprake te zijn van 12 meerlingzwangerschappen uit 73 zwangerschappen. Wij concludeerden dat bij het stimuleren van meer dan één follikel, in COS-IUI in koppels met onverklaarde subfertiliteit, de zwangerschapskans niet werd vergroot, maar dat wel het risico op een meerlingzwangerschap toenam. In de eerste vier cycli bleef het risico op een meerlingzwangerschap bestaan zolang er sprake was van multifolliculaire stimulatie. De conclusie van dit hoofdstuk is dat, om het aantal meerlingen terug te brengen, monofolliculaire groei beoogd dient te worden in IUI cycli bij koppels met onverklaarde subfertiliteit.

Hoofdstuk 5 *presenteert een systematisch review en meta-analyse over de relatie tussen het aantal follikels en zwangerschapskansen bij IUI.*
Relevante onderzoeken over IUI behandelingen die het aantal follikels per cyclus rapporteerden werden geïncludeerd. Mantel-Haenszel gecombineerde odds ratios en risico verschillen met 99% betrouwbaarheidsintervallen werden berekend voor zwangerschapskansen en meerling zwangerschapskansen. Veertien onderzoeken werden geïncludeerd. Zij rapporteerden over 11.599 cycli. De zwangerschapskans voor één follikel was 8,4% en voor meerdere follikels 15%. De gecombineerde odds ratio voor zwangerschap na twee follikels, in vergelijking tot één follikel, was 1,6 (99%BI 1,3 tot 2). Voor drie en vier follikels, in vergelijking tot één follikel, was de gecombineerde odds ratio voor beiden 2. De kans op een zwangerschap nam toe met 5%, 8% en 8% wanneer er respectievelijk twee, drie of vier follikels gestimuleerd werden, in vergelijking met één follikel. De gecombineerde odds ratio voor meerlingzwangerschap na twee follikels in vergelijking tot een follikel was 1,7 (99%BI 0,8 tot 3,6). Voor drie en vier follikels, in vergelijking tot één follikel, was de gecombineerde odds ratio voor meerling zwangerschap respectievelijk 2,8 en 2,3. Het risico op een meerlingzwangerschap bij twee, drie of vier follikels nam toe met 6, 14 en 10% ten opzichte van één follikel. Het absolute meerlingpercentage bij een follikel was 0,3% en bij meerdere follikels 2,8%. We concluderen dat IUI met meerdere follikels is

geassocieerd met een toename in de zwangerschapskans. In behandelingen met drie of vier follikels is het risico op een meerlingzwangerschap verhoogd, zonder dat de kans op een zwangerschap substantieel toeneemt. Daarom zou er in COS-IUI behandelingen niet meer dan twee follikels gestimuleerd dienen te worden. Als veiligheid voorop staat zou IUI het best worden toegepast bij één follikel. Twee follikels kunnen echter worden geaccepteerd, zolang het paar goed voorgelicht wordt over de risico's van een tweelingzwangerschap.

Hoofdstuk 6 *behandelt de vraag of onderzoeken gericht op behandelingen om meerling zwangerschappen te voorkomen, voldoende onderscheidend vermogen hebben om enige afname in het aantal meerling zwangerschappen aan te tonen.*
In de Menstrual Disorders and Subfertility Group database van de Cochrane Library werd gezocht naar gecontroleerde gerandomiseerde onderzoeken (RCTs) die rapporteerden over meerling zwangerschappen. Gegevens over de grootte van de onderzoeksgroep, berekening van de vereiste groepsgrootte, meerling zwangerschappen en levend geboren meerlingen werden verzameld. Voor ieder onderzoek werd berekend hoe groot de onderzoeksgroep diende te zijn, om een reductie van de helft van het aantal meerling zwangerschappen aan te tonen (met een power van 80%, 95%BI). Dit is het minimale belangrijk klinisch verschil (MID). We vonden 83 reviews die 904 RCTs samenvatten en analyseerden, die rapporteerden over zwangerschap na een vruchtbaarheidsbehandeling. Tien reviews met daarin 95 RCTs evalueerden behandelingen die gericht waren op het voorkómen van meerling zwangerschappen. Van deze 95 RCTs waren er 9 voldoende groot om een verschil in de kans op een meerling zwangerschap aan te kunnen tonen (9,5%). De overige 73 reviews includeerden 809 RCTs met meerling zwangerschap als secundaire uitkomstmaat. Hiervan rapporteerden er 176 RCTs over meerling zwangerschappen (22%). Slechts 15 van deze 176 RCTs waren voldoende groot om de MID aan te tonen (8,5%). We kunnen samenvatten dat een zeer groot aantal gepubliceerde klinische onderzoeken in de voortplantingsgeneeskunde niet voldoende onderscheidend vermogen hebben om conclusies te trekken ten aanzien van meerling zwangerschappen. De veranderingen in de dagelijkse praktijk van vruchtbaarheidsbehandelingen die tot doel hebben om meerling zwangerschappen te voorkomen zijn dan ook niet gebaseerd op overtuigende gegevens.

Hoofdstuk 7 *presenteert de lange termijn uitkomsten en economische evaluatie van een gerandomiseerd klinisch onderzoek dat directe behandeling met COS-IUI vergelijkt met zes maanden afwachtend beleid.*
Een eerder onderzoek, in koppels met onverklaarde subfertiliteit en een matige prognose op een spontane zwangerschap, toonde aan dat direct starten met COS-IUI behandeling niet leidde tot een toename in de kans op een doorgaande zwangerschap in vergelijking met een afwachtend beleid gedurende zes maanden.[12] Na dit onderzoek werden de koppels behandeld volgens locaal protocol, meestal COS-IUI gevolgd door IVF. Tot drie jaar na randomisatie werden koppels gevolgd en werden zwangerschappen en kosten

geregistreerd. De primaire uitkomstmaat was tijd tot doorgaande zwangerschap. Secundaire uitkomstmaat was behandelkosten. Intention-to-treat analyse werd toegepast. De economische analyse werd uitgevoerd vanuit het perspectief van de gezondheidszorg. De tijd tot een doorgaande zwangerschap was niet verschillend tussen de twee groepen (log-rank test P=0,98). De mediane tijd tot een zwangerschap was 13 maanden (95%BI 8 tot 18) in de afwachtende groep en 14 maanden (95%BI 10 tot 18) in de groep met directe behandeling. Cumulatieve doorgaande zwangerschapskansen waren 72% voor de afwachtende groep en 73% voor de groep met directe behandeling (relatief risico 0,99, 95%BI 0,85 tot 1,1). Geschatte gemiddelde kosten per koppel waren € 3.424 (95%BI € 880 tot € 5.968) in de afwachtende groep en € 6.040 (95%BI € 4.055 to € 8.125) in de groep met directe behandeling, resulterend in een geschatte besparing van € 2.616 per koppel (95%BI € 385 to € 4.847) ten behoeve van afwachtende groep. Als conclusie stellen wij, dat bij koppels met onverklaarde subfertiliteit en een matige prognose op een spontane zwangerschap, het starten met 6 maanden afwachtend beleid leidt tot een kostenbesparing zonder dat er een vermindering of vertraging is in de kans op een zwangerschap.

Hoofdstuk 8 *beschrijft de economische analyse van een gerandomiseerde klinische pilot-onderzoek waarbij een cyclus IVF met het electief terugplaatsen van een embryo (IVF-eSET) wordt vergeleken met drie cycli COS-IUI in koppels met een ongunstige op een spontane zwangerschap.*

Koppels met onverklaarde subfertiliteit of een milde mannelijke factor werden geïncludeerd. Een cyclus IVF-eSET, inclusief cryo-cycli van ingevroren en ontdooide embryo's, versus drie cycli COS-IUI werden vergeleken binnen een periode van vier maanden. Bij IVF-eSET wordt één top-kwaliteit embryo teruggeplaatst, maar in afwezigheid van zo'n top-kwaliteit embryo, worden er twee embryo's teruggeplaatst. De uitkomstmaten waren doorgaande zwangerschapskansen en kosten. Er werden willekeurig 58 koppels toegewezen tot IVF-eSET en 58 koppels tot COS-IUI. De doorgaande zwangerschapskansen waren 24% (14 van de 58 koppels) in de groep met IVF-eSET versus 21% (12 van de 58 koppels) in de groep met COS-IUI. In de IVF-eSET groep traden 2 meerling zwangerschappen op en in de COS-IUI groep 3 meerling zwangerschappen. In 25% van de IVF cycli werd niet één, maar werden twee embryo's terug geplaatst. De gemiddelde kosten per koppel waren significant verschillend, € 2.781 in de IVF-eSET groep en € 1.876 in de COS-IUI groep. Het verschil in kosten per doorgaande zwangerschap was € 2.456 in het voordeel van de COS-IUI groep. Concluderend, in koppels met onverklaarde subfertiliteit, resulteert een cyclus IVF-eSET in bijkomende kosten van € 900 per koppel in vergelijking tot drie cycli COS-IUI zonder een toename in een doorgaande zwangerschapskans of een afname in het aantal meerling zwangerschappen. Wanneer COS-IUI in 24% zou leiden tot een doorgaande zwangerschap, dan zou IVF-eSET bij een doorgaande zwangerschap van 38% de dominante behandeling zijn.

KLINISCHE IMPLICATIES

Koppels met de diagnose onverklaarde subfertiliteit hebben goede zwangerschapskansen als de vrouw jonger is dan 38 jaar.[12,13] Sommige koppels, maar ook artsen, denken dat de tijd totdat ze zwanger zijn korter wordt wanneer direct gestart wordt met vruchtbaarheidsbehandelingen. Deze behandelingen verhogen echter het risico op OHSS en meerling zwangerschappen. Koppels kunnen proberen spontaan zwanger te worden zonder deze verhoogde risico's, maar het zou meer tijd kunnen kosten totdat ze zwanger zijn.

Dit proefschrift toont aan dat wanneer koppels met een onverklaarde subfertiliteit en een matige kans op een zwangerschap (30 tot 40% kans op een spontane zwangerschap in de komende 12 maanden) in eerste instantie een spontane zwangerschap nastreven gedurende 6 maanden, dit een behoorlijke kostenbesparing oplevert zonder een vertraging in het optreden van de zwangerschap. Bij een spontane zwangerschap is het risico op een meerling zwangerschap extreem laag.[14] Verder vonden we dat een cyclus IVF-eSET in vergelijking met COS-IUI niet leidde tot een toename van de doorgaande zwangerschapskansen. Vooralsnog dienen koppels met onverklaarde subfertiliteit eerst geadviseerd te worden COS-IUI te ondergaan, alvorens te starten met IVF-eSET.
Indien over een langere periode getracht wordt spontaan zwanger te worden, gevolgd door behandelingen met COS-IUI in plaats van direct te starten met IVF-eSET, zal dit mogelijk resulteren in grote besparingen in de gezondheidszorg. Het geld dat deze besparingen oplevert zou dan gebruikt kunnen worden voor de koppels die daadwerkelijk vruchtbaarheidsbehandelingen nodig hebben.
Zodra het besluit genomen wordt om te starten met vruchtbaarheidsbehandelingen in de vorm van COS-IUI, zou gestreefd moeten worden naar het stimuleren van twee follikels om de kans op een zwangerschap te vergroten met een acceptabel risico voor een tweeling. Wanneer men meerling zwangerschappen probeert te vermijden, moet men altijd rekening houden met het feit dat de meeste koppels met subfertiliteit zich niet laten afschrikken door een tweeling zwangerschap. Hoewel ze de risico's kennen die een meerling zwangerschap met zich meebrengt, prefereren koppels die IVF ondergaan de terugplaatsing van twee embryo's boven een embryo.[15,16] De meest uitdagende taak voor de dokter die subfertiele koppels behandelt, ligt dan ook in voorlichting. Voorlichting betreffende de periode tot een zwangerschap, de voordelen (zwangerschapskansen) en de risico's van vruchtbaarheidsbehandelingen.

TOEKOMSTIG ONDERZOEK

We hebben gevonden dat het gebruik van standaard technieken van meta-analyse niet altijd antwoord kan geven op de uitkomsten van verschillende vruchtbaarheidsbehandelingen. Dit komt doordat definities van zwangerschap verschillend waren of doordat de uitkomstmaat meerling zwangerschap zeer slecht gerapporteerd werd. Het bewijs om vruchtbaarheidsbehandelingen toe- of aan te passen zodat er minder meerling zwangerschappen op zouden treden lijkt vooralsnog te ontbreken. Wanneer getracht wordt om vruchtbaarheidsbehandelingen te vergelijken, betreffende meerling zwangerschappen, zou het mogelijk zijn om met netwerk meta-analyse de beschikbare data te combineren.[17] Een netwerk meta-analyse vergelijkt meerdere behandelingen, waarbij zowel directe vergelijkingen van behandeling in gerandomiseerde klinische onderzoeken als indirecte vergelijkingen tussen onderzoeken worden toegepast, gebaseerd op een zelfde vergelijkingsmaat.

Tevens dient men in gedachten te houden dat gerandomiseerde klinische onderzoeken in opzet niet ontworpen zijn om de veiligheid van een behandeling te testen. Ze onderzoeken de effectiviteit van de behandeling. De veiligheid van een behandeling zou mogelijk beter in grote cohort onderzoeken of patiënt-controle onderzoeken getoetst worden.

Met toenemende druk op de gezondheidszorg, maar met minder geld en afnemende middelen, is het voor klinisch werkende dokters belangrijk om zicht te hebben op de economische consequenties die hun ingestelde behandelingen hebben. Economische evaluatie is de vergelijkende analyse van alternatieve behandelingen in termen van de kosten en consequenties die deze behandelingen met zich mee brengen.[18] Kosten-minimisatie analyse evalueert de kosten wanneer de interventies gelijke resultaten oplevert. Omdat het moeilijk is om deze gelijkheid aan te tonen wordt de kosten-minimisatie analyse niet langer aanbevolen. De kosten-effectiviteit analyse combineert de kosten met de opbrengsten, de klinische uitkomsten, waarbij de behandelingen vergeleken worden. Economische evaluaties van behandelingen in de gezondheidszorg schijnen moeilijk uit te voeren.[19] In de economische analyses binnen de voortplantingsgeneeskunde zoals gepubliceerd in de laatste 15 jaar, worden de methodologische standaarden zelden geïmplementeerd.[20] Kosten-effectiviteit analyses kunnen worden verbeterd door het helder en transparant weergeven van ontwerp van het onderzoek, speciaal in termen van verwachting en onderzoeksperiode, als door openheid in waarden gebruikt voor kosten, waarschijnlijkheden en uitkomsten. Verder dienen sensitiviteit analyses toegepast te worden om onzekerheden in de gevonden uitkomsten te testen.[20,21] Economische onderzoeken zouden een standaard voor economische evaluatie moeten volgen om het

rapporteren van economische evaluaties in de gezondheidszorg te optimaliseren. Zulke standaarden zijn recent gepubliceerd.[19,21]

In de huidige literatuur is er geen bewijsmateriaal om de ene vruchtbaarheidsbehandeling boven de ander te prefereren, zodra meerling zwangerschappen en kosten-effectiviteit worden meegewogen. De INeS studie, uitgevoerd bij koppels met onverklaarde subfertiliteit, vergelijkt COS-IUI met IVF-eSET en met IVF in de natuurlijke cyclus.[22] Hopelijk geeft dit onderzoek antwoord op de vraag welke vruchtbaarheidsbehandeling kosten-effectiever is.
We adviseren om de kosten-effectiviteit van vruchtbaarheidsbehandelingen te onderzoeken ten opzichte van een afwachtend beleid, omdat de kans op een spontane zwangerschap hoger blijft dan verwacht, ondanks het verstrijken van de tijd. Op deze manier kan getoetst worden of een behandeling daadwerkelijk van toegevoegde waarde is voor het koppel.

REFERENTIES

1. landelijke netwerkrichtlijn subfertiliteit December 2010
2. NVOG-guideline: http://nvog-documenten.nl: Guideline: "Onverklaarde subfertiliteit".
3. NICE-guideline: http://publications.nice.org.uk/fertility-cg11. Guideline Fertility:"Assessment and treatment for people with fertility problems".
4. ASRM-guideline: http://www.asrm.org/Guidelines. Guideline: "Effectiveness and treatment for unexplained infertility".
5. Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Looman CW, Habbema JD. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study. Hum Reprod. 1998; 13:1553-8.
6. Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. Obstet Gynecol 2006; 107:183-200.
7. Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE, Mooij TM, van Leeuwen FE. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984-2008. Hum Reprod 2010; 25:1782-6.
8. Sigterman TA, Monen L, van Rumste MME. Fatale afloop na ovarieel hyperstimulatie syndroom bij in-vitro fertilisatie. NTOG 2012; 125: 393-6.
9. Campbell DM, Templeton A. Maternal complications of twin pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2004; 84:71-3.
10. Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. Hum Reprod Update 2005; 11:575-93.
11. Ombelet W, Martens G, De Sutter P, Gerris J, Bosmans E, Ruyssinck G, Defoort P, Molenberghs G, Gyselaers W. Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. Hum Reprod 2006; 21:1025-32.
12. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Habbema JD, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Verhoeve HR, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW; Collaborative Effort on the Clinical Evaluation in Reproductive Medicine. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. Lancet 2006; 368:216-21.
13. Custers IM and van Rumste MM, van der Steeg JW, van Wely M, Hompes PG, Bossuyt P, Broekmans FJ, Renckens CN, Eijkemans MJ, van Dessel TJ, van der Veen F, Mol BW, Steures P; CECERM. Long-term outcome in couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis initially randomized between expectant management and immediate treatment. Hum Reprod 2012; 27:444-50.
14. The ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy. Hum Reprod 2000; 15:1856-64.
15. Van Peperstraten AM, Kreuwel IA, Hermens RP, Nelen WL, Van Dop PA, Grol RP, Kremer JA. Determinants of the choice for single or double embryo transfer in twin prone couples. Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87:226-31.
16. Stillman RJ. A 47-year-old woman with fertility problems who desires a multiple pregnancy. JAMA 2007; 297:858-67.
17. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K; Ad Hoc Network Meta-analysis Methods Meeting Working Group. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. BMC Med 2011; 9:79.
18. Higgins AM, Harris AH. Health economic methods: cost-minimization, cost-effectiveness, cost-utility, and cost-benefit evaluations. Crit Care Clin 2012; 28:11-24.
19. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs A, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. BJOG 2013; 120:765-70.
20. Moolenaar LM, Vijgen SM, Hompes P, van der Veen F, Mol BW, Opmeer BC. Economic evaluation studies in reproductive medicine: a systematic review of methodologic quality. Fertil Steril. 2013 Feb 5. pii: S0015-0282(13)00007-1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.045. [Epub ahead of print]
21. Vijgen SM, Opmeer BC, Mol BW. The methodological quality of economic evaluation studies in obstetrics and gynecology: a systematic review. Am J Perinatol. 2013; 30:253-60.

22. Bensdorp AJ, Slappendel E, Koks C, Oosterhuis J, Hoek A, Hompes P, Broekmans F, Verhoeve H, de Bruin JP, van Weert JM, Traas M, Maas J, Beckers N, Repping S, Mol BW, van der Veen F, van Wely M. The INeS study: prevention of multiple pregnancies: a randomised controlled trial comparing IUI COH versus IVF e SET versus MNC IVF in couples with unexplained or mild male subfertility. BMC Womens Health 2009; 9:35.