

Medicinsk teknologivurdering af lavstimulations IVF sammenlignet med standard IVF



Medicinsk teknologivurdering af lavstimulations IVF sammenlignet med standard IVF

Hans Jakob Ingerslev, overlæge, lektor, dr. med.

Fertilitetsklinikken, Aarhus Universitetshospital, Skejby Sygehus

Astrid Højgaard, overlæge

Fertilitetsklinikken, Aarhus Universitetshospital, Skejby Sygehus

Peter Bo Poulsen, adjunkt, Ph.D.

Institut for Sundhedstjenesteforskning, Sundhedsøkonomi, Syddansk Universitet, Odense

Ulrik Kesmodel, læge, Ph.D.

Perinatal Epidemiologisk Forskningsenhed, Gynækologisk obstetrisk afdeling, Skejby Sygehus

Jakob Dinesen, stud. med.

Perinatal Epidemiologisk Forskningsenhed, Gynækologisk obstetrisk afdeling, Skejby Sygehus

MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF LAVSTIMULATIONS IVF SAMMENLIGNET MED STANDARD IVF

©Hans Jakob Ingerslev, Astrid Højgaard, Peter Bo Poulsen,
Ulrik Kesmodel, Jakob Dinesen

Udgivet af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
Sundhedsstyrelsen
Amaliegade 13
Postboks 2020
1012 København K
E-mail: cemtv@sst.dk
Hjemmeside: www.cemtv.dk

ISBN: 87-91093-00-7
ISSN: 1601-5851

Denne rapport citeres således:
Ingerslev HJ, Højgaard A, Poulsen PB, Kesmodel U, Dinesen J,
Medicinsk teknologivurdering af lavstimulations IVF
sammenlignet med standard IVF
Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter 2001; 1 (1)
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Layout & sats: *Peter Dyrvig Grafisk Design*
Tryk: *P.J. Schmidt A/S, Vojens*
Tilrettelæggelse: *Komiteen for Sundhedsoplysning*

Serietitel:
Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter
Serieredaktion:
Finn Børlum Kristensen, Mogens Høder, Leiv Bakketeig



Trykt med vegetabiliske farver uden opløsningsmidler
på miljøgodkendt papir.

Forord fra Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Rapporten “Lavstimulations IVF sammenlignet med standard IVF” er resultatet af et projekt, som i 1997 blev støttet af MTV-instituttets (nu Center for Evaluering og MTV – CEMTV) MTV-pulje. Tilskuddet blev givet til Fertilitetsklinikken ved Århus Universitetshospital. I projektet deltog endvidere Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, Odense og Perinatal Epidemiologisk Forskningsenhed, Skejby Sygehus.

Rapporten er den første, som udgives i CEMTVs serie “Medicinsk Teknologivurdering – Puljeprojekter”. En ny serie fra CEMTV. Puljeprojekter er enten helt eller delvist finansieret af CEMTV, men udføres uden for centerets regi. Før en rapport kan blive publiceret i serien, skal den gennemgå eksternt peer-review hos relevante eksperter.

CEMTV er en særskilt enhed i Sundhedsstyrelsen og ledes af en centerchef. Centeret skal foretage evaluering af virksomheden i det offentlige sundhedsvæsen og arbejde for at fremme anvendelsen af medicinsk teknologivurdering, herunder oplysning, rådgivning og uddannelse. CEMTV er ansvarlig for at vælge sine opgaver, aktiviteter og metoder ud fra, at indsatsen skal bidrage bedst muligt til kvalitet, effektivitet og service i det danske sundhedsvæsen. Til at rådgive centeret har det et bredt sammensat centerråd og et videnskabeligt råd.

Nærværende rapport behandler et i sundhedsdebatten meget aktuelt emne, nemlig in vitro fertilisering – IVF, hvilket almindeligvis er det, der henvises til med udtrykket “kunstig befrugtning” eller “reagensglasbørn”. Rapporten sammenligner to forskellige typer hormonbehandling af kvinder i forbindelse med ægtransplantation, nemlig en sammenligning af den metode, som anvendes rutinemæssigt i dag, med en metode med mild hormonbehandling.

Rapporten behandler med MTV-metoden alle relevante aspekter i sammenligningen. Teknologi-aspektet, hvilket vil sige de to typer hormonbehandling, blev undersøgt ved henholdsvis en prospektiv undersøgelse (lavstimulations IVF) og data fra en historisk kohorte

(standard IVF). Patient-aspektet, hvilket primært vil sige patienters opfattelse af acceptabiliteten af de to behandlinger, blev undersøgt med en anonym spørgeskemaundersøgelse. Økonomi-aspektet er redegjort for ved en omkostnings-effektivitets-undersøgelse baseret på data fra den prospektive undersøgelse af den milde IVF behandling og den historiske kohorte, som fik standard hormonbehandling. Organisations-aspektet er kun sparsomt beskrevet. Det skyldes, at forfatterne har skønnet, at de organisatoriske konsekvenser ved at vælge den ene behandling fremfor den anden vil være minimale, da behandlingerne i selve den praktiske og organisatoriske gennemførelse, samt med hensyn til de krav der stilles til uddannelse m.m., er stort set identiske.

CEMTV finder, at rapporten ud fra en MTV-tilgang udgør et kvalitetsprodukt og dermed et godt bidrag til beslutningstagning på et meget aktuelt område.

Finn Børlum Kristensen, Centerchef

*Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
August 2001*

Forord fra forfatterne

Ideen til dette MTV projekt opstod som følge af en ressourcemæssig tvangssituation. Fertilitetsklinikken på Skejby Sygehus var truet af lukning som følge af utilstrækkelig finansiering af forholdsvis pludselige, meget store prisstigninger på de hormonpræparater, som anvendes til stimulation af æggestokkene ved ægtransplantationsbehandling. Budgettet til hormoner var opbrugt i maj måned 1997, og IVF behandlingen så ud til at måtte ophøre resten af året.

Et randomiseret projekt mellem IVF i ustimuleret cyklus og IVF efter en let stimulation med antiøstroget Clomifen blev opstillet og igangsat. Disse protokoller var anvendt i IVF behandlingens pionerår i slutningen af 1970'erne og begyndelsen af 1980'erne, men blev senere forladt på grund af utilstrækkelig effektivitet. Begrundelsen for en aktuell reevaluering var, at den laboratoriemæssige kvalitet af IVF behandlingen er mangefold forbedret siden dengang, og som følge deraf måtte det antages, at massiv hormonbehandling med udtagning af mange æg måske ikke længere er så nødvendig på grund af forbedrede befrugtningssrater, bedre kvalitet af de delende, befrugtede æg og deraf følgende bedre graviditetschance pr. æg oplagt i livmoderen.

Det randomiserede projekt viste, at resultaterne af den anvendte IVF protokol i ustimuleret cyklus var utilstrækkelige, men at resultaterne af IVF efter clomifen stimulation var meget lovende. Fertilitetsklinikken valgte derfor at videreføre projektet i clomifen-armen af det randomiserede projekt for at opnå flere behandlingscykli med henblik på senere sammenligning med resultater af standard IVF-behandling af en sammenlignelig historisk kohorte af patienter udvalgt efter samme kriterier (alder, indikation). Denne sammenligning danner grundlag for nærværende MTV analyse med deltagelse af Institut for Sundhedstjenesteforskning, Sundhedsøkonomi ved Syddansk Universitet.

Projektgruppen takker Fertilitetsklinikkens medarbejdere for en meget engageret indsats i forbindelse med undersøgelsens mange faser. Sundhedsstyrelsens MTV-institut (nu Center for Evaluering og

Medicinsk Teknologivurdering) har støttet analysens ikke-kliniske delprojekter (sundhedsøkonomisk analyse og spørgeskemaundersøgelse). Medicinalfirmaet Astra har generøst leveret clomifencitrat (Clomivid®). Perinatal Epidemiologisk Forskningsenhed ved Gynækologisk obstetrisk afdeling Y, Skejby Sygehus har været behjælpelig med databasearbejde og databehandling. Stud. oecon. Diane Dreyer Larsen takkes for udførelse af tidsstudierne.

Indholdsfortegnelse

Sammenfatning	9
Summary in English	15
Indledning	19
Formål med undersøgelsen	25
Teknologien – IVF behandling	27
Materiale	27
Metoder	28
<i>Clomifencitrat-IVF (CC-IVF)</i>	28
<i>Standard-IVF (S-IVF)</i>	29
Resultater	30
<i>Ægudtagning og fertilisation</i>	31
<i>Embryo transferering</i>	32
<i>Graviditeter</i>	33
<i>Resultater af transfereringer med nedfrosne embryoner</i>	36
<i>Fødsler</i>	37
<i>Afbrudte behandlinger</i>	37
Diskussion	38
Spørgeskemaundersøgelsen	45
Materiale	45
Metoder	45
Resultater	47
<i>Information, baggrundsdata</i>	47
<i>Behandlingsrelaterede spørgsmål</i>	48
<i>Hormonbivirkninger</i>	48
<i>Smerter</i>	49
<i>Holdninger til afbrudte behandlinger og repetitive behandlinger</i>	50
<i>Hvordan patienterne principielt ville sammensætte et behandlingsforløb</i> ..	50
Diskussion	52
Sundhedsøkonomisk analyse	57
Materiale	57
Metoder	58
<i>Metoder til måling af omkostninger</i>	59
Resultater	61

<i>Omkostninger</i>	61
<i>Effekter</i>	67
<i>Cost-effectiveness resultatet</i>	68
<i>Cost-effectiveness ratioer for kumulative graviditetsrater</i>	69
<i>Følsomhedsanalyser</i>	72
Diskussion	76
Samlet konklusion og diskussion	79
Referencer	83
Ordforklaring	89
Klinisk studie	89
Økonomisk studie	90
Appendiks 1: Registreret tidsforbrug ved de enkelte IVF faser	93
Appendiks 2: Følsomhedsanalyser: Omkostninger pr. fødsel (kroner)	94
Appendiks 3: Cost-Effectiveness planet	95

Sammenfatning

Indledning

Ufrivillig barnløshed rammer ca. 10-15% af alle par (Juul, Karmaus & Olsen, 1999). Det første IVF barn efter ægtransplantationsbehandling (IVF) blev født i 1978 (Edwards & Steptoe, 1978) efter mange års forudgående laboratorieforsøg. Siden er behandlingsmetoden gradvist blevet perfektioneret. IVF er blevet den ultimative behandlingsmetode til par, som ikke opnår eller kan opnå graviditet efter mere traditionelle behandlingsmetoder. IVF er således blevet en omfattende aktivitet på globalt plan og ikke mindst i Danmark, hvor ca. 2,2% af en årgang af børn kommer til verden som følge af denne behandling (Sundhedsstyrelsen, 1998).

Udviklingen af IVF teknikken har ikke været uden omkostninger både økonomisk og på anden vis. Udgiften til hormonbehandlingen er forholdsvis høj, og den rutinemæssige ret massive stimulation af ovarierne er forbundet med sygeliggørelse af kvinderne på grund af bivirkninger og risiko for overstimulation. Udtagning af mange æg kan være smertefuld, og oplægning af mere end ét æg medfører indlysende risiko for flerfoldsgraviditet med de deraf følgende risici i graviditet og fødsel samt social belastning for familien især i de første år.

Formål med undersøgelsen

Formålet med den medicinske teknologivurdering (MTV) har derfor været at sammenligne den måde at hormonstimulere til IVF, som anvendes som rutinemetode i dag (S-IVF) med en mild hormonbehandling forud for IVF (lavstimulations-IVF med clomifencitrat-tabletter) (CC-IVF). Jævnfør definitionen på medicinsk teknologivurdering (Sundhedsstyrelsen, 1994; 1996; Poulsen, 1999) omfatter nærværende MTV en sammenligning af de to metoder i form af en vurdering af effektivitet målt ved graviditetschance pr. behandling (teknologien), en sundhedsøkonomisk analyse i form af en cost-effectiveness analyse (økonomien), samt en undersøgelse af patienternes vurdering af de to behandlinger (patienten).

Materiale og metoder

Teknologien

Undersøgelsen er baseret på en prospektiv undersøgelse af resultater efter IVF behandling af en patientgruppe (CC-IVF), som behandledes med clomifencitrat (68 patienter) sammenlignet med en historisk kontrolgruppe (S-IVF), som fik standard IVF med to hormonpræparater som er GnRH-a (gonadotropin frigørende hormon agonist) og rec-FSH (genteknologisk fremstillet follikelstimulerende hormon) (116 patienter) i henholdsvis 178 og 190 cykli. Begge patientpopulationer udvalgte efter følgende kriterier: 1. Alder <35 år, 2. Alle påbegyndte deres første IVF behandling i forbindelse med projektet, 3. Infertilitetsårsag tubar faktor, ekstrem dårlig sædkvalitet med indikation for ICSI (mikroinsemination) eller uforklaret infertilitet, 4. Regelmæssige menstruationer, 5. Tilstedeværelse af to ovarier (æggestokke).

Patienten

For at afdække forskelle i patienters opfattelse af acceptabiliteten ved de to behandlinger konstrueredes et anonymt spørgeskema, der efter validering blev postomdelt.

Økonomien

Den sundhedsøkonomiske analyse blev baseret på den prospektive CC-IVF behandlingsserie og den historiske S-IVF kohorte. Den sundhedsøkonomiske analyse blev designet som en cost-effectiveness analyse, hvor S-IVF protokollen sammenlignedes med CC-IVF protokollen. For hver IVF protokol blev det relevante ressourceforbrug på Skejby Sygehus' Fertilitetsklinik identificeret, og de direkte hospitalsomkostninger blev estimeret. Ud over de direkte omkostninger forbundet med IVF behandling, genereres der også et ekstra ressourceforbrug, og dermed omkostninger, uden for fertilitetsklinikken men dog stadig i hospitalsregi, som i forskellig grad skal lægges til omkostningerne ved en IVF cyklus eller omkostningerne ved en succesfuld IVF graviditet.

Tre effektmål, der hver især skulle afspejle resultatet af IVF behandlingen blev valgt for cost-effectiveness analysen: *klinisk graviditet, fødsler og IVF børn født.*

Resultater

Teknologien

Sammenligningen mellem de to behandlingsprotokoller viste ikke uventet, at den i dag anvendte standard IVF behandling omfattende såkaldt lang nedregulering med GnRH-agonist efterfulgt af stimulation med FSH er mere effektiv pr. *påbegyndt cyklus* (gennemsnitligt og kumulativt) end stimulation med clomifencitrat. Dette kunne tilskrives en højere aflysningsrate af behandlingerne i CC-IVF gruppen på grund af ægløsning, før æggene blev taget ud, eller fordi der blev taget få æg ud, som ikke blev befrugtet. For de kvinder, som fik oplagt ét eller to befrugtede æg var imidlertid både den gennemsnitlige og kumulative kliniske graviditetsrate pr. *gennemført behandling, dvs. pr. ægoplægning* den samme i de to grupper. Ved anvendelse af CC-IVF protokollen opnåedes en meget stor reduktion i tvillingeraten (fra 48% til 4%) uden at effektiviteten af behandlingen proportionalt formindskedes tilsvarende.

Patienten

Hormonbivirkninger ansås af 59% af alle respondenter som vigtige eller meget vigtige for deres vurdering af behandlingen, men kun 5% af patienterne i lavstimulations-IVF gruppen angav, at bivirkningerne forbundet med hormonbehandlingen var stærke eller uacceptabelt kraftige overfor 60% i S-IVF gruppen. Den samlede belastning ved hormonbehandlingen oplevedes langt mindre i lavstimulationsgruppen end i S-IVF gruppen. Næsten halvdelen af lavstimulations-IVF patienterne fandt, at belastningen ved en cyklusaflysning var acceptabel, svag eller ingen sammenlignet med omkring en fjerdedel i S-IVF gruppen. De færre bivirkninger og muligvis det generelt mere simple behandlingsforløb synes at opveje ulempen ved afbrudte behandlingsforløb, idet 93% af patienterne i denne gruppe ville anbefale lavstimulations-IVF eller en kombination af lavstimulations-IVF og S-IVF som en fremtidig behandlingsprotokol. Også blandt S-IVF-patienter var der et lille flertal (53%) af patienter, der ønskede at kunne vælge lavstimulations-IVF alene eller i kombination med S-IVF. Tilmed anbefalede to tredjedele af lavstimulations-IVF patienterne et tilbud om et relativt højt antal lavstimulationscykli (≥ 6), hvis der kun skulle udbydes lavstimulationsbehandling, og denne tendens gik igen hvor patienterne havde mulighed for at kombinere de to protokoller. Det er i øvrigt værd at

bemærke, at patienterne i begge grupper tilsyneladende anser tre S-IVF behandlinger som et hensigtsmæssigt antal behandlinger.

Økonomien

Blandt andet begrundet i det ekstra neonatale plejebenhov (af for tidligt fødte IVF børn) og den dyrere hormonstimulering fandt analysen højere cost-effectiveness ratioer pr. fødsel (se ordforklaring) ved S-IVF i forhold til CC-IVF (103.715 kr. mod 54.129 kr.). CC-IVF protokollen var imidlertid også et mindre effektivt alternativ sammenlignet med S-IVF. Den inkrementale CE-ratio (se ordforklaring) var 164.080 kr. pr. fødsel. Ved 3 CC-IVF cykli opnåedes tilnærmelsesvist samme akkumulerede graviditetsrate (54,7%) som ved 2 S-IVF (57,2%), men til en omkostning pr. opnået graviditet der kun var det halve (24.046 kr. versus 48.866 kr.). I den sundhedsøkonomiske analyse kunne det yderligere vises, at man for en lidt højere omkostning kunne opnå en graviditetsrate på 61,9% ved at tilbyde en fjerde CC-IVF cyklus uden at CC-IVFs større omkostningseffektivitet i forhold til S-IVF ændredes (28.011 kr. versus 48.866 kr.). Dette (dominerende) resultat med 3-4 CC-IVF cykli som værende omkostningseffektivt i forhold til 2 S-IVF cykli støttedes også i inkremental analysen, hvor prisen for én ekstra fødsel opnået med CC-IVF for hvert cyklusantal var lavere end sammenlignet med S-IVF.

Konklusioner og anbefalinger

Resultaterne i denne MTV-undersøgelse viser således, at der blandt de infertile par er en ganske stor accept af behandlingsformer med lavere effektivitet end dagens standardbehandling – målt pr. påbegyndt behandling – mod til gengæld at undgå bivirkninger og få et mere simpelt behandlingsforløb. En sådan accept hos de infertile par for en IVF protokol med en lavere effektivitet underbygger derved resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, der umiddelbart på baggrund af de kumulative graviditetsrater fandt CC-IVF protokollen som værende omkostningseffektiv pr. påbegyndt behandling sammenlignet med S-IVF protokollen, når både direkte og afledte omkostninger på hospitalet ved IVF betragtes.

Konklusionen af denne MTV analyse er, at clomifen IVF er omkostningseffektiv for samfundet ved vurdering af kumulerede behandlings omkostninger og effektivitet, og at denne behandling bør være det primære tilbud til infertile par, hvor kvinden er under

35 år, og hvor infertilitetsårsagen er tubar, uforklaret eller betinget af en så stærkt nedsat sædkvalitet, at der er indikation for ICSI, med mindre parret, forelagt relevant information, ønsker standard IVF behandling.

Summary in English

Introduction

Around 10-15% of all couples are infertile (Juul, Karmaus & Olsen, 1999). The first IVF child was born in 1978 (Edwards & Step-toe, 1978) as a result of many years of experimental and clinical work. Since then, IVF has been optimised and has become the ultimate treatment modality for infertility.

IVF has become an extensive health care activity globally and indeed in Denmark, where approximately 2.2% of a birth cohort results from IVF.

The development of IVF has not been without expenses both economically and otherwise. The expenses for hormone stimulation seem high, the routinely extensive ovarian stimulation is associated with a significant morbidity due to side effects and risk of ovarian hyperstimulation syndrome. Oocyte pick-up is often painful and transfer of more than one embryo to the uterus is associated with a significantly increased risk of multiple pregnancy with secondary complications in pregnancy and delivery as well as social consequences for the family.

Aims of the study

The aim of the present health technology assessment study was to compare the present routinely used protocol for ovarian hyperstimulation (GnRH-a + FSH, standard IVF = S-IVF) with “friendly IVF” using clomiphene citrate (CC-IVF). In accordance with the definition of health technology assessment (Sundhedsstyrelsen, 1994; 1996; Poulsen, 1999) the study included a prospective series of patients treated with CC-IVF which was compared to a historical cohort receiving standard-IVF. The efficiency was measured in terms of pregnancy rates pr. treatment (technology), an economic analysis (economy) and a study of patient attitudes to the two treatment modalities (patient).

Materials and methods

The technology

The present investigation was based on results of IVF with clomiphene citrate stimulation of a prospective series of 68 patients in 178 cycles (CC-IVF), which was compared to a historical control group of 116 patients treated with standard IVF (S-IVF) receiving long GnRH-a down regulation and rec-FSH stimulation in 190 IVF cycles.

Both groups were selected according to the following criteria: 1. Age < 35 years, 2. All starting their first IVF cycle 3. Infertility due to tubal factor, extremely poor semen quality with indication for ICSI or unexplained infertility, 4. Regular menstrual cycles end 5. Presence of two ovaries.

The patient

In order to evaluate differences in patient attitudes to the acceptability of the two treatment modalities, an anonymous questionnaire was elaborated and validated.

The economy

The economic analysis was based on the prospective CC-IVF series and the historical S-IVF cohort. The analysis was designed as a cost-effectiveness analysis, where the S-IVF protocol was compared with the CC-IVF protocol. The relevant resource utilization in the Fertility Clinic was identified for each protocol and the costs within the clinic were estimated. The additional resource utilization and costs generated outside the Fertility Clinic, but within the hospital setting was to a varying degree added to the cost of an IVF cycle or of a resulting pregnancy.

Three measures of effectiveness, each reflecting the result of the IVF treatment, were chosen for the cost-effectiveness analysis: *clinical pregnancy, delivery and children born*.

Results

The technology

As expected, the comparison between the two treatment protocols showed that the presently used standard IVF protocol involving GnRH-a and FSH was more effective when measured in terms of *pr. treatment cycle started* (mean and cumulatively) than the clomi-

phene citrate protocol. This was due to a higher cancellation rate in CC-IVF cycles. However, both the mean and cumulative clinical pregnancy rate *pr. completed cycle, i.e. pr. embryo transfer* was the same for the two protocols.

Using the CC-IVF protocol, a significant reduction of the twin rate was observed compared to the S-IVF protocol (from 48% to 4%) without a proportionate reduction of the treatment efficiency.

The patient

The side effects and the strain experienced by the patient during the hormone treatment was significantly less in the low stimulation group compared to the S-IVF group. Only 5% of the former indicated strong or unacceptable side effects compared to 60% of the S-IVF group and a similar trend was found for the total strain associated with the hormone treatment. Almost half of the low stimulation IVF patients found that the strain associated with cycle cancellations was acceptable, weak or none compared to about one quarter of the patients in the S-IVF group. The fewer side effects and the more simple treatment procedure seemed to compensate for the inconvenience of cancelled cycles. Of the patients in the low stimulation group, 93% would recommend low stimulation IVF or a combination of low stimulation and S-IVF treatments as a future IVF treatment protocol. There was also a small majority (53%) among S-IVF patients in favour of low stimulation IVF or a combination with S-IVF.

Two thirds of the patients in the low stimulation group recommended even a relatively large number of low stimulation cycles (≥ 6) if only low stimulation treatments were offered and this trend was also seen in questions where the patients had the possibility of combining the two protocols. It is noteworthy that patients in both groups indicated three S-IVF treatments to be a reasonable number.

The economy

A higher cost-effectiveness ratio *pr. delivery* was associated with S-IVF compared to CC-IVF (103.715 DKK vs. 54.129 DKK), mainly due to the increased costs caused by neonatal care (twins) and hormone costs associated with the S-IVF protocol. However, the CC-IVF protocol was also a less effective alternative compared to the S-IVF protocol. The incremental CE-ratio was 164.080 DKK *pr. delivery*. Nevertheless, following three CC-IVF cycles started, an

almost similar cumulative clinical pregnancy rate was achieved (54.7%) compared to two S-IVF cycles (57.2%), but at only half the cost (24.046 DKK vs. 48.866 DKK). Furthermore, the economic analysis showed that for an only slightly increased cost it was possible to achieve a pregnancy rate of 61.9% by offering a fourth CC-IVF cycle without changing the latter cost-effectiveness (28.011 DKK vs. 48.866 DKK). This (dominant) result of 3-4 CC-IVF cycles was supported by the incremental analysis, which showed that the cost of one extra delivery achieved by the CC-IVF protocol was lower for each cycle compared to the S-IVF protocol.

Conclusions

The results of the present HTA analysis showed a rather impressive acceptance among the infertile couples of treatment modalities with a lower overall efficiency than the presently used standard protocol balanced against avoidance of side effects and a more simple treatment procedure. The economic analysis supports such a concept by showing that the CC-IVF protocol was cost-effective compared to the S-IVF protocol when considering IVF-related hospital costs within and outside the clinic.

This health technology assessment analysis therefore strongly suggests that clomiphene stimulation for IVF should be offered as a primary treatment protocol for infertile couples where the female is younger than 35 and where the cause of infertility is tubal, unexplained or due to severely impaired semen quality with indication for ICSI.

This option is primarily the choice of the couples themselves being informed about the pros and cons of the two treatments.

1

Indledning

Ufrivillig barnløshed rammer ca. 10-15% af alle par (Juul, Karmaus & Olsen, 1999). Inden for de sidste årtier har behandlingsmulighederne for denne patientgruppe ændret sig markant til det bedre. Indtil slutningen af 1970erne var behandlingsmulighederne begrænset til operative indgreb med en lille graviditetschance, hormonbehandling samt donorinsemination i tilfælde af stærkt nedsat sædkvalitet. Resultaterne var generelt beskedne, og størsteparten af de barnløse par fik reelt ingen behandling ud over at afvente spontan graviditet.

Den bioteknologiske udvikling har siden revolutioneret de ufrivilligt barnløses situation. Det første IVF barn blev født i 1978 (Edwards & Steptoe, 1978) efter mange års forudgående laboratorieforsøg. Siden er IVF behandlingen gradvist blevet perfektioneret. Udvikling af ultralydskanningsteknikken, specielt vaginal ultralyd, har muliggjort monitorering af follikeldannelsen i ovarierne i den normale cyklus og under hormonstimulation samt muliggjort ægudtagning som ambulant procedure. Forståelsen for dynamikken i ovariets reaktion på hormonstimulation er blevet udbygget. Man har fået mulighed for langt bedre end tidligere at stimulere ovariet til dannelse af det ønskede antal follikler. De lettere former for infertilitetsårsager søges behandlet med kontrolleret stimulation af æggestokkene og med insemination med sæd fra manden eller donor på ovulationstidspunktet optimeret ved behandling af sæden med metoder, som sorterer dårlige sædceller fra, aktiverer de gode og totalt set sikrer, at kvindens æg eksponeres for en høj koncentration af særlig fertile sædceller.

Ægtransplantationsbehandling er blevet den ultimative behandlingsmetode til par, som ikke opnår graviditet efter mere traditionelle behandlingsmetoder. Det må antages, at omkring 30% af alle infertile par opnår graviditet efter de mildere behandlingsmetoder,

dvs. operativ korrektion af skader på æggelejerne, hormonal korrektion af ægløsningsforstyrrelser, insemination med mandens sæd på grund af uforklaret infertilitet eller let til moderat nedsat sædkvalitet. Resten vil være kandidater til ægtransplantationsbehandling, som dermed er blevet et *ultimum refugium* for de barnløse. Ægtransplantationsbehandling er således blevet en omfattende aktivitet på globalt plan og ikke mindst i Danmark, hvor det må påregnes, at ca. 2,2% af en årgang af børn kommer til verden som følge af denne behandlingsteknik (Sundhedsstyrelsen, 1998). I Danmark blev der foretaget 7.131 IVF behandlinger i 1998 (Andersen, Westergaard, Olsen, 1999). Metoden har derved fået betydelige konsekvenser for sundhedssystemet i Danmark, både i form af direkte, men også indirekte afledte økonomiske konsekvenser, idet det blandt andet må påregnes, at ca. 30% af alle IVF graviditeter er tvillinge graviditeter. Ca. 2/3 af IVF behandlingerne udføres i den offentlige sektor (Sundhedsstyrelsen, 1998). Omend udgifterne til behandling i privat regi formelt afholdes af patienterne selv, finansieres hormonbehandlingen af sygesikringen med 75% tilskud. Hormonbehandling i forbindelse med IVF udgør skønsmæssigt 50% af de samlede omkostninger til behandlingen.

IVF behandlingen er siden 1978 blevet gradvist forbedret med stigende graviditetsrater på trods af en stadig reduktion i antallet af befrugtede æg, oplagt i livmoderen ved hver behandling. Graviditetschancen pr. befrugtet æg er således steget markant. Implantationsraten pr. oplagt æg nu er ca. 20-25% i en gennemsnitspopulation.

De forbedrede resultater er opnået ved optimering af teknikken på alle fronter. Hormonstimulation udføres i dag oftest i en standardiseret IVF behandling med kontrol af kvindens eget hormonsystem med GnRH-agonister, og selve stimulationen udføres med rene FSH-hormonpræparater, som er genteknologisk udviklede, men kostbare. Begrundelsen for denne ret kostbare og kraftige hormonstimulation er dels at kontrollere kvindens egen hormonproduktion, som u hensigtsmæssigt kan påvirke oocytkvaliteten specielt mod utidig påvirkning af LH, dels at have et overskud af follikler i ovarierne og dermed af høstede (udtagne) oocytter, idet ikke alle follikler giver oocytter, og ikke alle oocytter fertiliseres eller udvikler sig til embryoner af optimal kvalitet. Mange fertiliserede æg kunne således give mulighed for, at man ud fra æggenes morfologi vil kunne udvælge embryoner med størst implantationschance med henblik på transferering til uterus med dermed følgende optimeret

chance for, at de implanterer sig. Ultralydteknikken er inden for de sidste årtier blevet markant forbedret, laboratoriet har sikret optimale forhold for gameter og embryoner, og samlet er chancen for et barn pr. befrugtet æg omkring 20%, ikke langt fra naturens egen.

Udviklingen af IVF teknikken har ikke været uden omkostninger både økonomisk og på anden vis. Udgiften til hormonbehandlingen kan synes høj, den massive stimulation af ovarierne er forbundet med sygeliggørelse af kvinderne på grund af bivirkninger og risiko for overstimulation, udtagning af mange æg kan være smertefuld og oplægning af mere end ét æg medfører indlysende risiko for flerfoldsgraviditet med de deraf følgende problemer for graviditet, fødsel og belastning for familien i de første år.

Medicinske, sundhedsmæssige og etiske aspekter af forplantningsteknologierne ved barnløshedsbehandling, inklusive IVF behandling, er for nylig diskuteret af Orleans et al. (1999), og hollandske teknologivurderingsstudier har ligeledes beskæftiget sig med IVF behandling (Health Council, 1996; 1997). Men ingen af disse undersøgelser beskæftigede sig med økonomiaspekter til trods for, at begrænsede ressourcer og deres alternative anvendelse også er relevant for et område som barnløshed. Totalt set er der kun udført et begrænset antal økonomiske analyser vedrørende IVF behandling (Haan, 1991; Daya et al., 1995; Goldfarb et al., 1996; Van Voorhis et al., 1997; Wølner-Hanssen et al., 1998; Granberg et al., 1998). En dansk cost-effectiveness analyse af IVF sammenlignet med insemination er tidligere udført på Odense Universitetshospital (Christensen, 1996).

En mindre aggressiv hormonbehandling kunne tænkes at medføre fordele i nogle henseender og ulemper i andre. Fordelene kunne være et lavere omkostningsniveau, færre bivirkninger og ricisi for patienten og lavere risiko for flerfoldsgraviditet. Ulempen kunne være, at patienten skulle igennem flere behandlinger på grund af lavere effektivitet med deraf afledt psykisk og fysisk belastning. Hyppigheden af flerfoldfødsler er markant øget inden for det sidste årti. Tvillingefødselshypigheden er i Danmark i perioden 1980-94 øget med en faktor 1,7 (Westergaard et al., 1997), og den samme udvikling er set i Sverige (Socialstyrelsen 1998a,b,c). Måske kan halvdelen af denne stigning tilskrives IVF behandling, resten er formentlig betinget af andre typer af barnløshedsbehandling (IUI, anden type af hormonbehandling) samt stigende maternel alder.

Det er nærliggende at antage, at behovet for høst af mange æg og for at kunne vælge mellem mange embryoner ikke er det samme i forskellige grupper af barnløse. *Kvinder med defekt ægløsningsfunktion* skal ifølge sagens natur have hormonstimulation til IVF. *Ved dårlig sædkvalitet* er det nok en fordel at have måske 5-10 oocytter, da der ellers vil være for stor risiko for, at der ikke bliver befrugtet æg. Oocyttekvalitet, embryokvalitet og hyppigheden af morfologisk og kromosonalt normale embryoner falder med stigende *alder* hos kvinden i den fertile periode. Chancen for implantation pr. embryo er derfor aldersafhængig (Menken et al., 1986, Shenfield et al., 1993, Schwartz & Maynaux, 1982). Den gennemsnitlige implantationsrate i en større gruppe infertile afspejler således en variation fra 35% til 5% i et materiale af kvinder mellem 20 og 40 år.

Hos par, hvor kvinden er *ynge* (<35 år) og har *normal ægløsningsfunktion*, og hvor manden har *normal sædkvalitet*, må det antages at kunne behandles med ægtransplantation med let hormonstimulation med gode resultater.

Tiden synes derfor kommet til at revurdere mulighederne for den aktuelle standardpraksis for hormonstimulation i forbindelse med IVF behandling. Der er fremsat gode argumenter for at udvikle såkaldt "friendly IVF" stimulationsregimer, skræddersyet til den enkelte patient med et interventionsniveau, som er det netop nødvendige for at sikre patienten en tilstrækkelig graviditetsrate, som ideelt set munder ud i fødsel af et enkelt raskt barn (Edwards et al., 1996, Fleming 1996, Oliveness og Frydman, 1998).

Den mindst indgribende form for IVF behandling er selvsagt at opsamle månedens naturligt fremkomne æg. Problemet med IVF i naturlig cyklus er imidlertid, at ovulationstidspunktet er vanskeligt at forudse med tilstrækkelig sikkerhed, med mindre der foretages en intensiv, forholdsvis besværlig og kostbar monitorering. Resultatet er, at der i modsat fald indtræder spontan ovulation i mange cykli. I ustimulerede cykli vil der normalt kun blive høstet en enkelt oocyt, som kun vil blive fertiliseret i omkring 60% af tilfældene. Mange cykli vil derfor totalt set ikke ende med en gennemført behandling med oplægning af et befrugtet æg. Litteraturen vedrørende resultater efter ustimuleret IVF viser succesrater, som varierer mellem 0 og 23% målt ved klinisk graviditetschance pr. påbegyndt cyklus (Ranoux et al., 1988, Foulot et al., 1989, Paulson et al., 1992, Taymor et al., 1992, Claman et al., 1993, MacDougall et al.,

1994, Kim et al., 1996). I undersøgelser med højest succesrate har monitoreringen været intensiv. Senest har en større dansk randomiseret undersøgelse af ustimuleret IVF og IVF efter clomifencitrat stimulation med en simpel protokol baseret på ultralydmonitorering resulteret i en klinisk graviditetsrate pr. påbegyndt cyklus på 3,5%. En så lav graviditetsrate forekommer ikke acceptabel til klinisk rutinebrug. Derimod var den kliniske graviditetsrate pr. påbegyndt cyklus efter clomifenstimulation 18% og pr. ægoplægning 33,9%, hvilket er mere tilfredsstillende (Ingerslev et al., 2001).

Lavstimulations-IVF med clomifencitrat (CC-IVF) er inden for de sidste år blevet revurderet i litteraturen (Out og Coelingh Bennink, 1998 a,b; Dickey et al., 1998; Tarzalis og Gimbizis, 1998; Messinis og Milingos, 1998; Van Voorhis et al., 1997). Til fordel for clomifencitrat taler en vis effektivitet, lav pris, god patient compliance og begrænset behov for monitorering. Clomifen giver udvikling af flere follikler hos de fleste normalt ovulerende kvinder og menes at kunne hæmme LH surge (Messinis og Milingos, 1998). På den anden side mistænkes clomifen for at have uønskede antiøstrogene virkninger på flere niveauer i reproduktionssystemet (Smith et al., 1983, 1984; Out og Coelingh Bennink, 1998a,b; Messinis og Milingos, 1998). Ikke desto mindre fandt Kenny (1995) ved gennemgang af i alt 39.754 IVF og GIFT cykli en kun ikke-signifikant lavere klinisk graviditetsrate pr. embryo transfer i CC-IVF cykli sammenlignet med standard IVF(S-IVF) (20,5 vs. 28,2%).

Effektiviteten af lavstimulations IVF overfor standard IVF med nedregulering med GnRH-a og stimulation med FSH er ikke undersøgt i større omfang efter at laboratorie- og ultralydkomponenten af IVF behandlingen er blevet markant forbedret.

Sammenlignes den aktuelle rutinemæssige hormonstimulationsprotokol (GnRH-a+FSH) med lavstimulations IVF med let clomifenstimulation, er der en række markante teoretiske forskelle. Disse er resumeret i tabel 1. Det fremgår, at de forventede forskelle mellem de to behandlingsprincipper omfatter parametre med hensyn til ulemper for patienten (bivirkninger, indgrebs omfang, succesrater), økonomi (lavere pris på grund af ingen eller billigere hormonbehandling), teknologi (behandlingsprocedurer, laboratoriehåndtering) og etik (lavere graviditetsrater, lavere tvillingerater).

TABEL 1**Teoretisk sammenligning mellem standard IVF (S-IVF) og lavstimulations IVF med clomifenstimulation (CC-IVF)**

	Lavstimulations-IVF m. Clomifen (CC-IVF)	Standard-IVF (S-IVF) (GnRH-a + FSH)
Pris	Lav	Høj
Varighed af en behandlingscyklus	Kort	Lang
Aflysningsrisiko	Stor	Lille
Ægudtagning (Aspiration)	Hurtig, let	Mere tidskrævende, mere smertefulde
Mulighed for nedfrysning af overskudsæg	Lille	Stor
Overstimulationsrisiko og bivirkninger iøvrigt	Ingen, få	Større, mange
Risiko for tvillinger	Lille	Stor
Graviditet/cyklus og pr. oplægning	Mindre	Større

2

Formål med undersøgelsen

Formålet med den medicinske teknologivurdering (MTV) har derfor været at sammenligne den aktuelle rutinemæssige hormonstimulationsprotokol (GnRH-a+FSH, standard IVF=S-IVF) med lavstimulations-IVF efter stimulation med clomifencitrat (CC-IVF). Jævnfør definitionen på medicinsk teknologivurdering (Sundhedsstyrelsen, 1994; 1996; Poulsen, 1999) omfatter nærværende MTV en undersøgelse af prospektiv behandlingsserie med CC-IVF sammenlignet med en historisk kontrolgruppe, der fik standard-IVF (S-IVF) med en vurdering af effektivitet målt ved graviditetschance pr. behandling (teknologien), en sundhedsøkonomisk analyse i form af en cost-effectiveness analyse (økonomien) samt en undersøgelse af patienternes vurdering af de to behandlinger (patienten).

3

Teknologien – IVF behandling

Materiale

Undersøgelsen er baseret på resultater af IVF behandling med henholdsvis clomifencitrat og standard IVF med GnRH-a og rec-FSH af to patientgrupper beskrevet nedenfor.

Clomifengruppen

Fra klinikkens venteliste på 564 par udvalgte i maj 1997 alle par, som opfyldte nedenstående kriterier. Herved fremkom en gruppe på 196 par, som alle blev inviteret til at deltage i en randomiseret, sammenlignende undersøgelse af henholdsvis IVF i ustimuleret cyklus og efter clomifencitrat stimulation. Blandt disse ønskede 29 ikke at deltage, mens 35 indgik i en pilotserie. Restgruppen på i alt 132 patienter indgik i det randomiserede studie, hvor 64 randomiseredes til ustimuleret IVF og 68 til at modtage clomifen (Ingerslev et al., 2001). Dette studie forløb i perioden august-december 1997. Ved afslutning af det randomiserede studie blev de ikke-gravide patienter tilbudt videre behandling med clomifencitrat frem til 31.12. 98. Resultaterne af alle clomifencykli, som de 68 patienter modtog mellem 1.8.97 og 31.12.98 er således grundlaget for nærværende clomifengruppe. Resultaterne af de ustimulerede cykli er ikke medtaget i MTV analysen, da graviditesraterne var indlysende meget lavere end dem, der opnås ved standard IVF, hvorfor en sammenligning ville være meningsløs.

Standard-IVF gruppen

Gruppen, der modtog standard-IVF behandling, udvalgte fra en database omfattende alle IVF behandlinger på Skejby Fertilitetsklinik i perioden 1996 til medio 1998, og blev behandlet med klinikkens standard behandlingsprotokol med GnRH-a og FSH eller HMG.

De i alt 116 par, som opfyldte nedenstående kriterier udgør standard-IVF gruppen.

Udvælgelseskriterier

Begge patientpopulationer udvalgte efter følgende kriterier: 1. Alder <35 år, 2. Alle påbegyndte deres første IVF behandling i forbindelse med projektet, 3. Infertilitetsårsag tubar faktor, ekstremt dårlig sædkvalitet med indikation for ICSI eller uforklaret infertilitet, 4. Regelmæssige menstruationer, 5. Tilstedeværelse af to ovarier.

TABEL 2

Alder og cykluslængde (middelværdi + SD) i de to projektgrupper. Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne

	Clomifencitrat N= 68	S-IVF N=116
Alder (år)	29,66 ± 2,87	30,10 ± 2,55
Cyklus længde (dage)	28,31 ± 1,63	28,50 ± 2,01

Metoder

Clomifencitrat-IVF (CC-IVF)

Patienterne blev stimuleret med clomifencitrat (Clomivid®, Astra, Denmark) 100 mg daglig fra cyklusdag 3-7. Alle cyklus blev monitoreret ved ovarieskanning med vaginal ultralyd på cyklusdag 10 og derefter efter behov indtil den ledende follikel var ≥ 20 mm, hvorpå der blev givet HCG (Pregnyl®, 5.000 IU i.m.) kl. 22 efterfulgt af ægudtagning 35-36 timer senere. Hvis spontan ovulation indtrådte i en cyklus, var kriteriet for HCG injektion 1 mm mindre i næste cyklus. Der blev ikke monitoreret endokrinologisk, men fra cyklusdag 10 blev patienterne instrueret i at teste deres morgenurin for LH med en kvalitativ test (Clearplan®). Hvis denne var positiv, blev HCG injektionen givet umiddelbart, og ægudtagningen blev foretaget allerede næste dag.

Ægudtagning foregik ultralydvejledt transvaginalt en halv time efter indgift af 10 mg diazepam og 1 g paracetamol. Ingen anden analgesi blev tilbudt rutinemæssigt. Hver follikel blev tømt med en enkeltløbet kanyle (Cook®, 18G) i høstmedium (Medicult®), idet hver follikel om nødvendigt blev skyllet omhyggeligt.

Oocyterne blev herefter flyttet over i dyrkningsmedium (Medicult®) i Nunc® firebrøndsbakker og inkuberet ved 37°C i en fugtet atmos-

fære indeholdende 5% CO₂. To timer senere tilsattes 150.000 spermatozoer til hvert æg. Sædprøverne blev behandlet med gradient centrifugering (Percoll®). ICSI blev udført efter standard procedurer (Van Steirteghem et al., 1996) med anvendelse af pipetter fra SWE-MED LAB International AB og mikromanipulatorer fra Narishige Co. Et døgn efter blev oocytterne flyttet til en anden brønd med rent medium og inspiceret for tegn til befrugtning. To dage efter ægudtagningen blev embryonerne (højst to) transfereret til uterus med et kateter (embryotransfer catheter, Cook®). Fertilisationsrater beregnedes på grundlag af andel af æg med to pronuclei og/eller deling, også i tilfælde af ICSI (hvor kun metafase II æg blev injiceret). Embryokvaliteten blev angivet ved et score, hvor karakteren 1.0 blev givet, hvis embryonet havde ensartede blastomerer og var uden fragmenter, 2.0 i tilfælde af uens blastomerer uden fragmentering, 2.1 ved <10% fragmentering, 2.2 10-19% fragmentering, 3.1 20-49% fragmentering, 3.2 > 50% fragmentering. Der blev ikke givet lutealfase support. To uger efter embryo transfer (ET) blev der taget en blodprøve til måling af S-HCG, og et niveau >20 IU blev defineret som en positiv graviditetstest. Gravide blev rutinemæssigt skannet transvaginalt 5 uger efter ET. En klinisk graviditet defineredes i begge patientgrupper som tilstedeværelsen af mindst ét levende foster intrauterint ved denne skanning.

Standard IVF (S-IVF)

Alle behandlingscykli startede med nedregulering med Buserelin® nasal spray 0,1 mg seks gange pr. 24 timer, startende cyklusdag 21. To uger efter blev patienten skannet og FSH eller HMG stimulation påbegyndt postmenstruelt med en start dosis på 150 IE (Puregon® eller Humegon®) pr. dag og efterfølgende tilpasset individuelt. Efter 9 dages stimulation blev ovarieresponset vurderet ved vaginalskanning og derefter efter behov, idet der blev givet HCG (Pregnyl®, 5.000 IU i.m.) ved tilstedeværelse af 3-4 follikler ≥ 18 mm 37 timer før ægudtagning. Denne blev udført transvaginalt med en dobbeltløbet kanyle (Cook®, 16G). Der blev i forbindelse med ægudtagningen givet Pethidin i.v. (25-50 mg) og Midazolam (1,25-2,5 mg), og der blev anlagt paracervikalblokade med Lidocain. Selve ægudtagningen og de laboratoriemæssige procedurer foregik i øvrigt som beskrevet ovenfor. Der blev givet progesteron som lutealfase støtte (Progestan®, 100mg x 4 vaginalt). Overstimulationstilfælde blev ikke rutinemæssigt registreret. Kontrol for graviditet foregik som beskrevet ovenfor.

En klinisk graviditet defineredes i begge patientgrupper som tilstedeværelsen af mindst ét levende foster intrauterint. Klinisk graviditetsrate blev defineret pr. påbegyndt behandling eller pr. ægoplægning ved antallet af klinisk gravide kvinder pr. påbegyndt cyklus, respektive pr. gennemført behandling, dvs. pr. ægoplægning. Implanteringsrate blev defineret som antal levende intrauterine fostre/antal transfererede embryoner.

Alle data blev registreret og statistisk håndteret i SPSS. Sammenligning af hyppigheder foretoges med χ^2 -test, middelværdier med t-test, hvis materialet var normalfordelt, ellers med Mann-Whitney's test. Kumulative graviditetsrater blev beregnet som beskrevet af Cramer et al., 1979.

Resultater

Fordelingen af patienter og cykli i de to grupper på diagnoser ses i tabel 3, som viser, at der i alt blev foretaget 178 CC-IVF og 190 S-IVF cykli. Fordelingen af patienter på de tre diagnosegrupper er ikke signifikant forskellig i de to behandlingsgrupper ($\chi^2=3,104$, $p=0,212$). Fordeling af cyklusantal på de to grupper ses i tabel 3 og 4. Der blev givet flere cykli pr. patient i CC-IVF gruppen (2,62) sammenlignet med S-IVF gruppen (1,64). Fire påbegyndte cykli i CC-IVF gruppen og to i S-IVF gruppen blev aflyst på grund af manglende follikeludvikling.

TABEL 3

Fordeling af patienter og cykli i de tre diagnosegrupper

Der er ingen signifikant forskel mellem fordeling af patienter ($\chi^2=3,104$, $p=0,212$) eller cykli ($\chi^2=1,817$, $p=0,403$) i de to grupper.

	CC-IVF		S-IVF		Total	
Diagnose	Patienter	Cykli	Patienter	Cykli	Patienter	Cykli
ICSI	24	59	28	51	52	110
Tubafaktor	31	89	67	106	98	195
Uforklaret infertilitet	13	30	21	33	34	63
Total	68	178	116	190	184	368

En spontan LH top blev registreret i morgenurin i CC-IVF gruppen på HCG dagen i 22 ud af 172 cykli (12,8%). I 16 tilfælde blev der allerede næste dag foretaget ægudtagning med efterfølgende embryo transfer (ET) i tre tilfælde, men ingen af disse blev gravide.

Blandt de, der havde en spontan LH top, havde 9 (40,9%) tegn til ovulation på ægudtagningstidspunktet. Totalt var der tegn til spontan ovulation i 25 CC-IVF cykli (25/174, 14,4%), men ingen i S-IVF cykli.

TABEL 4

Fordeling af behandlingscykli i de to behandlingsgrupper

CYKLUSANTAL								
	1	2	3	4	5	6	7	Total
CC-IVF	68	50	29	18	7	4	2	178
S-IVF	116	50	20	4				190
Total	184	100	49	22	7	4	2	368

Ægudtagning og fertilisation

Aflysning af cykli på grund af manglende follikeludvikling, spontan ovulation og ikke specificerede årsager betød, at 149/178 (83,7%) af påbegyndte CC-IVF cykli og 185/190 (97,4%) S-IVF cykli nåede til ægudtagning på henholdsvis cyklusdag $14,10 \pm 1,92$ i CC-IVF gruppen og FSH stimulationsdag $14,42 \pm 2,03$ i S-IVF gruppen. I nogle få CC-IVF cykli var det muligt trods tegn til spontan ovulation at udtage æg fra sekundære, ikke-ovulerede follikler.

Der blev i alt udtaget henholdsvis 273 og 1905 oocytter i de to grupper (Tabel 5).

Det lykkedes ikke at høste oocytter i 9/149 ægudtagninger i CC-IVF cykli (6,0%) og i 2/185 S-IVF cykli (1,1%) ($\chi^2 = 5,22$, $p = 0,022$). ICSI blev uplanlagt foretaget i tre tilfælde på grund af uventet dårlig sædkvalitet og i to af disse blev embryoner transfereret. Ved sammenligning af fertilisationsraterne i de forskellige diagnostiske undergrupper fandt man, at fertilisationsraterne var signifikant lavere

TABEL 5

Resultater i de to behandlingsgrupper fra cyklusstart til embryo transfer (ET)

	Patienter	Cykli	Cykli uden follikler	Cykli med spontan ovulation	Antal ægudtagninger ¹ (% pr. cyklus)	Antal cykli med høst af ≥ 1 oocyt ²	Antal oocytter høstet ³	Antal fertiliserede (%)	Antal cykli uden fertilisation ⁴	Cykli med fertilisation
CC-IVF	68	178	4	25	148 (83,1%)	140 (95,9%) ^a	273 ($1,84 \pm 1,12$) ^b	163 (59,7%) ^c	38	102
S-IVF	116	190	2	0	185 (97,4%)	183 (98,4%)	1905 ($10,30 \pm 6,10$) ^a	1114 (58,4%)	14	168

^a Procent pr. ægudtagning, ^b mean $\pm$ SD, ^c Procent af antal høstede, ¹ $\chi^2 = 20,5$, $p < 0,0001$, ² $\chi^2 = 26,7$, $p < 0,0001$,

³ $t = 16,63$, $p < 0,0001$, ⁴ $\chi^2 = 17,85$, $p < 0,0001$.

i CC-uforklaret end i CC-tuba gruppen eller i CC-ICSI gruppen, men antallet af oocytter i gruppen med uforklaret infertilitet var lavt. Et andet mønster sås i S-IVF gruppen, hvor der var signifikant bedre fertiliseringsrater i gruppen med tubar infertilitet end blandt ICSI patienter og i gruppen med uforklaret infertilitet (Tabel 6). Noget uventet var fertiliseringsraten højere i CC-ICSI cykli end i S-IVF cykli. Der var fertilisation af ét eller flere æg i 102 CC-IVF cykli og i 168 S-IVF cykli.

To cykli i S-IVF gruppen blev aflyst på grund af risiko for hyperstimulation, og alle æg fra disse cykli blev frosset ned.

TABEL 6

Fertiliseringsrater i de forskellige indikationsgrupper

	ICSI ^a	Tuba ^d	Uforklaret	Total
CC-IVF	61/88 ^{b,c} (69.3%)	85/138 (61.6%)	17/47 (36.17%)	163/273 (59.7%)
S-IVF	277/544 (50.9%)	695/1112 ^{e,f} (62.5%)	124/249 (49.8%)	1096/1905 (57.5%)

^aICSI-CC vs. ICSI i S-IVF cykli, $\chi^2=10.3$, $p=0.001$, ^bCC-ICSI vs. CC-tuba $\chi^2=20.2$, $p<0.0001$, ^cCC-ICSI vs. CC-uforklaret $\chi^2=13.8$, $p<0.001$, ^dCC-tuba vs. CC-uforklaret $\chi^2=9.2$, $p=0.002$, ^eS-IVF ICSI vs. tuba $\chi^2=20.2$, $p<0.0001$, ^fS-IVF tuba vs. uforklaret $\chi^2=13.7$, $p<0.001$).

Embryo transferering

Embryo transferering blev udført i 98 af 178 påbegyndte cykli (55,1%) i CC-IVF gruppen sammenlignet med 164/190 (86,3%) i S-IVF gruppen (Tabel 7). Der var flere embryoner til transferering i S-IVF gruppen. I langt de fleste transfereringer i S-IVF gruppen blev der oplagt to embryoner (154/164, 93,3%) sammenlignet med CC-IVF gruppen (38/98, 38,8%) ($\chi^2=92,9$, $p<0,0001$). Tre embryoner blev oplagt i fire cykli i S-IVF gruppen. Nedfrysning af oversky-

TABEL 7

Behandlingsresultater i de to grupper

	Patienter	Cykli	Aflyste cykli ¹ (%)	Embryo transfer ¹ (% pr. cyklus)	Antal embryoner transfereret (middelværdi)	Positiv graviditetstest pr. påbegyndt cyklus (%) ²	Klinisk graviditet pr. påbegyndt cyklus (%) ³	Klinisk graviditet pr. embryo transfer (%) ⁴	Implantationsrate ⁵
CC-IVF	68	178	80/178 (44,9%)	98 (55,1%)	136 (1,39/ET)	35 (19,7%)	29/178 (16,3%)	29/98 (29,6%)	31/136 (22,8%)
S-IVF	116	190	26/190 (13,7%)	164 (86,3%)	323 (1,97/ET)	59 (31,1%)	46/190 (24,2%)	46/164 (28,0%)	68/323 (21,1%)

¹ $\chi^2=43,8$, $p<0,0001$, ² $\chi^2=6,27$, $p=0,01$, ³ $\chi^2=3,55$, $p=0,06$, ⁴n.s.

dende embryoner var muligt i 59 S-IVF cykli, mens nedfrysning ikke var en del af CC-IVF protokollen. Dog havde en enkelt patient i CC-IVF gruppen i alt 7 embryoner, hvoraf to blev oplagt og fire blev nedfrosset.

Embryo score af oplagte embryoner var grænsesignifikant bedre i S-IVF gruppen end i CC-IVF gruppen (Tabel 8), mens der ikke var forskel på delingsstadiet på oplægningstidspunktet (data ikke vist). Ved en sammenligning mellem cykli, der førte til graviditet i det samlede materiale over for dem, der ikke gjorde, var der ikke forskel på embryo score (data ikke vist). Derimod var der forskel på delingsstadium, idet der var signifikant flere fire-cellede embryoner i gruppen, der opnåede graviditet (Tabel 9).

TABEL 8

Embryo score på oplagte embryoner i de to grupper

Embryo score	1.0-2.1	> 2.2	Total
CC-IVF	61 (44,9%)	75 (55,1)	136
S-IVF	188 (59,1%)	130(40,9%)	318
Total	249	205	454

$\chi^2=7,83$, $p=0,051$

TABEL 9

Delingsstadium og klinisk graviditet

Delingsstadie	<4	4	>4	Total
Klinisk graviditet	25 (18,9%)	92 (69,7%) ¹	15 (11,4%)	132
Ingen klinisk graviditet	106 (32,9%)	169 (52,5%)	47 (14,5%)	322
Total	131	261	62	454

¹2=11,35, $p<0,0001$ for 4 celler overfor øvrige.

Graviditeter

Frekvensen af positive graviditetstest var signifikant højere *pr. påbegyndt cyklus* i S-IVF gruppen end i CC-IVF gruppen (Tabel 7). Samme tendens sås for frekvens af kliniske graviditeter *pr. påbegyndt cyklus*, men ikke *pr. embryo transferering*, hvilket skyldes, at der i CC-IVF gruppen blev aflyst markant flere cykli end i S-IVF gruppen, først og fremmest på grund af ovulation og manglende fertilisation (se næste afsnit). Således var hyppigheden af kliniske graviditeter *pr. transferering* den samme i CC-IVF gruppen (29,6%) som i S-IVF gruppen (28,0%).

I CC-IVF gruppen var der i alt 29 levende intrauterine graviditeter ved skanning fem uger efter embryo transferering (27 enkeltgraviditeter og to tvillinger) og herudover en missed abortion og en ekstrauterin graviditet. I S-IVF gruppen fandtes i alt 46 levende intrauterine graviditeter (24 enkelt graviditeter, 22 tvillinger), mens der var 3 missed abortions og 3 ekstrauterine graviditeter. I gruppen af 24 singletons var der mistanke om et tvillingeanlæg hos 5. Tvillingegraviditetsraten i S-IVF gruppen ($22/46=47,8\%$) var signifikant højere end i CC-IVF gruppen ($2/29=6,9\%$) ($\chi^2=14,777$, $p<0,0001$).

Frekvensen af kliniske graviditeter pr. påbegyndt cyklus og pr. transferering var af samme størrelsesorden i de tre diagnosegrupper. Dog var den kliniske graviditetsrate i gruppen med tubafaktor, der fik CC-IVF behandling forholdsvis lav pr. cyklus og signifikant lavere end gruppen med uforklaret infertilitet pr. embryo transfere-ring (Tabel 10).

TABEL 10

Klinisk graviditetsrate pr. påbegyndt cyklus og pr. ET i de tre diagnosegrupper

Indikation for IVF	CC-IVF		S-IVF	
	Per cyklus	Per ET	Per cyklus	Per ET
ICSI	13/59 (22,0%)	13/38 (34,2%)	15/51 (29,4%)	15/50 (30,0%)
Tubafaktor	10/89 (11,2%) ¹	10/49 (20,4%) ²	25/106 (23,6%)	25/92 (27,2%)
Uforklaret infertilitet	6/30 (20,0%)	6/11 (54,5%)	6/33 (18,2%)	6/22 (27,3%)

¹ Sammenlignet med ICSI $\chi^2=3,15$, $p=0,07$, ² sammenlignet med uforklaret infertile $\chi^2=5,35$, $p=0,021$

De oplagte embryoners evne til at etablere en levende intrauterin graviditet (implantationsraten) var den samme i de to grupper (Tabel 7). Da næsten alle transfereringer i S-IVF gruppen var med to embryoner, gav dette sig udtryk i en signifikant højere tvillingegraviditetsrate.

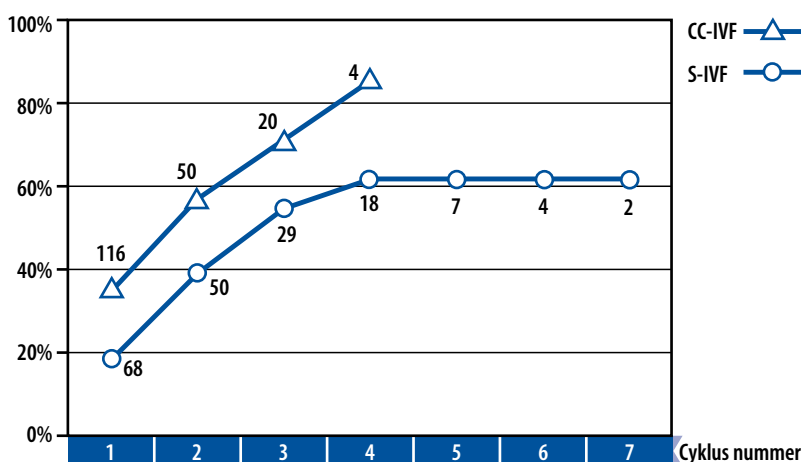
Inden for det udførte antal cykli opnåedes en levende intrauterin graviditet hos 29 ud af 68 patienter (42,6%) i CC-IVF gruppen (gennemsnitligt antal cykli: 2,62) sammenlignet med 46 ud af 116 patienter (39,7%) i S-IVF gruppen (gennemsnitligt antal cykli 1,64).

Den kumulative kliniske graviditeschance *pr. påbegyndt cyklus* nåede 85% i S-IVF gruppen og 62% i CC-IVF gruppen inden for 4 påbegyndte cykli (se figur1), men der var kun 4 patienter i S-IVF

gruppen, som fik 4 påbegyndte behandlinger. Sammenlignes de to behandlinger med hensyn til forløbet af den kumulative graviditetsrate *pr. påbegyndt cyklus* ses, at der opnås omtrent samme akkumulerede graviditetsrate efter tre til fire påbegyndte CC-IVF cykli (54,7, respektive 61,9%) som efter 2 *påbegyndte* S-IVF cykli (57,2%). Målt ved den kumulative graviditetsrate *pr. påbegyndt cyklus* synes S-IVF protokollens effektivitet således en faktor 1,5 større end CC-IVF protokollens.

FIGUR 1

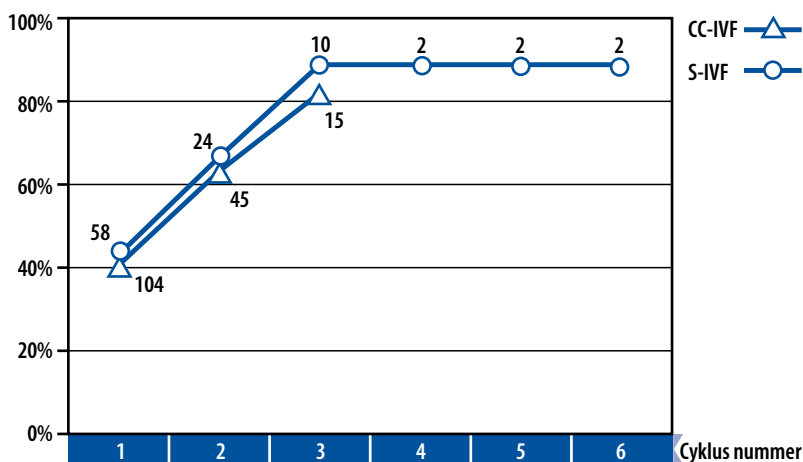
Kumulativ klinisk graviditetsrate *pr. påbegyndt cyklus* i de to grupper. Tallene ud for punkterne på kurverne angiver antal cykli i hvert punkt



Beregnet *pr. gennemført behandling* (transferering) ses af figur 2, at kurverne har et identisk forløb, dvs. at der over tre transfereringer opnåedes samme akkumulerede klinisk graviditetsrate. Det må i denne forbindelse bemærkes, at der som anført i gennemsnit transfereredes 1,39 embryoner i CC-IVF gruppen, men 1,97 i S-IVF gruppen. Graviditetschancen synes således ikke relateret til antallet af embryoner, der blev transfereret. Analyseres der videre på dette fund ses af tabel 11, at frekvensen af levende intrauterin graviditet i CC-IVF gruppen var den samme, uanset om der blev oplagt et eller to embryoner. Implantationsraten ved enkelt embryon transfereringer var endog tilsyneladende højere (28,3%) end i tilfælde af to (18,4%), men ikke på signifikant niveau. I S-IVF gruppen var der kun ti transfereringer med ét embryon, hvoraf tre resulterede i en klinisk graviditet. Ud af de fem tilfælde, hvor der blev transfereret tre embryoner, opnåede én patient en enkelt graviditet.

FIGUR 2

Kumulativ klinisk graviditetsrate pr. gennemført cyklus (transferering) i de to grupper. Tallene ud for punkterne på kurverne angiver antal transfereringer i hvert punkt



TABEL 11

Frekvens af positive graviditetstest og kliniske graviditeter pr. ET med et og to embryoner i CC-IVF gruppen

Antal embryoner transfereret	Graviditetstest/ET	Klinisk graviditet/ET	Embryoner transfereret	Implantationsrate
1 embryo	23/60 (38,3%)	20/60 (28,3%)	60	17/60 (28,3%)
2 embryoner	12/38 (31,6%)	12/38 (31,6%)	76	14/76 (18,4%)
Total	35/98 (35,7%)	29/98 (29,6%)	136	31/136 (22,8%)

Resultater af transfereringer med nedfrosne embryoner

I S-IVF gruppen var der overskydende embryoner af tilstrækkelig kvalitet til nedfrysning i forbindelse med 70 ud af 164 transfereringer (42,7%). Der blev frosset 371 embryoner ned. Indtil nu er 223 embryoner tøet op, resulterende i alt 40 embryo transfereringer af i alt 101 embryoner (2,5/ET) med efterfølgende 8 positive graviditetstest (20,0% pr. transfer) og 8 levende intrauterine graviditeter, alle enkeltgraviditeter (implantationsrate på 7,9%).

Lægges disse otte kliniske graviditeter til den kliniske graviditetsrate efter S-IVF behandling er den samlede kliniske graviditetsrate pr. påbegyndt S-IVF cyklus 54/190 (28,4%).

I alt er 148 embryoner stadig nedfrosset. Beregnes en levende klinisk graviditetsrate pr. nedfrosset embryon til $8/223 = 3,6\%$, vil det forventede tillæg af kliniske graviditeter afledt af disse være $148 \times 3,6\%$, hvorved den kliniske graviditetsrate pr. påbegyndt S-IVF cyklus vil øges med 5 til $59/190 = 31,1\%$ eller næsten dobbelt så høj som pr. påbegyndt CC-IVF cyklus.

Fødsler

I CC-IVF gruppen resulterede de 29 levende kliniske graviditeter (uge 8) i 1 spontan abort og 28 fødsler af i alt 29 levende børn (1 sæt tvillinger, $3,6\%$), mens de 46 levende kliniske graviditeter efter transferering af friske embryoner i S-IVF gruppen (uge 8) resulterede i 2 spontane aborter (i alt 3 fostre, heraf 1 sæt tvillinger i uge 20) og 44 fødsler af i alt 65 levende børn (21 tvillinger). Tvillingefødselsraten ved S-IVF behandling var således $21/44 = 47.7\%$.

De 8 levende kliniske graviditeter efter oplægning af optøede embryoner resulterede i 7 enkelt fødsler og én spontan abort.

Afbrudte behandlinger

I CC-IVF gruppen måtte behandlingen afbrydes signifikant hyppigere ($80/178$, $44,9\%$) end i S-IVF gruppen ($26/190$, $13,7\%$) ($\chi^2=55,3$, $p<0,0001$).

Årsager til aflysning af behandling i de to grupper ses i tabel 12, som viser, at der først og fremmest var forskel med hensyn til aflysning på grund af spontan ovulation, manglende oocythøst og total mangel på fertiliserede æg.

TABEL 12

Årsager til afbrudt cyklus i de to behandlingsgrupper

	Ingen follikler	Spontan ovulation	Ingen oocytter	Ingen fertilisation	Fragmen- terede embryoner	Hyper- stimulation	Andet
CC-IVF (178)	4	25	9	38	4	0	0
S-IVF (190)	2	0	2	14	3	2	4

TABEL 13**Frekvens af aflyste cykli i de tre diagnosegrupper**

	ICSI	Tubafaktor	Uforklaret infertilitet
CC-IVF (178)	21/59 (35,6%) ¹	40/89 (44,9%)	19/30 (63,3%)
S-IVF (190)	1/51 (2,0%) ²	14/106 (13,2%) ³	11/33 (33,3%)

¹ sammenlignet med uforklaret infertilitet ($\chi^2=6,18$, $p=0,01$), ² sammenlignet med uforklaret infertilitet ($\chi^2=16,10$, $p<0,0001$), sammenlignet med tubafaktor ($\chi^2=5,04$, $p=0,24$), ³ sammenlignet med uforklaret infertilitet ($\chi^2=6,91$, $p=0,009$).

I CC-IVF gruppen var risikoen for en aflyst cyklus signifikant lavere i ICSI-gruppen sammenlignet med gruppen af uforklaret infertile (Tabel 13), men ikke sammenlignet med gruppen med tubafaktor. Den samme tendens sås i S-IVF gruppen, hvor frekvensen af afbrudte cykli var signifikant lavere i ICSI gruppen sammenlignet med patienter med uforklaret infertilitet eller tubafaktor, men i S-IVF gruppen havde patienter med tubafaktor også signifikant færre aflyste cykli end sidstnævnte.

I begge behandlingsgrupper var der en vis justering af behandlingen fra én cyklus til den næste på baggrund af de erfaringer, man fik fra den første cyklus. I CC-IVF gruppen reducerede man follikelstørrelsen med én til to mm for HCG injektion, hvis der havde været ovulation i første cyklus, og skanningsdagen kunne rykkes til én dag tidligere. I S-IVF gruppen justeredes først og fremmest på FSH dosis ved dårligt respons i første cyklus. Dette medførte en vis reduktion i aflysningssraten fra første cyklus sammenlignet med de efterfølgende både i CC-IVF gruppen ($36/68 = 53\%$ i første cyklus sammenlignet med $44/110 = 40\%$ i de efterfølgende ($\chi^2=2,84$, $p=0,092$)) og i S-IVF gruppen ($20/116 = 17,2\%$ i første cyklus sammenlignet med $6/74 = 8,6\%$ i de efterfølgende cykli ($\chi^2=3,19$, $p=0,074$)).

Diskussion

Det mest betydningsfulde resultat af denne undersøgelse peger på, at raten af levende intrauterin graviditet *pr. transferering* var den samme efter CC-IVF som efter S-IVF (omkring 29%) til trods for, at der blev transfereret signifikant færre embryoner i CC-IVF end i S-IVF gruppen (1,39 vs. 1,97). Den kumulative graviditetschance *pr. embryo transfer* var således den samme efter tre transfereringer. Dette kan enten forklares ved, at oocytter udtaget efter CC-stimulation er af en bedre kvalitet med bedre implantationspotentiale end S-IVF oocytter, eller ved at der eksisterer en population af kvinder

med en særlig høj “fertilitet”, som gør, at de bliver gravide stort set uanset om de får transfereret ét eller to embryoner. Resultaterne af denne undersøgelse tillader ikke nogen entydig forklaring på dette fund, men en mulighed kunne være, at de få oocytter, som rekrutteres efter CC-stimulation repræsenterer de mest FSH følsomme follikler – med størst chance for senere implantation – inklusive den, som var prædestineret til at levere månedens oocyt. Farvedopplerundersøgelser tyder ligeledes på individuelle forskelle mellem follikler og oocytter i en given kohorte med hensyn til at kunne medvirke til en graviditet, og at kvalitet måske betyder mere end kvantitet (Cui et al., 1997; Coulham et al., 1999). Også endokrinologiske studier af follikelvæsker tyder på et hieraki eller clusters af follikler med forskelligt potentiale (Fowler et al., 1977, Testart et al., 1985). I nærværende studie var der imidlertid ikke totalt set forskel mellem de to behandlingsgrupper med hensyn til embryokvalitet målt ved embryo score.

Til trods for, at der i S-IVF gruppen i 93% blev transfereret to embryoner, var den kliniske graviditetsrate pr. ET (28,0%) ikke som forventet større end ved CC-IVF (29,6%), hvor der kun ved 39% af embryotransfers blev oplagt to embryoner. Dette kunne skyldes, at kohorten af follikler, der rekrutteres under massiv FSH påvirkning, repræsenterer et fertilitetsmæssigt spektrum, hvor vi i dag kun har embryomorfologi som redskab til at selekttere de embryoner, som anvendes til transferering. En individspecifik graviditetschance synes mindre sandsynlig. Under alle omstændigheder tyder de foreliggende data på, at det ikke er nødvendigt at have mange embryoner at vælge imellem for at opnå optimale implantationsrater. Rutinemæssig, kraftig hormonstimulation synes derfor ikke af denne grund nødvendig således, som det også tidligere er fremført af andre (Edwards, Lobo og Bouchard, 1996).

Disse fund taler derimod for at gennemføre en randomiseret undersøgelse af ét versus to embryon transfereringer.

Den foreliggende undersøgelse er ikke randomiseret. En randomiseret undersøgelse forudsætter, at der er berettiget tvivl om, hvorvidt to behandlingsmetoder har samme eller forskellig effektivitet. I forbindelse med nærværende undersøgelse var man ved planlægningen af undersøgelsen ikke i tvivl om, at der ville være forskel på effektiviteten af de to behandlingsprotokoller. Det ville derfor næppe være muligt med tilstrækkelig patientaccept at gennemføre

en regulær randomiseret undersøgelse. De to behandlingsgrupper er imidlertid udvalgt fra samme patientpopulation efter ens kriterier og behandlet i stort set samme tidsperiode, og de er sammenlignelige med hensyn til vigtige parametre af betydning for behandlingsresultatet, herunder bl.a. alder og indikation for behandling.

Effektiviteten af CC-IVF protokollen beregnet *pr. påbegyndt cyklus* – målt ved levende intrauterin graviditeter – var kun ca. 67% af S-IVF protokollens, en reduktion som svarer til hyppigheden af afbrudte cykli. Således var den kliniske graviditetsrate målt *pr. påbegyndt behandling* i CC-IVF gruppen 16,3% mod 24,2% i S-IVF gruppen.

Totalt var risikoen for, at en behandling ikke blev gennemført signifikant større i CC-IVF gruppen (45%) end i S-IVF gruppen (14%). Denne forskel skyldes fundamentalt set to forhold, nemlig en øget risiko for spontan ovulation inden ægudtagning og forekomst af cykli uden fertiliserede æg i CC-IVF gruppen. Disse hændelser ses sjældnere i S-IVF cykli, da GnRH-a behandlingen forhindrer spontan ovulation, og da FSH stimulation inducerer flere follikler med flere æg til følge og dermed større sandsynlighed for at høste æg og mindre risiko for ikke at have fertiliserede æg. Således blev der udtaget langt færre æg *pr. ægudtagning* i CC-IVF cykli (1,84) sammenlignet med S-IVF cykli (10,3). Når der kun udtages 1-2 æg, vil risikoen for, at cyklus afbrydes på grund af manglende fertilisation af æg nærme sig fertiliseringsraten *pr. æg*, som var omkring 59% i begge grupper.

En vis justering af behandlingsprotokollen på baggrund af erfaring fra første cyklus, specielt med hensyn til den enkelte patients risiko for spontan ovulation, medførte en reduktion i aflysningsrisikoen for anden og efterfølgende cykli. Der er således en vis “learning curve”.

Nedfrysning af “overskuds”-embryoner giver mulighed for senere anvendelse uden brug af hormonstimulation. Nedfrysning var mulig i forbindelse med ca. 40% af S-IVF transfereringerne, men kun i ét tilfælde i CC-IVF gruppen. Adderes graviditeter opnået efter optøning og transferering af nedfrosne embryoner i projektperioden til resultaterne af de friske transfereringer bliver graviditetsraten *pr. påbegyndt S-IVF cyklus* endnu større (28,4%) og lægges hertil forventede graviditeter efter anvendelse af de endnu ikke optøede embryoner vil den forventede kliniske graviditetsrate *pr. påbegyndt*

S-IVF cyklus blive næsten dobbelt så høj (31,1%) som ved CC-IVF cykli (16,3%).

Spørgsmålet er hvilket effektmål for en IVF protokol, der er relevant. Det kan hævdes, at en påbegyndt behandling repræsenterer en investeret ressource for patient og fertilitetsklinik, hvorfor beregningen bør ske pr. påbegyndt behandling. Hvis den investerede ressource i en påbegyndt behandling skønnes lille, må effektiviteten pr. gennemført behandling være relevant. En afvejning af disse spørgsmål vil blive diskuteret senere.

Hyppigheden af tvillingegraviditeter og -fødsler var iøjnefaldende forskellig i de to grupper. Således var kun 3,6% af alle CC-IVF fødsler tvillinger, mens hyppigheden var 47,7% i S-IVF gruppen. Forskellen kan alene forklares ved, at der forholdsvist sjældent transfereredes to embryoner i CC-gruppen, idet den forventede tvillingegraviditetshyppighed burde være reduceret svarende til den lavere to-embryons transfereringsrate (39%). Da næsten alle ægoplægninger i S-IVF gruppen var to-embryotransfereringer, ville den forventede tvillingefrekvens i CC-IVF gruppen være $47,8\% \times 39\% = 18,6\%$, og de 29 transfereringer i denne gruppe ville således forventes at resultere i 5 tvillingegraviditeter. Den observerede var 2. Ved anvendelse af CC-IVF protokollen opnås således en meget stor reduktion i tvillingeraten, uden at effektiviteten af behandlingen proportionalt formindskes tilsvarende. Dette må anses for at være en overordentlig stor gevinst, idet tvillingegraviditeter er forbundet med en væsentligt øget morbiditet, herunder risiko for for tidlig fødsel med deraf følgende øget perinatal mortalitet, risiko for handicaps samt behov for neonatal service (Kiely et al., 1992, Luke & Keith, 1992).

Resultaterne i nærværende undersøgelse taler stærkt for, at clomifencitrat ikke har en betydningsfuld negativ antioestrogen effekt på oocyt, embryon og endometrium, som angives i litteraturen (Schmidt, 1984; Out og Coelingh Bennink, 1998a,b; Messinis og Melingos, 1998). Vi fandt i nærværende undersøgelse samme fertiliseringsrate totalt i de to behandlingsgrupper, mens den endog var højere i ICSI cykli for patienter, der var stimuleret med clomifen. Dette taler stærkt imod en negativ virkning på oocyterne af clomifen i form af øget forekomst af umodne (metafase I) oocytter som fundet af Seibel og Smith (1989). Dog var der en signifikant højere frekvens af embryoner med højt score, dvs. optimale embryoner i

S-IVF gruppen sammenlignet med CC-IVF gruppen. Imidlertid var embryo score ikke relateret til graviditetsrate i den foreliggende undersøgelse, mens embryoner på firecellestadiet forekom hyppigere i cykli, hvor graviditet indtrådte, end i dem, der endte uden graviditet. Dette stemmer overens med tidligere undersøgelser (Ziebe et al., 1997). At slutresultatet af IVF-processen målt ved implantationschancen er den samme i de to behandlingsgrupper taler derimod stærkt for, at reproduktionssystemet som helhed ikke påvirkes negativt af clomifencitrat. Disse fund tyder således ikke på en negativ antioestrogen virkning på follikler eller oocytter, embryoner eller endometrium.

Behandlingsresultaterne i de tre diagnosegrupper var sammenlignelige. Lavstimulation kombineret med ICSI er tidligere publiceret i en enkelt mindre undersøgelse (Ludwig et al., 1997). I nærværende studie fandt man en signifikant bedre fertiliseringsrate efter clomifen stimulation sammenlignet med standard IVF. Gruppen med uforklaret infertilitet havde totalt set dårligere fertiliseringsrate sammenlignet med de to øvrige grupper, men alene i CC-IVF gruppen. At en nedsat fertiliseringsrate kunne være en skjult årsag til infertiliteten i denne gruppe af patienter er tidligere påvist af andre (Mahadevan M.M., Trounson A.O., Leeton J.F., 1983, Ramsewak et al., 1990). Målt med klinisk graviditetsrate pr. cyklus og pr. transferering var resultaterne i de tre diagnosegrupper af samme størrelsesorden, omend der var en tilsyneladende lavere graviditetsrate i gruppen med tubafaktor, som blev stimuleret med clomifen, mens den dårligere fertiliseringsrate i gruppen med uforklaret infertilitet ikke fik påviselige konsekvenser i relation til graviditetsrate pr. påbegyndt cyklus. Det forhold, at næsten to tredjedele af påbegyndte cykli blandt clomifenbehandlede patienter med uforklaret infertilitet blev afbrudt, kunne dog begrunde en tilbageholdenhed med hensyn til at behandle denne gruppe med lavstimulations IVF.

Sammenfattende kan det konkluderes, at de to behandlingsprotokoller havde sammenlignelig effektivitet målt ved en gennemsnitlig og kumulativ klinisk graviditetsrate pr. gennemført behandling, men at der var en overordentlig høj tvillingegraviditetsrate i S-IVF gruppen. Denne høje hyppighed af tvillingegraviditeter er en uønsket effekt af S-IVF protokollen på grund af den øgede komplikationsrate i tvillingegraviditeter, herunder risiko for for tidlig fødsel og den hertil associerede øgede perinatale morbiditet og mortalitet

samt risiko for handicaps. Hertil kommer den øgede belastning af neonatalafdelingerne. Målt ved den akkumulerede kliniske graviditetsrate pr. påbegyndt cyklus (inklusive forventet udbytte af nedfrosne embryoner) er effektiviteten af CC protokollen kun 67% af S-IVF protokollens.

Patientens – og behandlerens – valg er derfor et valg mellem en relativt kostbar, men effektiv behandling med en høj tvillingerate overfor en simpel og billigere stimulation med noget lavere effektivitet målt pr. påbegyndt behandling, men som dog giver de kvinder, som når frem til embryotransferering den samme gennemsnitlige og akkumulerede graviditetsrate som S-IVF protokollen, men med en acceptabel tvillingerisiko.

Det er i denne sammenhæng betydningsfuldt at understrege, at målsætningen med fertilitetsbehandling bør være at sikre patienterne en normal graviditet og fødsel af ét barn ad gangen.

4

Spørgeskemaundersøgelsen

Materiale

I alt 167 par meldte sig til at deltage i den oprindelige randomiserede undersøgelse mellem IVF i *ustimuleret cyklus og efter clomifen stimulation*. Alle disse patienter indgik i spørgeskemaundersøgelsen som en "*lavstimulationsgruppe*" (LS), idet man vurderede, at de to grupper havde fælles træk i den oplevelse, de havde haft under behandlingen, dvs. ingen eller mild hormonstimulation, kort behandlingsforløb, få bivirkninger, få æg ved ægudtagning, forholdsvis stor risiko for afbrudte behandlinger uden ægoplægning og en lavere graviditetschance end normalt.

Gruppen påbegyndte i alt 452 cykli, hvoraf 201 = 44% førte til transferering. Klinisk graviditet indtrådte i 61 ud af de 452 cykli (13%).

Kontrolgruppen (S-IVF) bestod af 116 par, der modtog klinikkens standard IVF-behandling i perioden fra 1996 til medio 1998. Denne gruppe påbegyndte i alt 190 cykli, hvoraf 164 = 86% førte til transferering. Klinisk graviditet indtrådte i 46 ud af de 190 cykli (24%).

Begge grupper opfyldte kriterierne 1. Alder <35 år, 2. Alle påbegyndte deres første IVF behandling i forbindelse med projektet, 3. Infertilitets årsag tubar faktor, ekstrem dårlig sædkvalitet med indikation for ICSI eller uforklaret infertilitet, 4. Regelmæssige menstruationer, 5. Tilstedeværelse af to ovarier.

Metoder

For at afdække forskelle i patienters opfattelse af acceptabiliteten ved de to behandlinger konstrueredes et spørgeskema ved en proces omfattende flere trin. Litteraturen blev gennemgået for at få identi-

ficeret områder og emner, der vides at have en særlig betydning for patienttilfredshed og belastning gennem en IVF-behandling. Et foreløbigt spørgeskema med 23 spørgsmål blev konstrueret af tre personalemedlemmer i klinikken (læge, laborant og sygeplejerske). I en pilotundersøgelse blev 10 par interviewede efter at have udfyldt skemaet. Her bekræftedes det, at de valgte emner var væsentlige for patienterne, og at spørgeskemaet var forståeligt og entydigt. Afslutningsvis foretoges der mindre rettelser i skemaet.

Acceptabiliteten blev vurderet dels ved tilfredshed og dels ved belastning. Patienttilfredshed er her defineret efter Pascoe som "recipientens reaktion på konteksten, processen og resultatet af dennes erfaring med den ydede service" (Pascoe, 1983). I det følgende er belastning opfattet som et produkt af den oplevede mening med en begivenhed og patientens vurdering af egne ressourcer til at håndtere den (Cohen et al., 1995).

Spørgsmålene grupperede sig omkring den sidste behandlingscyklus (11 spørgsmål) og tilfredshed med den givne information (8 spørgsmål) og foretrukken behandling (3 spørgsmål). Afslutningsvis var der plads til kommentarer vedrørende behandlingen. Svarene blev scoret i en 5-points skala. Tilfredshed vedrørende information blev kategoriseret i "yderst tilfredsstillende", "tilfredsstillende", "hverken/eller", "utilfredsstillende" og "yderst utilfredsstillende". Respondenterne blev endvidere bedt om at karakterisere den givne information som "urealistisk positiv", "passende" eller "for negativ". Belastning, smerter og bivirkninger blev karakteriseret som "uacceptabelt kraftig", "kraftig", "acceptabel", "svag" eller "ingen smerte/bivirkning/belastning". Vigtigheden af spørgsmålene blev målt i en tre-points skala ("meget vigtig", "vigtig", "ikke vigtig"). I spørgeskemaet var der en kortfattet beskrivelse af de to behandlingstyper (Tabel 14).

Spørgeskemaet blev sendt ud med en frankeret svarkuvert og et brev, hvor formålet med undersøgelsen blev beskrevet. Respondenterne blev garanteret anonymitet og det blev understreget, at besvarelsenerne ville blive behandlet anonymt. Der blev ikke sendt rykkerbreve ved manglende besvarelser.

Alle LS-IVF og S-IVF patienter fik samme information og identiske spørgeskemaer tilsendt.

TABEL 14**Præsentation af de to behandlingsformer i spørgeskemaundersøgelsen**

LS-IVF	S-IVF
Mild hormon stimulation (tabletter)	Kraftigere hormonstimulation (daglige indsprøjtninger)
Kort behandlingsforløb (2 uger)	Længere behandlingsforløb (4 uger)
Få bivirkninger	Flere bivirkninger
Få æg ved ægudtagning	Mange æg ved ægudtagning
Større risiko for afbrudte behandlinger, der ikke fører til ægoplægning (40%)	Mindre risiko for afbrudte behandlinger (20%)
Graviditetschance pr. påbegyndt behandling 18%	Graviditetschance pr. påbegyndt behandling 30%
Graviditetschance pr. ægoplægning ca. 40%	Graviditetschance pr. ægoplægning ca. 40%

Resultater**Information, baggrundsdata**

Besvarelsesandelen var signifikant højere i LS-IVF gruppen (141/167 = 84%) end i S-IVF gruppen (66/116=57%) ($\chi^2=26,42$, $p<0,001$). Af de 141 respondenter i LS-IVF gruppen havde 75 fået clomifen og 62 havde modtaget IVF i ustimuleret cyklus. Fire besvarede ikke spørgsmålet om behandling.

For at kunne bedømme, om de to grupper af patienter var sammenlignelige med hensyn til almindelig tilfredshed med klinikken, blev de stillet en række spørgsmål om generelle brugertilfredsheds-spørgsmål. Svarene viste en sammenlignelig og høj tilfredshed med den skriftlige information (“yderst tilfredsstillende” og “tilfredsstillende”) (LS-IVF 97,2% vs. S-IVF 98,5%).

Den mundtlige information fra de forskellige faggrupper for sig viste ligeledes en høj og næsten identisk tilfredshed hos de to patientgrupper. For de enkelte personalekategorier var for henholdsvis LS-IVF- og S-IVF gruppen andelen af tilfredse eller yderst tilfredse som følger: lægeinformation 90% vs. 89%, sygeplejerskeinformation: 99% i begge patientgrupper, laborantinformation 96% vs. 94%. I begge patientgrupper vurderedes den givne information som realistisk, med hensyn til forventninger til behandlingsresultatet. På baggrund af disse resultater må det vurderes, at de to behandlingsgrupper var sammenlignelige hvad angår generel tilfredshed med klinikken.

Respondenternes gennemsnitlige antal af påbegyndte cykli var i LS-IVF gruppen 1,86 (2,62 i den totale projektgruppe) og S-IVF gruppen 1,69 (1,64 i den totale projektgruppe). Der var således en tendens til, at respondenterne i LS-IVF-gruppen havde påbegyndt færre cykli end i den totale gruppe. I seneste cyklus fik 52% (72/139) af respondenter i LS-IVF gruppen foretaget embryotransferering (44% (201/452) i totalpopulationen) mod 91% (59/65) af respondenter i S-IVF gruppen (86% (164/190) i totalpopulationen). Respondenterne betragtedes derfor som repræsentative for hele gruppen med hensyn til antallet af gennemførte cykli.

I begge grupper var der et højere antal positive graviditetstest i seneste cyklus 25% (31/123) (14% (61/452) i totalpopulationen af LS-IVF patienter, $\chi^2 = 9,86$, $p < 0,01$) henholdsvis 60% (39/65) (31% (59/190) i totalpopulationen af S-IVF patienter, $\chi^2 = 17,15$, $p < 0,001$).

Behandlingsrelaterede spørgsmål

Hormonbivirkninger

Hormonbivirkninger var uacceptabelt kraftige eller kraftige hos 4 af de 75 respondenter (5%) i LS-IVF gruppen, der fik clomifen, mens 20 angav, at de ikke havde bivirkninger overhovedet. Heroverfor angav 38 af 63 af patienterne i S-IVF gruppen (60%), at de havde haft kraftige eller uacceptabelt kraftige bivirkninger (Tabel 15). Adspurgte om, hvilken betydning hormonbivirkninger havde for det samlede syn på behandlingen, svarede lige mange patienter i de to patientgrupper, at de var vigtige eller meget vigtige. Betydningen af hormonbivirkningerne for patienternes samlede syn på behandlingen blev i LS-IVF gruppen angivet som vigtige eller meget vigtige af 58% (59/101) sammenlignet med 61% (39/64) i S-IVF gruppen.

Blandt LS-IVF patienterne, som havde fået clomifen angav 98% den totale belastning ved hormonbehandlingen som acceptabel, svag eller ikke eksisterende, medens det tilsvarende svar blev givet af 77% af S-IVF-patienterne. Der var således signifikant flere i S-IVF gruppen end blandt LS-IVF patienter, som fandt den samlede belastning, der var forbundet med hormonbehandlingen, uacceptabel eller stærk (Tabel 15).

I LS-IVF gruppen var der ingen ændringer i holdninger m.h.t. sværheden af hormonbivirkninger med et øget antal påbegyndte cykli. Et stort flertal af patienter fandt stadig bivirkningerne accep-

table selv efter 2 eller 3 behandlinger. I S-IVF gruppen var der imidlertid tendens til, at bivirkningerne hyppigere opfattedes som stærke, hvis patienterne havde modtaget mere end én cyklus. (Stærke bivirkninger blev angivet af 48% (15/31), der havde fået én behandlingscyklus, men af 73% (22/30), som havde fået >1 cyklus ($\chi^2 = 3,98$ $p=0,05$).

TABEL 15

Erfarings med og holdning til bivirkninger ved hormonbehandling

		LS-IVF	S-IVF
Hvordan var bivirkningerne af hormonbehandlingen?	Uacceptable/kraftige	4/75 (5%) ¹	38/63 (60%)
	Acceptable/svage/ingen	71/75 (95%)	25/63 (40%)
Hormonbivirkningernes vigtighed for det samlede syn på behandlingen?	Vigtige/meget vigtige	59/101 (58%) ²	39/64 (61%)
	Ligegyldige	42/101 (42%)	25/64 (39%)
Hvordan var belastningen af hormonbehandlingen?	Uacceptabel/stærk	2/91 (2%) ³	15/65 (23%)
	Acceptabel/svag/ingen	89/91 (98%)	50/65 (77%)

¹ $\chi^2=48,89$ ($p<0,001$), ² $\chi^2=0,10$, NS, ³ $\chi^2=17,02$ ($p<0,001$).

Smerter

Der var ikke forskel på smerteoplevelsen ved sidste ægudtagning i de to patientgrupper (Tabel 16). Cirka 6% af alle respondenter havde uacceptable smerter.

Der var dog forskellige vurderinger af *betydningen* af smerter for helhedsvurderingen af behandlingen. Signifikant flere patienter i S-IVF gruppen betragtede således smerter ved ægudtagningen som en vigtig parameter (Tabel 16).

Den samlede belastning i forbindelse med ægudtagningen var den samme i de to grupper. Et flertal fandt belastningen acceptabel, svag eller ikke mærkbar (71% vs. 69%). Der var ingen signifikant forskel i vurderingen af belastning ved ægudtagning mellem dem, der i LS-IVF gruppen modtog henholdsvis ustimuleret og clomifen IVF (data ikke vist).

Opfattelsen af smerter var uafhængig af antallet af behandlingscykli i begge grupper.

Den rapporterede smerte var uafhængig af antallet af høstede æg ved ægudtagningen.

TABEL 16**Erfaringer med og holdninger til smerter ved ægudtagningen:
LS vs. S-IVF**

		LS-IVF	S-IVF
Hvordan var smerten ved sidste ægudtagning?	Uacceptabel/stærk	45/130 (35%) ¹	27/64 (42%)
	Acceptabel/svag/ingen	85/130 (65%)	37/64 (58%)
Smerternes vigtighed for det samlede syn på behandlingen?	Vigtige/meget vigtige	51/127 (40%) ²	37/65 (57%)
	Ligegyldige	76/127 (60%)	28/65 (43%)
Hvordan var belastningen ved ægudtagningen?	Uacceptabel/stærk	38/131 (29%) ³	20/64 (31%)
	Acceptabel/svag/ingen	93/131 (71%)	44/64 (69%)

¹ $\chi^2 = 1,05$, NS, ² $\chi^2 = 4,87$ ($p < 0,03$). ³ $\chi^2 = 0,10$, NS.

Holdninger til afbrudte behandlinger og repetitive behandlinger

Belastningen forårsaget af afbrydelse af en cyklus betragtedes som acceptabel, svag eller ikke eksisterende hos 36/75 = 48% i LS-IVF gruppen sammenlignet med 8/31 = 26% blandt S-IVF patienter (Tabel 17). Der var ingen signifikant forskel i vurderingen af belastning ved cyklusafløsning mellem dem, der i LS-IVF gruppen modtog henholdsvis ustimuleret og clomifen IVF (data ikke vist). Cyklusafløsninger var således signifikant mere belastende i S-IVF gruppen end i LS-IVF gruppen.

TABEL 17**Patienternes følelse af belastning ved cyklusafløsning**

		LS-IVF	S-IVF
Belastning ved cyklus afløsning	Uacceptabel/stærk ¹	39/75 (52%)	23/31 (74%)
	Acceptabel/svag/ingen	36/75 (48%)	8/31 (26%)

1) LS-IVF vs. S-IVF $\chi^2 = 4,45$ ($p < 0,003$).

Hvordan patienterne principielt ville sammensætte et behandlingsforløb

I skemaform præsenteredes en oversigt over LS-IVF og S-IVF behandlinger (se tabel 14 i metodeafsnittet). Patienterne blev herefter bedt om at angive hvilken behandlingsform (LS-IVF eller S-IVF) eller hvilken kombination af de to behandlinger, de ville foretrække. Der var en markant højere andel af patienter, der havde prøvet LS-IVF, der foreslog LS-IVF som den eneste behandlingsform (37%) sammenlignet med S-IVF-gruppen (5%). En lige stor andel i begge grupper foreslog en kombination (Tabel 18). I alt ville 93% af patienter, der havde prøvet LS-IVF, foreslå enten LS-IVF eller en kombination af LS-IVF og S-IVF.

TABEL 18**Foretrukne behandlingstype i de to grupper**

Hvilken behandling foretrækkes	LS-IVF patienter	S-IVF patienter
LS-IVF behandling ¹	50 (37%)	3 (5%)
S-IVF behandling	10 (7%)	30 (48%)
En kombination af de to	75 (56%)	30 (48%)
Totalt antal svar	135	63

¹ LS-IVF vs. S-IVF $\chi^2 = 22,83$ ($p < 0.0001$).

Når patienter i de to grupper blev spurgt om, hvor mange af *enten* LS-IVF *eller* S-IVF-behandlinger, de ville gennemgå før de sagde stop, var der en signifikant tendens til at LS-IVF patienter ville vælge et højt antal LS-IVF cykli (≥ 6), hvorimod S-IVF patienter foretrak et mindre antal S-IVF cykli. Begge grupper havde dog et begrænset antal S-IVF som det foretrukne behandlingstilbud (Tabel 19).

TABEL 19**Patienternes valg af antal behandlingscykli, hvis de kun kunne få den ene eller den anden behandling**

Foretrukne antal af enten LS-IVF eller S-IVF før behandlingsstop		LS-IVF patienter	S-IVF patienter
LS-IVF	≤ 3	22/93 (24%)	12/21 (57%)
	≥ 6	61/93 (66%) ¹	5/21 (24%)
S-IVF	≤ 3	37/49 (76%)	23/39 (59%)
	≥ 6	08/49 (16%)	11/39 (28%)

¹ LS-IVF vs. S-IVF patienter $\chi^2 = 12,27$, $p < 0,0001$.

Præsenteret for spørgsmålet om, hvor mange behandlinger de ville foretrække af hver type i en *kombination* af LS-IVF og S-IVF, fandtes samme tendens (Tabel 20). Patienter, der havde fået LS-IVF, var således tilbøjelige til at foretrække en kombination indeholdende mange (≥ 6) LS-IVF cykli.

TABEL 20**Valg af antal behandlinger af LS-IVF, respektive S-IVF ved mulighed for kombination af de to behandlingstyper**

Valgte antal behandlinger i en kombination af LS-IVF og S-IVF		LS-IVF patienter	S-IVF patienter
LS-IVF	≤ 3	38/92 (41%)	24/32 (75%)
	≥ 6	41/92 (45%) ¹	4/32 (13%)
S-IVF	≤ 3	55/65 (85%) ²	28/40 (70%)
	≥ 6	4/65 (6%)	6/40 (15%)

¹ LS-IVF vs. S-IVF patienter, ¹ $\chi^2 = 10,56$, $p = 0,002$, ² $\chi^2 = 3,19$ (NS).

Blandt LS-IVF patienter foretrak 77% (33/43) enten S-IVF eller en kombination, hvis den sidste ægudtagning havde været smertefuld sammenlignet med 54% (45/83), hvis den sidste ægudtagning havde været acceptabel ($\chi^2=5,75$, $p<0,02$). Valgene i S-IVF gruppen var ikke associerede med sværhedsgraden af smerte ved sidste ægudtagning, selv om netop denne gruppe havde pointeret smerte ved ægudtagningen som en væsentlig parameter for helhedsvurderingen af behandlingen.

LS-IVF eller en kombination blev foretrukket af 83% (76/92) af patienter, der betragtede hormonbivirkninger som vigtige sammenlignet med 68% (45/66), som ikke havde dette syn på hormoner ($\chi^2 = 4,46$, $p=0,035$).

Diskussion

Primære områder for patienttilfredshed i løbet af en IVF behandling er generel tilfredshed med klinikken, information om behandlingstype, bivirkninger, varighed af behandlingsforløbet og resultat af behandlingen (Sabourin et al., 1991). Hensigten med spørgeskemaet var derfor at afdække patienters holdninger til bivirkninger, smerter, afbrudte IVF cykli og desuden at få viden om, hvilken type af behandling og hvor mange behandlingscykli patienter i de to grupper ville anbefale.

Der var stor generel tilfredshed med den information, der blev givet. Information vides fra andre studier at være et hovedområde for patienters tilfredshed med infertilitetsbehandling (Souter et al., 1998, Halman et al., 1993).

Bivirkninger af hormonbehandlingen havde forholdsvis stor betydning for et stort flertal af alle respondenter uanset behandlingsform og er derfor et fokusområde for patienters tilfredshed. I S-IVF gruppen havde et flertal kraftige bivirkninger. Med et stigende antal behandlinger blev byrden af bivirkninger sværere at bære. En sådan tendens kunne ikke genfindes blandt de kvinder i LS-IVF gruppen, som fik hormonstimulation med clomifen, hvor kun et fåtal af patienter havde bivirkninger.

Det skal dog bemærkes, at der i spørgeskemaet var en skematisk beskrivelse af de to behandlingstyper (jvf. Tabel 14) således, at kvinderne kunne tage stilling til sammensætningen af et fremtidigt behandlingstilbud, uanset om de havde erfaring med LS-IVF eller S-IVF.

Patienterne kendte kun den ene behandlingstype, og spørgsmålene vedrørende valg af behandling er derfor delvist hypotetisk. Dette svækker naturligvis i nogen grad fortolkningen af de givne svar. Den høje svarprocent (96%) blandt respondenterne på spørgsmålet om valg af fremtidig behandling kan dog tages som udtryk for engagement og vurderes normalt at styrke validiteten. Spørgeskemaets beskrivelse kunne tænkes at have påvirket kvinderne i deres svarafgivelse vedrørende bivirkninger. Den store forskel i hyppigheden af kraftige bivirkninger er imidlertid så slående, at dette forhold næppe kan forklare hele forskellen.

Belastningen i en IVF cyklus angives at være højest ved ægudtagning, ægoplægning og i perioden frem til og på dagen for graviditetstesten (Conolly et al., 1993, Boivin et al., 1998).

I nærværende undersøgelse var den rapporterede smerte nærmest ens for de to grupper til trods for den manglende intravenøse smertelindring ved ægudtagning til LS-IVF gruppen. Dette kan næppe forklares ved, at LS-IVF patienter havde færre æg ved ægudtagningen, idet smerte og antallet af æg var uafhængige variable. En mulig forklaring kan være, at hele ægudtagningsproceduren i LS-protokollen var mindre omstændelig og i gennemsnit varede halvt så lang tid som ved S-IVF patienter. Hos et flertal af S-IVF patienter blev smerte ved ægudtagningen betragtet som væsentlig for den samlede vurdering af behandlingen. LS-IVF patienter betragtede generelt smerter som mindre betydningsfulde for deres samlede vurdering af behandlingen, men havde ikke desto mindre en klar tendens til at ville fravælge LS-IVF som behandlingsform, hvis den sidste ægudtagning havde været smertefuld. Dette kan muligvis forklares ved, at disse patienter naturligvis var klar over, at de deltog i en eksperimentel behandling og ved modgang ønskede trygheden ved en kendt behandling. En anden mulig forklaring er, at hos patienter, hvor ægudtagning var smertefuld, var der et behov for at få maksimalt udbytte ved denne del af processen.

Der var ikke tegn til, at opfattelsen af smerte ved ægudtagningen ændrede sig ved et stigende antal behandlinger. Var smerten ved ægudtagningen acceptabel, kan denne del af behandlingen således gentages flere gange uden at øge byrden ved mislykkede behandlinger hos LS-patienter. I modsætning hertil fandt Slade et al. (1997), at belastningen i løbet af en behandlingsrække, hvor der ikke opnås graviditet, ændrer sig således, at den er værst ved 1. cyklus og mindst

ved 2. for så atter at øges ved 3. cyklus. Dog har andre studier vist, at jo længere behandlingsforløb, desto mindre stressreaktion. En mulig forklaring på dette fænomen kunne være, at der sker en psykologisk tilvænning til det at gå i behandling (Collins et al., 1992, Lindheim et al., 1995).

Vort spørgeskema blev konstrueret for at få afdækket, hvorvidt en mindre effektiv, men mere hyppigt gentaget behandling med en mild stimulation betragtes som mere eller mindre belastende end en mere effektiv behandling med stærkere stimulation og bivirkninger. En signifikant større andel af S-IVF patienterne fandt cyklusaflysninger mere belastende end i LS-IVF gruppen. I sidstnævnte gruppe var der en tydelig tendens til at ville acceptere flere behandlinger end i S-IVF gruppen, når antallet af ønskede behandlinger blev sammenlignet. Dette kan afspejle, at repetitive behandlinger er acceptable i en lavstimulations protokol.

Respondenterne i LS-IVF gruppen havde imidlertid gennemsnitligt gennemgået færre cykli men fået foretaget flere ET end baggrundsgruppen, mens respondenterne i S-IVF gruppen gennemsnitligt havde gennemgået flere cykli, og fået foretaget flere ET end baggrundsgruppen. Respondenterne i LS-gruppen opnåede således bedre resultater med gennemsnitligt færre aflyste cykli end dem, der ikke har svaret, og de har derfor næppe oplevet aflyste cykli som så belastende. Dette differentierede bortfald kunne muligvis bidrage til at forklare forskellen i belastningsoplevelsen.

Det er ikke uvæsentligt, at flere studier har vist, at en mislykket behandling medfører en sorgreaktion, som kan sammenlignes med sorgen efter tab af graviditet og at ca. 25% oplever efterfølgende mild til moderat depression (Greenfield et al., 1988, Newton et al., 1990). Det er derfor et overraskende og betydningsfuldt fund, at kvinder, der har erfaring med lavstimulations IVF med de fordele og ulemper, der er ved denne type af IVF trods de mange afbrudte behandlinger i så høj grad foretrækker denne type af behandling. Dette tyder stærkt på en prioritering af kort behandlingsforløb og få bivirkninger frem for effektivitet.

Sammenfatningsvis kan konkluderes, at en LS-IVF protokol dækker et behov hos den gruppe af patienter, der prioriterer undgåelse af hormonbivirkninger højt og som kan acceptere muligheden for afbrudte cykli og en lavere effektivitet. I den moderne fertilitetsbehandling må det forventes, at patienterne fremover i højere grad øn-

sker medindflydelse på, hvilke behandlingsaspekter, der i det enkelte tilfælde skal prioriteres. Denne medindflydelse forudsætter et højt niveau af og interesse for patientinformation.

5

Sundhedsøkonomisk analyse

En sundhedsøkonomisk analyse er en komparativ analyse af omkostninger og gevinster ved forskellige medicinske teknologier (Drummond et al., 1997). For denne MTV-analyse betyder det en sammenligning af den nuværende rutinemæssige hormonstimulationsprotokol (S-IVF) med den alternative lavstimulations-IVF efter clomifenstimulation (CC-IVF). Formålet med en sundhedsøkonomisk analyse er at opgøre og vurdere, om de gevinster, anvendelsen af en medicinsk teknologi medfører, står i rimeligt forhold til det ressourceforbrug teknologien indebærer, eksempelvis antallet af fødsler ved brug af S-IVF. Dette vurderes i forhold til den/de alternative teknologier, som indgår i den sundhedsøkonomiske analyse (her i forhold til CC-IVF). Dette vil i sidste ende tilvejebringe information for beslutningstageren om, hvad der er den optimale *investering* af sundhedsressourcerne vurderet under hensyntagen til omkostningseffektiviteten.

Materiale

Den sundhedsøkonomiske analyse blev baseret på den prospektive CC-IVF behandlingsserie og den historiske S-IVF kohorte, som beskrevet under teknologi-afsnittet. Med henblik på den sundhedsøkonomiske analyse gennemførtes tidsstudier til måling af personalets arbejdsintensitet i de forskellige faser ved de to typer af IVF behandling (1. hormondag (kun S-IVF)), 10. hormondag, ægudtagning, embryo transfer, og ultralydsskanninger). I disse tidsstudier af de forskellige faser indgik mellem 9 og 22 patienter, som var til IVF behandling på Fertilitetsklinikken, Skejby Sygehus i perioden august-september 1998.

Beregningerne af udgifterne til FSH er baseret på prisen på Rec-FSH (Puregon®), som er førstevalgspræparat til standard IVF protokollen idag.

Metoder

For nærværende MTV var den sundhedsøkonomiske analyse designet som en cost-effectiveness analyse, hvor S-IVF protokollen sammenlignedes med CC-IVF protokollen. Cost-effectiveness analysen adskiller sig fra andre typer af sundhedsøkonomiske analyser (cost-benefit analysen og cost-utility analysen) ved, at gevinsterne opgøres i naturlige enheder, eks. antal fødsler. Bredden af analysen begrænsedes i en grundmodel til et hospitalsperspektiv, hvor der kun inkluderedes ressourceforbrug på hospitalet relateret direkte til IVF aktiviteten og afledt af IVF. I følsomhedsanalysen blev cost-effectiveness analysen dog også udført med et bredere samfundsmæssigt perspektiv, idet den tabte produktion i samfundet, som følge af at det barnløse pars fravær fra arbejde, blev opgjort og inkluderet.

For hver IVF protokol blev det relevante ressourceforbrug på Skejby Sygehus' Fertilitetsklinik identificeret og de direkte hospitalsomkostninger blev estimeret. De direkte hospitalsomkostninger ved IVF inkluderer omkostninger til løn, materialer og kapitalapparat (afskrivning af bygninger og udstyr) samt overhead omkostninger. Overhead omkostninger er de omkostninger, der kommer af brugen af ressourcer fra andre afdelinger på hospitalet, som ikke direkte kan henføres til produktionen af den specifikke behandling (CCO-HTA, 1996). Det kan eksempelvis være brugen af ydelser fra en afdeling som vedligeholdelsesafdelingen på hospitalet. Men ud over de direkte omkostninger forbundet med IVF behandling, genereres der også et ekstra ressourceforbrug, og dermed omkostninger, uden for fertilitetsklinikken men dog stadig i hospitalsregi, som i forskellig grad skal lægges til omkostningerne ved en IVF cyklus eller omkostningerne ved en succesfuld IVF graviditet. Disse ekstra omkostninger ved IVF kan overordnet set opdeles i fire hovedgrupper: *omkostninger i form af komplikationer og indlæggelse som følge af overstimulation, hospitalsomkostninger i forbindelse med svangerskabet (antenatal care), omkostninger i forbindelse med fødslen samt hospitalsomkostninger til intensiv neonatal behandling og pleje.* Overstimulation er især et problem ved S-IVF protokollen, og kan nødvendiggøre ekstra skanninger, hormonanalyser, laboratorieprøver og i nogle tilfælde indlæggelse af patienten. Men på grund af manglende data blev dette dog ikke søgt opgjort i analysen, og da sværere overstimulation kun rammer en mindre del af patienterne (Enskog et al., 1999), og endnu færre indlægges, forventes det at have begrænset betydning i relation til den sundhedsøkonomiske

analyse. Hospitalsomkostninger i forbindelse med svangerskabet inkluderedes heller ikke på grund af manglende data. Fødselsomkostningerne må forventes at øges med brug af S-IVF på grund af den højere frekvens af fødsler udført med kejsersnit, der vil være en konsekvens af et større antal tvillingefødsler ved S-IVF. Et større antal tvillingefødsler ved S-IVF sammenholdt med CC-IVF forklarer også de højere omkostninger til intensiv neonatal behandling og pleje, idet der dog også ved enkeltgraviditeter kan være et neonatalt plejebæhov. Endelig er *produktionen tabt i samfundet* som følge af IVF behandling inkluderet i analysen, dog ikke i grundmodellen. Tabt produktion er relevant, fordi det er forskelligt i de to typer af IVF protokoller, hvor megen tid det barnløse par skal bruge for at gennemgå IVF behandlingen og dermed være fraværende fra arbejde. Ved de to protokoller er der en reel forskel i tidsomfang pr. cyklus (CC-IVF kræver mindre tid end S-IVF), men omvendt vil ekstra cykli være nødvendige ved CC-IVF for at opnå samme kumulative succesrate pr. påbegyndt cyklus som ved S-IVF. Men da IVF behandling i høj grad medfører korttidsfravær fra arbejde, viser der sig måske ikke de fulde konsekvenser i form af tabt produktion i samfundet. Derfor er konsekvenserne af produktionstab analysereet både for et fuldt tab svarende til parrets fulde tidsforbrug (100%) og for et produktionstab svarende til halvdelen af denne tid (50%). Fremtidige sundhedsomkostninger er ikke medtaget i analysen, ligesom omkostninger og effekter ikke er diskonteret på grund af en IVF behandlings begrænsede tidsforløb.

Baseret på information fra den prospektive behandlingsserie og den historiske kohorte blev tre effektmål, der hver især skulle afspejle resultatet af IVF behandlingen, valgt for cost-effectiveness analysen. Et mellemliggende effektivitetsmål – *klinisk graviditet* – blev observeret ved skanning 5 uger efter transferering. I analysen blev der også anvendt to endelige effektmål – *fødsler og IVF børn født* – der ligeledes blev opgjort i den prospektive behandlingsserie og i den historiske kohorte.

Metoder til måling af omkostninger

Mikro-omkostnings- og makro-omkostningstilgange blev anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse. Med mikro-omkostning forstås en direkte opgørelse og omkostningsfastsættelse af ethvert input, der forbruges i behandlingen af en bestemt type patient, eksempelvis i form af tidsstudier, mens en aktivitets omkostninger ved den

mere aggregerede makro-omkostningstilgang fremkommer ved at tillægge en national gennemsnitsstørrelse (Luce et al., 1996).

En form for *aktivitets-baseret omkostningsfastsættelse* (ABC) anvendtes i mikro-omkostningen til fastsættelse af de totale omkostninger ved de to IVF protokoller. Første skridt i en ABC-procedure består i at identificere alle de aktiviteter (og omkostningscentre), der kræves i produktionen af en behandling (Chan, 1993). Dernæst skal en omkostningsklassifikation af de direkte omkostninger forbundet med en aktivitet foretages (Doyle et al., 1996). Som et mikro aktivitets-base mål benyttedes patient-minutter, således at arbejdsintensiteten fra læger, sygeplejersker og laboranter i de forskellige stadier af de to IVF protokoller kunne fastsættes ud fra tidsstudierne. Disse tidsobservationer blev multipliceret med vægtede lønsatser, der også tog højde for ikke-aktivitetsrelateret tidsforbrug i fertilitetsklinikken. Alt materiale, der indgik i de to IVF protokoller, blev identificeret, således at gennemsnitlige materialeomkostninger for hver protokol kunne estimeres. Det tredje stadie består i at fordele overhead omkostningerne (Doyle et al., 1996). I nærværende sundhedsøkonomiske analyse blev en *top-down* metode benyttet til at fordele overhead (fra andre afdelinger) og kapital apparat (bygninger og udstyr). Endelig fordeles der i ABC-proceduren til de fulde omkostninger for hver IVF protokol ved at addere de direkte omkostninger med overhead omkostningerne.

Omvendt blev makro-omkostningstilgange benyttet ved omkostningsfastsættelse af det afledte ressourceforbrug i hospitalsregi – følge-omkostninger – som kan være en konsekvens af et succesfuldt resultat ved en IVF behandling. Med hensyn til fødselsomkostningerne anvendtes DRG takster fra det danske DRG system (Sundhedsministeriet, 1999). Ved intensiv neonatal behandling og pleje blev gennemsnitsomkostninger for IVF børn født (enkeltfødte og tvillinger) beregnet ved at kombinere indlæggelsesdata fra et studie i Fyns Amts regi (Westergaard, 1998) og takster pr. indlæggelsesdag på neonatalafsnittet på Skejby Sygehus.

Med et samfundsmæssigt perspektiv må det overvejes at inkludere den tabte produktion i samfundet som følge af mortalitet, morbiditet og behandling heraf (Drummond et al., 1997). Det anbefales dog i de danske guidelines for økonomiske analyser af lægemidler, at *produktionstab rapporteres særskilt og at værdisætning kun sker i det omfang, det skønnes relevant* (Alban et al., 1998). Årsagen her-

til er primært den betydelige uenighed der er om metoderne til opgørelse af produktionstab (Alban et al., 1998). Jævnfør guidelines blev produktionstab forårsaget af IVF behandling derfor heller ikke inkluderet i grundmodellen for cost-effectiveness analysen, men blev alene undersøgt i følsomhedsanalysen.

Resultater

Omkostninger

Som beskrevet er fokus for den sundhedsøkonomiske analyse primært på hospitals-omkostninger relateret til IVF behandling, dvs. personale-input, materialer, kapital apparat og overhead, såvel som følge-omkostninger afledt af IVF behandlingen. I et IVF behandlingsforløb deltager følgende personalegrupper: læger (gynækologiske speciallæger), sygeplejersker, laboranter, biolog og sekretærer. For at kunne beregne omkostninger for personale-inputtet ved IVF blev lønsatser (1998 tal) for disse grupper, minus biologen, vægtet. Vægtningen skete både ud fra normeringen på fertilitetsklinikken og ud fra den specifikke del af normeringen anvendt på IVF aktiviteten (antaget 75%). Sidstnævnte vægtfaktor blev anvendt for at kunne inkorporere ikke-registrerbart tidsforbrug, som eksempelvis møder og administration, ud over det direkte IVF relaterede tidsforbrug som målt i tidsstudierne. Af tabel 21 fremgår det justerede personale-input ved IVF for de enkelte personalegrupper.

TABEL 21

Personale-input pr. IVF time (samme normeringer for S-IVF og CC-IVF) (kroner)

	Gennemsnitlige lønsatser (kroner pr. time)	Normering på Fertilitetsklinik	75% IVF aktivitet - normering brugt på IVF	Personale-input per IVF time (kroner pr. time)
Overlæger	288	2,5	1,88	541
Sygeplejersker	139	3,00	2,25	313
Laboranter	129	2,80	2,10	272
Sekretær	125	1,89	1,42	178

For at kunne måle det direkte personaleforbrug for de to IVF protokoller i de forskellige faser af en IVF behandling blev tidsstudier foretaget. Resultatet af disse tidsstudier for de enkelte faser med hensyn til læge-, sygeplejerske og laborant-input ved de to IVF protokoller er vist detaljeret i appendiks 1.

Det var ikke muligt direkte at måle tidsforbruget for henholdsvis biologens aktivitet og sekretærbistanden i forbindelse med IVF. I Fertilitetsklinikken er der ansat en biolog, som hovedsageligt (antaget 75%) beskæftiger sig med IVF behandling. På baggrund af lønsatsen blev omkostningen for biologens input derfor beregnet til 555 kr. pr. IVF cyklus. Inputtet fra sekretæren pr. IVF cyklus blev antaget at være 1½ gang af en læges tidsforbrug (468 kr. ved S-IVF og 350 kr. ved CC-IVF). Ved CC-IVF blev "1. hormondag" udeladt, da kvinden selv håndterer hormonet (tablet). Omkostningen for personaleforbruget fremkom ved at gange personale-input pr. IVF time med det gennemsnitlige tidsforbrug i hver IVF fase. Af tabel 22 ses, at de totale omkostninger til løn var højere for S-IVF sammenlignet med CC-IVF, hvilket begrundes i den ekstra tid en S-IVF proces varer, især i forbindelse med ægudtagningsfasen.

En fuld omkostningsfastsættelse blev foretaget med hensyn til materialet (eks. hormon, anden øvrig medicin, utensilier, etc.), der benyttedes i de forskellige IVF faser, jvf. tabel 22. Hovedforklaringen på forskellen i de to IVF protokollers materialeomkostninger er de forskellige hormoner, der anvendes. S-IVF patienterne fik i gennemsnit 11,5 dage FSH (Puregon® eller Humegon® (150 IE á 3,31 kr. (Puregon-pris)) ($11,5 \times 150 \times 3,31 = 5.709,75$ kr.) samt Suprafact® næsespray (787 kr.).

Ud over personaleinput og materialer indgår der også i produktionen af en IVF cyklus bidrag fra andre afdelinger på hospitalet, som dog ikke direkte kan henføres til den specifikke produktion, eksempelvis hjælp fra Teknisk afdeling på Skejby Sygehus. For at

TABEL 22

Løn og materialer ved de to IVF protokoller (kroner)

Forskellige IVF faser	S-IVF		CC-IVF	
	Personale-input (kroner)	Materialer (kroner)	Personale-input (kroner)	Materialer (kroner)
Første besøg	339	787	315	282
1. hormondag	255	5.728	-	-
10. hormondag	167	49	214	58
Ægudtagning	737	822	429	354
Embryo transfer	239	1.449	240	460
Uge 5: ultralydsskan.	169	4	169	4
Biolog og sekretær	1.023	-	905	-
I alt	2.929	8.839	2.372	1.158

kunne opgøre de fuldstændige omkostninger måtte dette bidrag derfor fordeles som overhead til fertilitetsklinikken og de IVF cykli, man producerer. På Skejby Sygehus betragtes Fertilitetsklinikken ikke som en selvstændig afdeling i regnskabssystemet, men som en del af Gynækologisk obstetrisk afdeling Y. Fordelingen af overhead fra andre afdelinger tog derfor udgangspunkt i afdeling Y's årsregnskab (Tabel 23). Det samme gjorde sig gældende for afskrivning og forrentning af kapital apparatet (bygninger og udstyr, eks. ultralydsskanner).

TABEL 23

Kapital-udgifter og overhead fordelt til IVF aktiviteten på Fertilitetsklinikken (Regnskabstal Skejby Sygehus 1997 (kroner))

	Gynækologisk- obstetrisk afdeling <i>Regnskab 1997 (kroner)</i>	Fordelt til Fertilitetsklinikken <i>(ud fra regnskabs-andel) (kroner)</i>	Pr. IVF cyklus <i>75% aktivitet (kroner)</i>
Regnskabstal 1997	186.081.772	4.939.741	
Afskrivning og forrentning :			
- Bygninger	14.944.877	396.7284	76
- Udstyr	2.352.302	62.445	75
Overhead fra andre afdelinger, støttecentre :-			
Teknisk afdeling	1.962.663	52.101	63
- Ejendommens drift	19.285.918	511.9656	14
- Driftsafdeling	17.313.860	459.615	552
- Administrationsafdeling	3.297.873	87.546	105

Med baggrund i top-down fordelingsmetoden, blev andelen af Fertilitetsklinikkens årsregnskab (4,9 mill. kr.) i forhold til afdeling Y's årsregnskab (186 mill. kr.) anvendt i udgangssituationen til fordeling af både kapitaludgifter og overhead fra andre afdelinger til Fertilitetsklinikken (tabel 23, tredje kolonne). For dernæst at kunne fordele kapitaludgifter og overhead til hver enkelt IVF cyklus, blev det *årlige antal IVF cykli* udført på Fertilitetsklinikken brugt som fordelingsnøgle med antagelsen, at IVF aktiviteter udgør 75% af de samlede aktiviteter i klinikken. Resultatet af denne top-down procedure ses i tabel 23 (fjerde kolonne). I studiet blev det ligeledes antaget, at andelen af overhead og kapital apparat er den samme for de to IVF protokoller, selv om overhead pr. cyklus forventes at være lavere i CC-IVF, da det generelt er en mindre tidskrævende procedure pr. cyklus.

Summeres de direkte omkostninger (inklusive kapitaludgifter) og det fordelte overhead (Tabel 21-23) kan de totale gennemsnitlige omkostninger pr. gennemført IVF cyklus estimeres for begge IVF protokoller, jævnfør nedenfor i tabel 24.

TABEL 24

Totale gennemsnitlige omkostninger pr. gennemført IVF cyklus (kroner)

	S-IVF(kroner)	CC-IVF(kroner)
Personale	2.929	2.272
Materialer	8.839	1.158
Afskrivning	551	551
Overhead – fordelt fra andre afdelinger	1.333	1.333
Andre omkostninger (eks. aviser)	35	35
Totale gennemsnitlige omkostninger pr. IVF cyklus	13.687	5.349

Af tabel 24 kan det ses, at de totale gennemsnitlige omkostninger ved én gennemført S-IVF cyklus i gennemsnit var 2½ gang højere sammenlignet med omkostningerne ved én gennemført CC-IVF. Det skal understreges, at estimerne i tabel 24 ikke inkluderer omkostningerne til ICSI og omkostningerne ved afbrudte og ikke-gennemførte cykli. Estimerne må derfor forventes at være et underestimat i forhold til fertilitetsklinikens reelle udgifter i forbindelse med et IVF forløb. Med anvendelse af kliniske data blev analysen derfor udbygget til også at inkorporere nogle af disse omkostninger (Tabel 27).

Som følge af overskydende embryoner afledt af S-IVF protokollen og muligheden for at nedfryse embryoner til senere oplægning, behøver kvinden ikke altid at gennemgå en IVF behandling med hormonstimulation. Jævnfør tidligere blev 40 nedfrosne embryoner transfereret. Dette involverer kun et ressourceforbrug i forbindelse med embryonedfrysning og -optøning, embryo transfer, to ultralydsskanninger, samt kapital-udgifter og overhead. På denne baggrund kunne den gennemsnitlige omkostning for en IVF cyklus baseret på et nedfrosset embryo estimeres til 5.235 kr. pr. cyklus.

De totale omkostninger pr. cyklus i tabel 24 inkludere dog kun ressourceforbrug genereret inden for fertilitetsklinikken. Men der forventedes også at blive genereret et ekstra ressourceforbrug uden for fertilitetsklinikken som følge af IVF. Den primære årsag hertil var den højere frekvens af tvillingegraviditeter og -fødsler ved IVF, spe-

cielt ved S-IVF grundet den fulde hormonstimulering. Et område hvor der forekommer et ekstra ressourceforbrug var ved fødslen, idet et højere antal kejsersnit forventedes ved IVF på grund af det større antal af tvillingefødsler. De forventede omkostninger til fødselsaktiviteteten blev inkluderet i analysen ved at benytte danske DRG-takster for henholdsvis en normal vaginal fødsel, kejsersnit, behandling af en ekstrauterin graviditet og en spontan abort, se tabel 25.

TABEL 25

Omkostninger ved fødsel (DRG takster, Sundhedsministeriet 1999) (kroner)

	DRG nummer	DRG takst (kroner)
Vaginal fødsel, uden komplikation, bidrag	373	9.555
Kejsersnit, uden komplikation, bidrag	371	29.811
Ekstrauterin graviditet	378	10.319
Abort uden dilatation og udskrabning	380	2.985

Det blev antaget, at disse DRG-takster kunne betragtes som enhedsomkostninger. Med information om frekvensen af de forskellige typer af fødsel kunne de totale forventede fødselsomkostninger så beregnes for de to IVF protokoller. Jævnfør tidligere så var omfanget af ekstrauterine graviditeter og aborter kendt fra det kliniske studie, men med hensyn til omfanget af kejsersnit blev tidligere data for kejsersnitshyppigheder i Skejby Sygehus anvendt. Henriksen et al., (1994) og Sperling et al., (1994) fandt, at hyppigheden af kejsersnit var 8,3% ved enkeltfødsler, men 28% ved tvillingefødsler. Disse frekvenser blev anvendt ved beregning af kejsersnits andel af fødselsomkostningerne. De resterende fødsler forventedes at være normale.

Et andet område, hvor der fremkommer et ekstra ressourceforbrug som følge af den højere frekvens af tvillingefødsler, opstår i form af indlæggelse af barnet på neonatal intensiv afdeling. Dette vil især være tilfældet ved S-IVF protokollen. Da ingen specifikke data fra Skejby Sygehus var tilgængelige, blev omkostningerne til intensiv neonatal behandling og pleje estimeret ud fra en opgørelse i Fyns Amt af den del af neonatal aktiviteten, der var relateret til IVF (Vejle Amt, 1998 og Westergaard, 1998). Blandt IVF børnene født i Fyns Amt i foråret 1996, blev 13 enkeltfødsler og 16 tvillinger indlagt på intensiv neonatal afdelingen på Odense Universitetshospital. Bør-

nene var indlagt i henholdsvis 8 dage (median) for enkeltfødsler til en omkostning på 43.816 kr. og 20 dage (median) for tvillinger til en omkostning på 109.540 kr., se tabel 26 nedenfor.

TABEL 26

Estimerede omkostninger ved indlæggelse på intensiv neonatal afdeling grundet IVF (kroner)

	Indlæggelsesdage (median)	Omkostninger til neonatal behandling og pleje (kroner)
Enkeltfødte IVF børn	8	43.816
Tvillinge IVF børn	20	109.540
Gennemsnitsomkostninger for hvert IVF barn født	<i>Singleton</i>	9.493
	<i>Tvilling</i>	36.513

Kilde: Westergaard (1998) and Vejle Amt (1998)

De totale omkostninger til intensiv neonatal behandling og pleje af IVF børn i Fyns Amt i foråret 1996 kunne derfor opgøres til 2.927.805 kr. I den samme periode blev 60 enkeltfødte børn og 48 tvillingebørn født ved hjælp af IVF metoden i Fyns Amt (Westergaard, 1998). Ved at justere med omfanget af neonatal behandling relateret til IVF generelt var det så muligt at beregne en gennemsnitlig neonatal omkostning pr. IVF barn. Dette skal betragtes som en ekstra omkostning ved *hvert* IVF barn, der fødes. Disse neonatal omkostninger udgjorde 9.493 kr. for hvert IVF enkeltfødt barn og 36.513 kr. for hvert tvillinge IVF barn, der fødtes, se tabel 26. I den økonomiske analyse blev disse omkostninger inkluderet i de totale omkostninger, som udtryk for det ekstra neonatal behov, der genereres i gennemsnit i hospitalsregi for hvert født IVF barn.

For at opnå et fuldstændigt estimat for de totale omkostninger forbundet med IVF, blev det ekstra ressourceforbrug genereret i hospitalet som følge af IVF aktiviteten lagt til de direkte IVF omkostninger på fertilitetsklinikken (jævnfør tabel 24). Med brug af data fra den prospektive behandlingsserie og fra den historiske kohorte kunne de totale omkostninger ved de to IVF protokoller beregnes for studiestikprøverne, som vist i tabel 27. De totale omkostninger ved standard IVF, inklusive nedfrysning af embryoner var 5.289.446 kr. sammenlignet med 1.515.604 kr. ved CC-IVF. *De gennemsnitlige omkostninger pr. IVF cyklus påbegyndt* kunne derfor opgøres til 27.839 kr. ved S-IVF, når de ekstra omkostninger uden for fertilitetsklinikken blev inkluderet (Tabel 27). De gennemsnitlige omkostninger pr. IVF cyklus påbegyndt ved CC-IVF på

8.515 kr. udgjorde dog mindre end en tredjedel af gennemsnitsomkostningerne ved S-IVF (27.839 kr.). Det skal understreges, at de totale IVF omkostninger også inkluderede IVF cykli som måtte afbrydes før gennemførelse, men som indtil da medførte et ressourceforbrug. Risikoen for aflysning var specielt til stede ved CC-IVF protokollen. Omvendt blev omkostninger til ICSI, omkostninger ved overstimulation og antenatale omkostninger ikke søgt opgjort og indgår derfor ikke i de totale IVF omkostninger. Dette betyder dog mindre for sammenligningen af de to IVF protokoller.

TABEL 27

Totale omkostninger, opgjort for hele studiepopulationen – grundmodel (kroner)

	S-IVF (N=116 patienter, 190 cykli) (kroner)	CC-IVF (N=68 patienter, 178 cykli) (kroner)
Første besøg	213.976	106.385
1. hormondag	1.137.128	-
10. hormondag	40.984	39.951
Ægudtagning	288.443	116.674
Embryo transferering	285.010	68.642
Ultralydsskanning (5. uge)	28.335	16.932
Biolog og sekretær-bistand	194.375	161.081
Afskrivning og overhead	364.730	341.694
Nedfrosne embryoner - 43 transfereringer og 86 skanninger	209.401	-
Fødselsomkostninger	708.700	334.895
Indlæggelse på neonatal afdeling	1.818.364	329.350
Totale omkostninger ved IVF	5.289.446	1.515.604
Gennemsnitsomkostning pr. IVF cyklus påbegyndt	27.839	8.515

Effekter

Det mellemliggende effektmål *klinisk graviditet efter 5 uger* blev anvendt i cost-effectiveness analysen. Jævnfør tabel 7 resulterede S-IVF i 46 kliniske graviditeter, samt 8 opnået ved hjælp af nedfrosne embryoner. Af 190 udførte cykli fremkom således 54 kliniske graviditeter ved S-IVF, hvilket var signifikant forskelligt fra de 29 kliniske graviditeter opnået ved 178 CC-IVF cykli ($\chi^2=9,2$, $p<0,01$). Ydermere anvendtes *fødsler og IVF børn født* som endelige effektmål i analysen. På baggrund af det kliniske studie blev det, som nævnt under teknologi-afsnittet, observeret, at S-IVF resulterede i

44 fødsler af i alt 65 levende IVF børn (heraf 21 par tvillinger), og 7 enkeltfødsler som følge af oplægning af optøede embryoner, dvs. i alt 72 børn. Ligeledes resulterede CC-IVF i 28 fødsler af i alt 29 børn (heraf 1 tvillingepar).

Cost-effectiveness resultatet

For at undersøge omkostningseffektiviteten blev de to IVF protokollers omkostninger og effekter kombineret, således at cost-effectiveness ratioer (CE-ratio) kunne beregnes. CE-ratioer for begge IVF protokoller med anvendelse af de tre effektmål er præsenteret nedenfor i tabel 28. Der er i beregningen af disse CE-ratioer taget højde for, at der indgår et forskelligt antal cykli i de to studie-arme som sammenlignes, idet de gennemsnitlige omkostninger pr. cyklus, beregnet i tabel 27, anvendes.

TABEL 28

Cost-effectiveness resultatet for de to IVF protokoller (kroner)

	S-IVF CE-ratio (kroner)	CC-IVF CE-ratio (kroner)	Inkremental CE-ratio (kroner)
Omkostninger pr. klinisk graviditet - eksklusiv omkostninger til fødsel og neonatal behov	51.155	29.357	76.441
Omkostninger pr. fødsel - inklusive omkostninger til fødsel og neonatal behov	103.715	54.129	164.080
Omkostninger pr. IVF barn født - inklusive omkostninger til fødsel og neonatal behov	73.465	52.262	87.764

CE-ratioen – *omkostninger pr. klinisk graviditet* – var begrænset, idet kun de direkte omkostninger ved selve IVF aktiviteten blev sammenlignet med et mellemliggende effektmål. Med en omkostning pr. klinisk graviditet på 29.357 kr. syntes CC-IVF protokollen umiddelbart at være mere omkostningseffektiv sammenlignet med 51.155 kr. ved S-IVF (Tabel 28). En medtagelse af det afledte resourceforbrug på hospitalet, som følge af IVF aktiviteten, og at man benytter fødsler som effektmål i stedet, ændrede ikke ved, at CE-ratioen stadig var lavere ved CC-IVF sammenlignet med S-IVF (Tabel 28). Omkostningerne pr. fødsel opgjordes til 103.715 kr. ved S-IVF mod kun 54.129 kr. pr. fødsel ved CC-IVF. På grund af den højere frekvens af tvillingefødsler ved S-IVF protokollen, mindskedes for-

skellen i CE-ratioer, når det endelige effektmål – *IVF barn født* – anvendtes. Men CC-IVF var samtidig en mindre effektiv protokol, idet der her blev opnået 28 fødsler i 178 cykli sammenlignet med 51 fødsler i 190 cykli med S-IVF protokollen, inklusive fødsler af nedfrosne embryoner (se tabel 7). Det vil sige 23 flere fødsler ved S-IVF i et nogenlunde tilsvarende antal cykli som ved CC-IVF. Eller sagt på en anden måde, så skulle der 6,4 cykli til i gennemsnit for at opnå én fødsel med CC-IVF sammenlignet med kun 3,7 cykli pr. fødsel opnået med S-IVF. Og når CC-IVF alternativet, samtidig med at det var billigere, også var mindre effektivt end S-IVF alternativet, var der tale om en situation med manglende dominans, jvf. CE-planet i appendiks 3 (Drummond et al., 1997).

Ingen af de to IVF-protokoller dominerede altså hinanden og man kan derfor ikke alene ud fra *gennemsnitlige* CE-ratioer (kolonne 2 og 3 i tabel 28), slutte, hvilken IVF protokol der skal anbefales. Ved manglende dominans må man med cost-effectiveness analysen i stedet for beregne de inkrementale (eller marginale) CE-ratioer, der fortæller, *hvad ekstra (mer-) omkostningen er for at opnå én ekstra (marginal) enhed af et effektmål* (i dette tilfælde én ekstra fødsel) (Alban et al., 1995; Drummond et al., 1997). Med de inkrementale CE-ratioer får man, som en hjælp til beslutningstageren ved valg af IVF protokol, derved udtrykt, hvad de ekstra 23 fødsler, der opnås i dag med S-IVF protokollen i forhold til CC-IVF protokollen (51 S-IVF fødsler minus 28 CC-IVF fødsler), koster pr. styk (mer-omkostningen i dag ved at bruge S-IVF protokollen). Som vist i tabel 28 var den inkrementale CE-ratio 164.080 kr. pr. fødsel. Dette udtrykker den ekstra omkostning (pris) som beslutningstageren må betale i dag for at opnå én ekstra fødsel med den mere effektive S-IVF protokol sammenlignet med CC-IVF protokollen. Denne ekstra omkostning pr. ekstra fødsel syntes dog ikke umiddelbart høj.

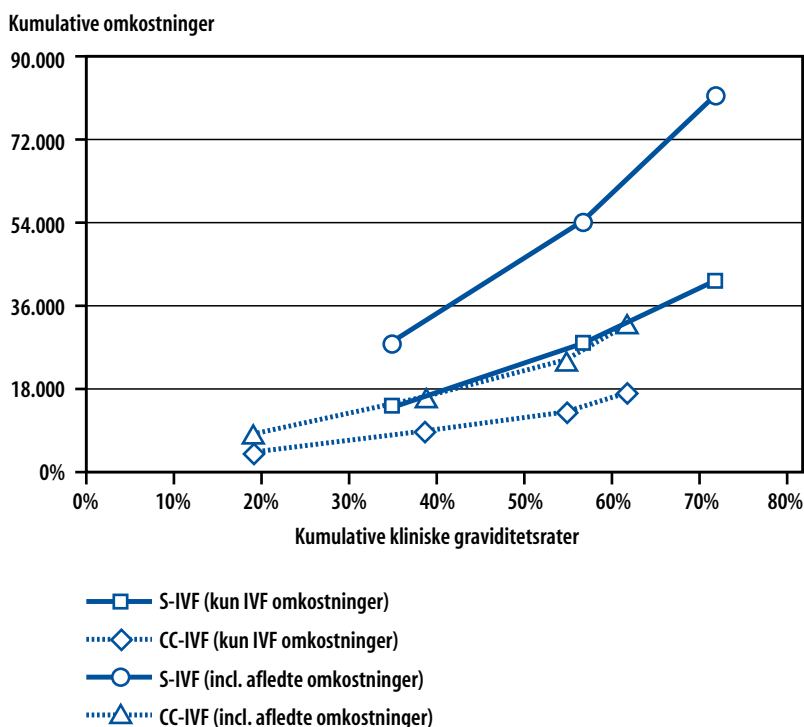
Cost-effectiveness ratioer for kumulative graviditetsrater

Cost-effectiveness ratioerne præsenteret i tabel 28 var baseret på, at der i S-IVF gruppen i gennemsnit blev påbegyndt 1,6 cykli modsvarende 2,6 cykli i CC-IVF gruppen. Men med disse gennemsnitstal afspejledes det ikke, at graviditetsraten, og dermed antallet af fødsler, falder hen over et antal behandlinger. Dette betyder, at de oprindelige CE-ratioer pr. cyklus givetvis var underestimerede. Som tidligere præsenteret i rapporten og vist i figur 1, blev kumulative kliniske graviditetsrater pr. påbegyndt cyklus derfor beregnet, idet

det dog skal bemærkes, at kliniske graviditeter som følge af nedfrosne embryoner ikke indgik. De forskellige cyklus-optimeringer ved IVF kan således betragtes som gensidigt udelukkende programmer. Nedenfor i tabel 29 og i figur 3 er vist CE-ratioer ved 1-3 påbegyndte cykli ved S-IVF og 1-4 påbegyndte cykli ved CC-IVF, som er estimeret ud fra de kumulative graviditetsrater. Da kun 4 patienter i S-IVF gruppen påbegyndte 4 S-IVF behandlinger blev CE-ratioer ikke beregnet for 4 S-IVF.

FIGUR 3

Cost-effectiveness resultatet ved kumulative kliniske graviditetsrater



I udgangssituationen inkluderede de kumulative omkostninger i tabel 29 kun de direkte gennemsnitlige omkostninger forbundet med IVF, dog justeret for omfanget af afbrudte cykli, men ikke indeholdende omkostninger til fødsel og afledt neonatal behov, jævnfør at der var tale om den kumulative kliniske graviditetsrate. Men med antagelse om, at der kan ekstrapoleres fra klinisk graviditet til fødsel blev de kumulative omkostninger og CE-ratioer også estimeret med inklusion af de afledte omkostninger (fødsel og neonatal behov). Endvidere indgik der ikke ressourceforbrug (personale og ma-

TABEL 29**Cost-effectiveness ratioer for kumulative kliniske graviditetsrater pr. påbegyndt behandling (kroner)**

S-IVF				
Antal cykli	Kumulativ klinisk graviditetsrate	Kum. omkost. (inkl. afledte omk.)	CE-ratio (inkl. afledte omk.)	Inkr. CE-ratio (inkl. afledte omk.)
1	34,9%	14.539 (27.839)	41.659 (79.768)	41.659 (79.768)
2	57,2%	27.952 (54.552)	48.866 (95.371)	60.146 (119.789)
3	71,5%	41.364 (81.265)	57.852 (113.658)	93.795 (186.804)
CC-IVF				
Antal cykli	Kumulativ klinisk graviditetsrate	Kum. omkost. (inkl. afledte omk.)	CE-ratio (inkl. afledte omk.)	Inkr. CE-ratio (inkl. afledte omk.)
1	18,6%	4.783 (8.515)	25.715 (45.778)	25.715 (45.778)
2	39,2%	8.968 (16.432)	22.878 (41.917)	20.317 (38.432)
3	54,7%	13.153 (24.349)	24.046 (44.513)	27.002 (51.077)
4	61,9%	17.339 (32.266)	28.011 (52.125)	58.129 (109.958)

Omkostninger og CE-ratioer i parenteser inkluderer det afledte ressourceforbrug (fødsel og neonatal behov).

teriale) i forbindelse med visitation, informationsmøde og første konsultation i de kumulative omkostninger efter første cyklus, da disse aktiviteter måtte anses for at være unødvendige i efterfølgende cykli.

Af figur 3 og tabel 29 ses det, at de kumulative omkostninger øgedes med antallet af cykli, der påbegyndes, og dermed med den højere effektivitet der opnås. Men da denne højere effektivitet opnås til en aftagende rate for hver ekstra cyklus påbegyndt, blev CE-ratioerne pr. klinisk graviditet eller pr. fødsel som forventet højere for begge IVF protokoller end CE-ratioerne præsenteret i tabel 28. Således kostede det 48.866 kr. i direkte omkostninger (eller 95.371 kr. inklusive de afledte omkostninger) for at en patient skulle opnå en graviditetschance på 57,2% ved S-IVF på 2 cykli, mod kun 24.046 kr. for næsten den samme graviditetschance ved 3 CC-IVF cykli (54,7%), eller 44.513 kr., hvis de afledte omkostninger inkluderedes. Den inkrementale CE-ratio i tabel 29 kan tolkes som prisen (ekstra omkostningen) for at opnå én ekstra klinisk graviditet

ved at udvide med én ekstra cyklus i hver af de to IVF protokoller. Sammenlignes de inkrementale CE-ratioer for de to cyklus-optimeringer, ses det at CC-IVF stadig fremstod som et omkostningseffektivt alternativ pr. påbegyndt behandling, idet prisen ved CC-IVF (3 cykli) var 27.002 kr. pr. ekstra graviditet opnået (51.077 kr. pr. ekstra fødsel) mod 60.146 kr. pr. ekstra graviditet (119.789 kr. pr. ekstra fødsel) ved S-IVF (2 cykli). Faktisk kan man tillade sig at udvide CC-IVF protokollen med én ekstra cyklus og i stedet tilbyde en 4. cyklus uden at CC-IVF protokollens omkostningseffektivitet pr. påbegyndt behandling berøres. Hermed opnår man, at CC-IVF protokollen dominerer S-IVF protokollen (se appendiks 3), idet CC-IVF nu er både mere effektiv (61,9% chance for graviditet ved 4 CC-IVF cykli mod 57,2% ved 2 S-IVF cykli), men til en lavere omkostning pr. ekstra graviditet vundet (58.129 kr. ved CC-IVF mod 60.146 kr. ved S-IVF). Dog skal man være opmærksom på, at der ved 4 CC-IVF cykli kun er 18 patienter, jvf. figur 1, hvorfor der eventuelt er statistisk usikkerhed omkring dette resultat.

Hvis der alene fokuseres på økonomiske kriterier, fremstod det således som en omkostningseffektiv strategi pr. påbegyndt behandling at tilbyde 3 eller 4 cykli ved CC-IVF mod 2 cykli ved S-IVF. Omvendt ville det altid være suboptimalt kun at tilbyde 1 cyklus ved CC-IVF, da den inkrementale CE-ratio var lavere ved 2 cykli (Tabel 29). Tillige synes det at kræve lidt nærmere overvejelse, hvis S-IVF protokollen skulle udvides med en tredje cyklus, idet ekstra omkostningen nu steg til 93.795 kr. (186.804 kr.) pr. ekstra klinisk graviditet, hvilket reelt betyder, at der inden for et fast budget nu opnås et mindre antal graviditeter pr. ekstra krone brugt.

Følsomhedsanalyser

I forskellig grad vil økonomiske analyser være behæftet med en vis usikkerhed omkring konkrete variables parameterstørrelser, deres sammenhænge og gjorte antagelser. Usikkerheden kan påvirke beslutningen, som kan træffes på baggrund af den økonomiske analyse, hvorfor den må håndteres systematisk og kvantificeres. Dette kan gøres ved at foretage følsomhedsanalyser, der har til formål at undersøge, hvor følsomt resultatet af den økonomiske analyse er overfor ændringer i disse parameterstørrelser og antagelser. Idet usikkerhed er til stede og antagelser gøres i den sundhedsøkonomiske analyse af IVF, er der også udført analyser for at vurdere følsomheden af nærværende cost-effectiveness analyses resultat.

De stokastiske tidsdata i appendiks 1 illustrerer, at IVF er en forholdsvis homogen procedure, hvor personalets tidsforbrug i de enkelte IVF faser varierer i begrænset omfang ved forskellige patienter (mellem 9 og 22 patienter var til rådighed ved de forskellige tidsstudier). Overordnet set kunne standard afvigelsen i relation til de samlede totale personaleomkostninger opgøres til 2.929 kr. $\pm 2 \times 421$ kr. ved S-IVF protokollen og 2.272 kr. $\pm 2 \times 167$ kr. ved CC-IVF protokollen. Den begrænsede variation kunne dog skyldes en selekteret stikprøve for tidsstudierne. Så for at underbygge konklusionen om den begrænsede variation i tidsforbruget blev der som led i følsomhedsanalysen udført en *ekstrem analyse* med fokus på tidsforbruget til illustration af spændvidden og følsomheden af resultatet. En ekstrem analyse sammenligner grundmodellens resultat med resultatet i to analyser med henholdsvis de mest optimistiske forventninger til tidsforbruget (minimum-værdier) og de mest pessimistiske forventninger til tidsforbruget (maksimum-værdier) (Briggs et al., 1999). Minimum-værdierne blev defineret som det gennemsnitlige tidsforbrug minus standard afvigelsen, mens maksimum-værdierne blev defineret som det gennemsnitlige tidsforbrug plus standard afvigelsen. Disse analyser viste, at resultatet for den inkrementale cost-effectiveness ratio varierede fra 161.701 kr. ved minimum-værdier for tidsforbrug til 166.459 kr. ved maksimum-værdier, sammenlignet med 164.080 kr. i grundmodellen. Samme lille variation viste sig ved samtidig ændring af andre parametre, som f.eks. en ændring i neonatal behov. Det konkluderedes derfor, at ændringer i tidsforbruget ved IVF-proceduren har en yderst begrænset betydning for cost-effectiveness resultatet.

Ud over at undersøge tidsforbrugets betydning for resultatet, blev følsomheden og stabiliteten af cost-effectiveness analysens resultat også undersøgt for andre centrale parametre. Dette blev gjort ved i *simple* og *multiple følsomhedsanalyser* at variere parametre for udvalgte variable enten enkeltvis eller flere samtidigt (Briggs et al., 1999). Resultaterne af følsomhedsanalyserne er vist i tabellen i appendiks 2.

At gennemgå en IVF behandling vil i mange tilfælde betyde korttidsfravær fra arbejde for det barnløse par, og dermed tabt produktion for samfundet. Relevansen af dets inklusion kommer, når analysen udvides til at have et samfundsmæssigt perspektiv (Drummond et al., 1997). Den tabte produktion forbundet med deltagelse i de to IVF protokoller vil være forskellig, idet der er forskel på den

tid det tager. Derfor blev grundmodellen udvidet med to scenarier for tabt produktion for samfundet som følge af IVF behandling for at undersøge betydningen for cost-effectiveness resultatet. Det ene scenario var, at den fulde tid som parret bruger på IVF-behandling tabes i produktion for samfundet (100%), mens det andet scenario gik på, at kun 50% af parrets tidsforbrug realiserer sig i et produktionstab for samfundet, idet der i høj grad er tale om korttidsfravær. Den fulde tid, som det barnløse par bruger på behandling, blev antaget at være 8 dage i S-IVF og 7 dage i CC-IVF, såvel som at parret gennemgår flere cykli ved CC-IVF for at opnå den samme succesrate som ved S-IVF. Ud fra køns- og alders-justerede (25-34 årige) personindkomster blev lønsatser beregnet (kvinder: 83 kr. og mænd: 110 kr.), der benyttedes som approksimation for værdien af den tabte produktion (Danmarks Statistik, 1998). Jævnfør appendiks 2, scenario A1 og A2, ses det, at inklusionen af tabt produktion i samfundet som følge af fravær fra arbejde kun havde en mindre effekt på analysens resultat, idet CE-ratioen for CC-IVF stadig var lavere end ratioen for S-IVF. Dog steg den inkrementale CE-ratio til 182.582 kr. (A1: 50% scenario) pr. fødsel opnået ved den mere effektive S-IVF eller 193.211 kr. pr. ekstra fødsel (A2: 100% scenario). Heraf ses det også, at en anvendelse af 50% eller 100% scenarier for produktionstab ikke havde den store indfyldelse på resultatet af cost-effectiveness analysen.

De anvendte lønsatser i cost-effectiveness analysen relaterer sig til de faktiske lønudbetalinger på fertilitetsklinikken. Da disse estimater kan være afhængige af den specifikke anciennitet på analyse-tidspunktet, blev lønsatserne varieret i følsomhedsanalysen ved at antage, at de var 25% højere. Resultatet af følsomhedsanalysen i appendiks 2 (scenario B) viser en begrænset stigning i CE-ratioen for henholdsvis S-IVF og CC-IVF, idet dog stigningen var størst ved S-IVF grundet det store input af personaleressourcer. Dette afspejledes også i den inkrementale CE-ratio der steg lidt (166.828 kr.). Men følsomhedsanalysen viste altså, at niveauet for de anvendte lønsatser, som det også var tilfældet med tidsforbruget, kun havde en begrænset påvirkning på cost-effectiveness resultatet, og ikke ændrede studiets konklusion.

Mængden af hormon i S-IVF protokollen i grundmodellen var baseret på et gennemsnit af studiepopulationens. En *worst-case* ville være et forbrug på 2.200 IE af FSH i stedet for de oprindelige 1.725

IE, hvilket medførte, at omkostninger til hormon-behandling blev forøget med 1.500 kr. til 7.282 kr. Dette er illustreret i appendiks 2 med scenario C. Konsekvensen heraf var dog begrænset, idet CE-ratioen for S-IVF kun steg lidt.

En væsentlig parameter til forklaring af de totale omkostninger var neonatal behovet ved IVF, og især ved S-IVF. Dette skyldtes hovedsageligt, at der i S-IVF protokollen i de fleste tilfælde blev lagt to embryoner op ved transferering, hvilket resulterede i en højere frekvens af tvillingefødsler. I en fremtidig anvendelse kunne man forestille sig, at der kun lægges ét embryo op ved S-IVF protokollen, idet der muligvis ikke er den store forskel i succesraten i relation til fødsler. Derfor blev et scenario (scenario D) analyseret, hvor omkostningerne til neonatal intensiv behandling ved S-IVF var halveret til niveauet for CC-IVF protokollen. Antagelsen medførte, at omkostningerne pr. fødsel faldt fra 103.715 kr. til 71.289 kr. ved S-IVF (appendiks 2). Som følge heraf faldt den inkrementale CE-ratio også til 99.340 kr., uden at det dog ændrede retningen af cost-effectiveness analysens resultat.

I S-IVF protokollen var 8 af de kliniske graviditeter et resultat af nedfrosne embryoner. Betragtes kun det primære outcome ud fra de resterende 46 kliniske graviditeter, så blev CE-ratioen forøget tilsvarende til 112.022 kr., idet S-IVF protokollen nu kun resulterede i 44 fødsler (scenario E i appendiks 2). Denne stigning var dog lille, da ressourceforbrug til nedfrysning og optøning af embryoner, samt senere transferering nu ikke længere indgik.

Endelig blev de enkelte parameterværdier ændret samtidigt i forskellige multiple følsomheds-analyser, jævnfør scenarierne F-P i appendiks 2. I mange tilfælde resulterede det i højere CE-ratioer i S-IVF alternativet, og derved højere ekstra omkostninger pr. ekstra fødsel opnået ved den mere effektive S-IVF protokol, eks. op til 220.607 kr. i et scenario (P) hvor parameterværdier for alle fem variable (A2, B, C, D og E) blev ændret samtidigt. Det som overordnet viste sig at have størst betydning for cost-effectiveness analysens resultat var dels hormonforbruget ved S-IVF og dels neonatal behovet i forbindelse med IVF. Følsomhedsanalyserne ændrede ikke ved den overordnede konklusion, at CC-IVF protokollen syntes omkostnings-effektiv i forhold til S-IVF protokollen. Men da CC-IVF samtidig er mindre effektiv (manglende dominans) må beslutningstageren i sidste ende afgøre, hvor stor en cost-effectiveness ratio han/hun er vil-

lig til at acceptere i valget mellem IVF protokollerne (Drummond et al., 1997).

Diskussion

Med en cost-effectiveness ratio pr. fødsel på 54.129 kr. syntes lavstimulations IVF protokollen med clomifencitrat (CC-IVF) umiddelbart at være mere omkostningseffektiv sammenlignet med en fuld hormonstimuleret IVF protokol (S-IVF), hvor ratioen var beregnet til 103.715 kr. pr. fødsel. Men da CC-IVF resulterede i 23 færre fødsler end S-IVF i et nogenlunde tilsvarende antal cykli, og dermed var mindre effektiv sammenlignet med S-IVF, vil der i valget mellem de to IVF protokoller være en afvejning mellem omkostninger og effektivitet, og ingen af de to alternativer dominerer derfor den anden. Man kan derfor ikke på baggrund af gennemsnitlige CE-ratioerne slutte, hvilken af de to IVF protokoller der skal anbefales. At gøre det ville have været forkert. I stedet blev inkrementelle cost-effectiveness ratioer, der udtrykker den ekstra omkostning som må betales for at opnå én ekstra (marginal) fødsel, beregnet. Omkostningerne pr. ekstra fødsel, som opnås i dag på fertilitetsklinikken med brug af S-IVF protokollen, kunne herefter opgøres til 164.080 kr.

Til styrkelse for den sundhedsøkonomiske analyses resultat og konklusioner kunne det dog med baggrund i de kumulative graviditetsrater vises ved modellering, at CC-IVF protokollen ved tilbud om 3 eller 4 cykli (54,7-61,9%) fremstod som en omkostningseffektiv strategi pr. påbegyndt behandling sammenlignet med 2 S-IVF cykli (57,2%). Ved 4 cykli tilbudt viste CC-IVF protokollen sig endda at være en dominerende strategi i forhold til 2 S-IVF cykli. Prisen for én ekstra fødsel opnået med CC-IVF var for hver cyklus-optimering lavere end ved S-IVF, hvilket også var tilfældet, hvis de afledte omkostninger ved IVF (fødsel og neonatal behov) blev inkluderet. Dog er antallet af patienter, som resultatet ved 4 CC-IVF cykli er baseret på, forholdsvis lavt (18).

Til trods for at resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse ikke viste sig at være specielt følsomt over for blandt andet medtagelsen af den forventede tabte produktion i samfundet som følge af IVF behandlingen, har studiet alligevel et par begrænsninger. For det første er det vigtigt at understrege, at ikke alle relevante ressourceforbrug i sundhedssektoren relateret til IVF behandling blev værdisat i res-

source-termer og inkluderet i total omkostningerne i analysen. Omkostninger ved aflyste cykli, som specielt er hyppig ved CC-IVF protokollen, blev dog værdisat og inkluderet i total omkostningerne for IVF behandling. Blandt de ikke-værdisatte sundhedssektor omkostninger er omkostninger til ICSI, omkostninger som følge af overstimulation ved IVF og omkostninger som følge af sygdom og indlæggelse i forbindelse med graviditeten (antenatalt). For nogle vedkommende (ICSI) er denne udeladelse uden betydning for analysen, idet disse omkostninger antages at være af samme størrelsesorden i begge alternativer, mens en inklusion i andre tilfælde (antenatale omkostninger og omkostninger som følge af overstimulering ved S-IVF) formentlig havde øget forskellen i CE-ratioer mellem de to protokoller. For det andet indgik omkostninger genereret uden for sundhedssektoren kun i form af den tabte produktion i samfundet, hvilket naturligvis begrænser analysens samfundsmæssige perspektiv. Men udgangspunktet for analysen var som nævnt også kun et hospitalsperspektiv. For det tredje var det ikke muligt grundet manglende data at benytte detaljeret mikro-omkostning ved neonatal indlæggelserne, til trods for at dette område dækker cirka en tredjedel af de direkte omkostninger relateret til IVF. I stedet anvendtes en makro-omkostningstilgang baseret på takster, hvilket kun kan være en bedste tilnærmelse til de reelle omkostninger.

Gennemsnitsomkostningen for en IVF cyklus blev i denne MTV estimeret til 13.687 kr. ved S-IVF og 5.349 kr. ved CC-IVF, når man udelukkende betragter de direkte omkostninger forbundet med selve IVF proceduren. Den estimerede gennemsnitsomkostning for S-IVF er lidt under DRG taksten for en IVF cyklus (18.793 kr.), hvilket til dels forklares af det ikke-værdisatte ressourceforbrug, som nævnt før. Dette forhold afspejler sig også ved sammenligning med et tidligere nordisk studie af Granberg et al. (1998), der rapporterede gennemsnitsomkostninger pr. påbegyndt IVF behandling i Danmark på 1.900 £ (1994-priser). Det er dog væsentligt at pointere, at der i Granberg et al. (1998) ikke er foretaget en egentlig omkostningsmåling, men blot vist takster for IVF oplyst af IVF klinikkerne i de enkelte lande. Omkostningsestimererne for IVF, der fremkommer af nærværende studies detaljerede omkostningsmåling, betragtes derfor som værende mere præcise. I en cost-effectiveness analyse af Van Voorhis et al. (1997) blev det også konkluderet, at clomifencitrat IVF er et mere omkostningseffektivt alternativ sammenlignet med fuld hormon-stimuleret IVF i relation til omkost-

ninger pr. fødsel. Der er dog ikke præsenteret nogen inkremental analyse i Van Voorhis et al.'s studie.

Til trods for konklusionerne vedrørende omkostningseffektiviteten af CC-IVF pr. påbegyndt behandling i forskellige cyklus-optimeringer bar den sundhedsøkonomiske analyse præg af, at ingen af de to alternativer dominerede hinanden på grund af CC-IVF's lavere effekt. Har man en situation uden dominans i en cost-effectiveness analyse, vil valget af IVF protokol i sidste ende afhænge af, hvad beslutningstagerne, både kliniske og administrative, er villige til at acceptere eller betale i forhold til nuværende mere effektive – men også dyrere – S-IVF protokol (Drummond et al., 1997). Ud over outcomenytten i form af succesfuld fødsel vil andet sandsynligvis også være relevant for et beslutningsproblem vedrørende valg af IVF protokol. Nyttens af processen (eller rettere ulempen (disutility)) som følge af komplikationer og bivirkninger ved de forskellige IVF protokoller må også forventes at påvirke det barnløse pars præferencer for IVF protokol. Der må således forventes at være størst ulempe i processen ved S-IVF på grund af den fulde hormonstimulering og de dermed medfølgende bivirkninger. Undersøgelser af betalingsvillighed (contingent valuation) og conjoint analyse er metoder, som kan inkorporere spørgsmål om betalingsvillighed og præferencer for både outcome og proces ved IVF. På IVF området er der udført enkelte af sådanne studier, idet Neumann & Johannesson (1994) udførte et betalingsviljestudie af IVF i USA, og Ryan (1999) anvendte conjoint analysen til at afdække præferencer for (organisatoriske) attributter ved forskellige IVF klinikker i Skotland. I Danmark vil der med midler fra Det Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd de næste par år blive igangsat forskning med henblik på at afdække både præferencer og betalingsvilje i den danske befolkning for forskellige IVF protokoller. Dette sker i et samarbejde mellem forskere på Fertilitetsklinikken, Skejby Sygehus og Sundhedsøkonomi, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet. Patienttilfredshedsundersøgelsen i nærværende MTV-analyse supplerer dog den sundhedsøkonomiske analyse på dette punkt med hensyn til også at afdække patienternes præferencer for processen i de to IVF protokoller.

6

Samlet diskussion og konklusion

Sammenligningen mellem de to behandlingsprotokoller viste ikke uventet, at den i dag anvendte standard IVF behandling omfattende såkaldt lang nedregulering med GnRH-agonist efterfulgt af stimulation med FSH er mere effektiv pr. *påbegyndt cyklus* end stimulation med clomifencitrat, men sammenlignelig målt pr. påbegyndt behandling, dvs. pr. *embryotransferering*. S-IVF protokollen forhindrer spontan ovulation betinget af endogen LH surge og sikrer en effektiv ovariel stimulation med efterfølgende høst af et forholdsvis stort antal oocytter. I modsætning hertil er der ved anvendelse af clomifencitrat en ikke ubetydelig risiko (45%) for, at en påbegyndt behandlingscyklus må afbrydes på grund af spontan ovulation, eller fordi de få høstede oocytter ikke fertiliseres, men det må understreges, at der også ved anvendelse af S-IVF afbrydes behandlinger (14%), hovedsagelig på grund af manglende fertilisation af de høstede oocytter.

Transferering af færre embryoner efter clomifen stimulation synes derimod ikke at medføre en lavere gennemsnitlig eller kumulativ klinisk graviditetsrate pr. *gennemført behandling*, hvilket tyder på, at patientafhængige faktorer spiller en rolle for graviditetschancen snarere end antallet af embryoner, f.eks. oocyt- og endometriekvalitet.

Ved anvendelse af CC-IVF protokollen opnås en meget stor reduktion i tvillingeraten (fra 48% til 4%) uden at effektiviteten af behandlingen proportionalt formindskes tilsvarende. Den meget høje tvillingerate ved S-IVF behandling kan på den ene side ses som værende en fordel for det infertile par, da de derved får to børn på een gang i stedet for evt. at skulle igennem et nyt behandlingsforløb for at få barn nummer to. På den anden side er tvillingegraviditeter forbundet med en øget komplikationsfrekvens, øget antal kontroller, øget frekvens af kejsersnit og risiko for for tidlig fødsel og med

deraf følgende øget forbrug af neonatal service. Ideelt bør målsætningen for barnløshedsbehandling derfor være etablering af enkeltgraviditeter, også af hensyn til den belastning tvillinger påfører familierne.

Med hensyn til de afledte omkostninger som følge af IVF behandling har den sundhedsøkonomiske analyse i nærværende MTV-undersøgelse alene inddraget den forøgede hyppighed af kejsersnit samt det øgede neonatale plejebehov, ud over de direkte omkostninger i forbindelse med IVF behandlingen. Blandt andet begrundet i det ekstra neonatale plejebehov og den dyrere hormonstimulering fandt analysen højere cost-effectiveness ratioer pr. fødsel ved S-IVF i forhold til CC-IVF (103.715 kr. mod 54.129 kr.). Ud fra økonomiske kriterier syntes CC-IVF protokollen derfor umiddelbart at foretrækkes som en mere omkostningseffektiv protokol pr. cyklus fremfor S-IVF protokollen. Men en sådan konklusion var ikke umiddelbart holdbar i sig selv, da CC-IVF samtidig med at være en billigere protokol også var et mindre effektivt alternativ sammenlignet med S-IVF. Til yderligere belysning af valget mellem de to IVF protokoller beregnedes det derfor, at ekstraomkostningen for at opnå én ekstra (marginal) fødsel i dag med den mere effektive S-IVF protokol var 164.080 kr. pr. fødsel, der ikke syntes at være en så høj pris at betale, hvilket dog i sidste ende vil være op til beslutningstagerne at afgøre.

En mere klar konklusion på den sundhedsøkonomiske analyse fremkom, når de kumulative graviditetsrater for de to IVF protokoller sammenlignedes i relation til omkostningseffektivitet pr. påbegyndt behandling. På trods af den tilsyneladende høje aflysningsrate opnåedes ved 3 CC-IVF cykli tilnærmelsesvist samme akkumulerede graviditetsrate (54,7%) som ved 2 S-IVF (57,2%), men til en omkostning pr. opnået graviditet der kun var det halve (24.046 kr. versus 48.866 kr.). I den sundhedsøkonomiske analyse kunne det yderligere vises, at man for en lidt højere omkostning kunne opnå en graviditetsrate på 61,9% ved at tilbyde en fjerde CC-IVF cyklus uden at CC-IVFs større omkostningseffektivitet i forhold til S-IVF ændres (28.011 kr. versus 48.866 kr.). Dette (dominerende) resultat med 3-4 CC-IVF cykli som værende omkostningseffektivt i forhold til 2 S-IVF cykli støttedes også i inkremental analysen, hvor prisen for én ekstra fødsel opnået med CC-IVF for hvert cyklusantal var lavere end sammenlignet med S-IVF.

Ulempen ved CC-IVF sammenlignet med S-IVF protokollen er altså først og fremmest, at patientparret må være forberedt på en øget risiko for at påbegynde behandlinger uden at nå frem til det afgørende trin, nemlig embryotransferering. Parret må således i gennemsnit forvente at skulle påbegynde 50% flere behandlinger for at opnå den samme kumulative graviditetschance ved CC-IVF behandling som ved S-IVF.

Det skal dog påpeges, at den lavere omkostning pr. cyklus for CC-IVF overvejende skyldes lavere udgift til hormonbehandlingen. Det øgede antal nødvendige cykli, som er nødvendige for at opnå samme kumulativ graviditetsrate på CC-IVF som på S-IVF, giver på den anden side øget belastning på fertilitetsklinikkens drift på grund af et øget antal skanninger, større personaleindsats m.v. Dette er der taget højde for i den sundhedsøkonomiske analyse ved beregningen af CC-IVF's omkostningseffektivitet. Men for at CC-IVF også skal kunne realiseres i praksis kræver det, at der til dækning af øgede omkostninger afledt af det øgede antal konsultationer flyttes nogle ressourcer, der i dag bruges på hormoner ved S-IVF.

På baggrund af disse ulemper ved CC-IVF protokollen skulle det forventes, at patienterne i spørgeskemaundersøgelsen gav udtryk for manglende accept af denne behandlingsmåde. Dette var imidlertid ikke tilfældet.

Bivirkninger og belastning ved hormonbehandlingen oplevedes langt mindre i lavstimulationsgruppen sammenlignet med S-IVF gruppen. For det første angav kun 5% af patienterne i lavstimulations-IVF gruppen, at bivirkningerne forbundet med hormonbehandlingen var stærke eller uacceptabelt kraftige overfor 60% i S-IVF gruppen, og en tilsvarende tendens gjorde sig gældende med hensyn til den samlede belastning ved hormonbehandlingen. Dernæst fandt næsten halvdelen af lavstimulations-IVF patienterne, at belastningen ved en cyklusaflysning var acceptabel, svag eller ingen sammenlignet med omkring en fjerdedel i S-IVF gruppen. De færre bivirkninger og muligvis det generelt mere simple behandlingsforløb synes at opveje ulempen ved afbrudte behandlingsforløb, idet 93% af patienterne i denne gruppe ville anbefale lavstimulations-IVF eller en kombination af lavstimulations-IVF og S-IVF som en fremtidig behandlingsprotokol, mens dette kun var tilfældet for 53% af S-IVF patienterne. Tilmed anbefalede to tredjedele af lavstimulations-IVF patienterne et tilbud om et

relativt højt antal lavstimulationscykli (>6), hvis der kun skulle udbydes lavstimulationsbehandling, og denne tendens gik igen hvor patienterne havde mulighed for at kombinere de to protokoller. Det er i øvrigt værd at bemærke, at patienterne i begge grupper tilsyneladende anser tre S-IVF behandlinger som et hensigtsmæssigt antal behandlinger.

Resultaterne i denne MTV-undersøgelse fremviser således, at der blandt de infertile par er en ganske stor accept af behandlingsformer med lavere samlet effektivitet end dagens standardbehandling mod til gengæld at undgå bivirkninger og få et mere simpelt behandlingsforløb. En sådan accept hos de infertile par for en IVF protokol med en lavere effektivitet underbygger derved resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, der umiddelbart på baggrund af de kumulative graviditetsrater fandt CC-IVF protokollen som værende omkostningseffektiv pr. påbegyndt behandling sammenlignet med S-IVF protokollen, når både direkte og afledte omkostninger på hospitalet ved IVF betragtes.

Denne MTV analyse taler derfor stærkt for, at clomifen IVF bør være en mulig primær behandlingsprotokol til infertile par, hvor kvinden er under 35 år og hvor infertilitetsårsagen er tubar, uforklaret eller betinget af en så stærkt nedsat sædkvalitet, at der er indikation for ICSI. Umiddelbart må det være parrenes eget valg, forelagt fordele og ulemper ved de to behandlingsprotokoller, idet dog et sådant teknologivalg også må anses for omkostningseffektivt for samfundet, når omkostninger og effektivitet vurderes i sammenhæng med kumulerede behandlinger.

Referencer

Alban, A., Gyldmark, M., Pedersen, AV., Søgaard, J. Sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler. En gennemgang af metoder og problemstillinger ved implementering i beslutningsprocesser. Sundhedsstyrelsens Lægemiddelfdeling, København, juni 1995.

Alban, A., Keiding, H., Søgaard, J. Rapport om Retningslinier for Samfundsøkonomisk analyse af lægemidler. Bilag 1 i Sundhedsministeriet. Udfordringer på lægemiddelområdet. Betænkning afgivet ved Sundhedsministeriets Medicinudvalg. Sundhedsministeriet, København, juni 1998.

Andersen, A.N., Westergaard, H.B., Olsen, J. (1999) The Danish in vitro fertilisation (IVF) register. *Dan. Med. Bull.*, **46**, 357-60.

Boivin, J., Andersson, L., Skoog-Svanberg, A. et al. (1998) Psychological reactions during in-vitro fertilization: similar response in husbands and wives. *Hum. Reprod.*, **13**, 3262-67.

Briggs, AH., Gray, AM. (1999) Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. *Health Technol. Assess.*, **3**, 1-134.

CCOHTA. A guidance document for the costing process. Version 1.0. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. August 1996.

Chan Y.C.L., (1993) Improving hospital cost accounting with activity based costing. *Health Care Man. Rev.* **18**, 71-7.

Christensen, E., (1996) En samfundsøkonomisk analyse af behandling af ufrivilligt barnløse. Speciale. Odense Universitet. Januar 1996.

Claman, P., Leader, A., Domingo, M., Spence, JEH., (1993) Natural cycle in vitro fertilization-embryo transfer at the University of Ottawa: an inefficient therapy for tubal infertility. *Fertil. Steril.* **60**, 298-302.

Cohen, S. J., Kessler RC., Underwood GL. (1995) Strategies for measuring stress in studies of psychiatric and physical disorders. In Cohen, S. J., Kessler RC, Underwood GL (eds), *Measuring stress: a guide for health and social scientists*. Oxford University Press, New York, p. 3-25.

Collins, A., Freeman, E.W., Boxer, A.S., Tureck, R. (1992) Perceptions of infertility and treatment stress in females as compared with males entering in vitro fertilization treatment. *Fertil. Steril.*, **57**, 350-56.

Connolly, K.J., Edelmann, R.J., Bartlett, H. et al., (1993) An evaluation of counselling for couples undergoing treatment for in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.*, **8**: 1332-38.

Coulham, B.C., Bustillo, M., Soenksen D.M. and Britten, S., (1994) Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil. Steril.*, **62**, 1004-1010.

Cramer, D.W., Walker, A.M., Schiff, I. (1979) Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. *Fertil. Steril.* **32**, 80-86.

Cui, D.C.K., Pugh, N.D., Walker, S.M., Gregory, L., Shaw, R.W. (1997) Follicular vascularity – the predictive value of transvaginal power doppler ultrasonography in an in-vitro fertilization programme: a preliminary study. *Hum. Reprod.* **12**, 191-96.

Danmarks Statistik (1998). *Statistisk Årbog*. København.

Daya, S., Gunby, J., Hughes, E.G., Collins, J.A., Sagle, M.A., YoungLai, E.V. (1995) Natural cycles for in-vitro fertilisation: cost-effectiveness analysis and factors influencing outcome. *Hum. Reprod.* **10**, 1719-24.

Dickey, R.P., Taylor, S.N., Rye, P.H., Lu, P.Y. (1998) A role for clomiphene in the 21st century? *Hum. Reprod.*, **13**, 2361-2362.

Doyle J.J., Casciano J.P., Arikian S.R., Muskopf J., Paul J.E., (1996) Full-Cost Determination of Different Levels of Care in the Intensive Care Unit. An Activity-Based Costing Approach. *Pharmacoecon.*, **10**, 395-408.

Drummond, M.F., O'Brien, B., Stoddart, G.L., Torrance, G.W. (eds) *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Second Edition. Oxford Medical Publications, Oxford University Press, Oxford, 1997.

Edwards, R.G. & Steptoe, P.C. (1978) Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* **2**, 366.

Edwards, R.G., Lobo, R. and Bouchard, P. (1996) Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum. Reprod.*, **11**, 917-19.

Enskog, A., Henriksson, M., Unander, M., Nilsson, L., Brannstrom, M. (1999) Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, **71**, 808-14.

Fleming, R. (1996) Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum. Reprod.*, **11**, 2579.

Foulot, H., Ranoux, C., Dubuisson, J.B., Rambaud, D., Aubriot, F.X., Poirot, C. (1989) In vitro fertilization without ovarian stimulation: a simplified protocol applied in 80 cycles. *Fertil. Steril.*, **52**, 617-21.

Fowler, R.E., Chan S.T., Walters, D.E. Edwards R.G., Steptoe, P.C. (1977) Steroidogenesis in human follicles approaching ovulation as judged from assays of follicular fluid. *J. Endocrinol.*, **72**, 259-71.

Gold, M.R., Siegel, J.E., Russell, L.B., Weinstein, M.C. (1996) *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, New York.

Goldfarb, A.F., Morales, A., Rakoff, A., Protos, P. (1968) Critical evaluation of 160 clomiphene related pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, **31**, 342-45

Goldfarb, J.M., Austin, C., Lisbona, H. Et al. (1996) Cost-effectiveness of in-vitro fertilisation. *Obstet. Gynecol.*, **87**, 18-21.

- Granberg, M., Wikland, M., Hamberger, L. (1998) Financing of IVF/ET in the Nordic countries. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **77**, 63-7.
- Greenfeld, D.A., Diamond, M.P., Decherney, A.H. (1988) Grief reactions following IVF treatment. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.*, **8**, 169-74.
- Haan, G. (1991) Effects and costs of in-vitro fertilization. Again, let's be honest. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, **7**, 585-93.
- Halman, J.L., Abbey, A., Andrews, F.M. (1993) Why are couples satisfied with infertility treatment? *Fertil. Steril.*, **5**, 1046-54.
- Health Council of the Netherlands (1996). Committee on In vitro fertilisation. Assisted fertilisation: ICSI. The Hague: Health Council of the Netherlands, publication no. 1996106E.
- Health Council of the Netherlands (1997). Committee on In vitro fertilisation. In vitro fertilisation. Rijswijk: Health Council of the Netherlands, publication no. 1997103E.
- Henriksen, T.B. Sperling, L., Hedegaard, M. et al. (1994) Cesarean section in twin pregnancies in two Danish counties with different cesarean section rates. *Acta Obstet Gynecol Scand* **73**, 123-8.
- Ingerslev, H.J., Højgaard, A., Hindkjaer, J., et al. (2001). Friendly IVF? A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Human Reprod.*
- Juul, S., Karmaus, W., Olsen, J. (1999) Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. The European infertility and subfecundity study group. *Hum. Reprod.*, **14**, 1250-4.
- Kenny, D.T. (1995) In vitro fertilisation and gamete intrafallopian transfer: an integrative analysis of research, 1987-92. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, **102**, 317-25.
- Kiely, J.L., Kleinmann, J.C., Kiely, M. (1992) Triplets and high-order multiple births: time trends and infant mortality. *Am. J. Dis. Child.*, **146**, 862-8.
- Kim, S.H., Kim, C.H., Suh, C.S. et al. (1996) Simultaneous program of natural-cycle in vitro fertilization and crypreserved-thawed embryo transfer. *J. Assist. Reprod. Genet.*, **13**, 716-21.
- Lindheim, S.R., Legro, R.S., Morris R.S. et al. (1995) Altered responses to stress in women undergoing in-vitro fertilization and recipients of oocyte donation. *Hum. Reprod.*, **10**, 320-23.
- Luce B.R., Manning W.G., Siegel J.E., Libscomb J., (1996). Estimating Costs in Cost-Effectiveness Analysis. In Gold M.R., Siegel J.E., Russell M.C. et al. (eds.), *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, New York, pp. 176-213.
- Ludwig, M., Montzka, P., Felberbaum, R., et al. (1997) Clomifenstimulation bei Zyklen zur intrazytoplasmatischen spermieinjektion. *Geburtsh. Frauenheilk.*, **57**, 561-65.
- Luke, B., Keith, L.G. (1992) The contribution of singletons, twins and triplets to low birth weight, infant mortality and handicap in the Unites States. *J. Reprod. Med.*, **37**, 661-6.

MacDougall, J.M., Balen, A., Tan, S.L. et al. (1994) Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in in vitro fertilization: a prospective, randomised trial. *Fertil. Steril.*, **61**, 1052-7.

Mahadevan, M.M., Trounson, A.O., Leeton, J.F. (1983) The relationship of tubal blockage, infertility of unknown cause, suspected male infertility, and endometriosis to success of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil. Steril.*, **40**, 755-62.

Menken, J., Trussell, J., Larsen, U. (1986) Age and infertility. *Science* **233**, 1389-94.

Messinis, I.E. and Melingos, S.D. (1998) Clomiphene in the 21st century. *Hum. Reprod.*, **13**, 2362-2365.

Neumann, P. and Johannesson, M. (1994) The willingness to pay for In Vitro Fertilization: A pilot study using contingent valuation. *Med Care*, **32**, 686-699.

Newton, C.R., Hearn, M.T. Yuzpe, A.A. (1990) Psychological assessment and follow-up after in-vitro fertilization: assessing the impact of failure. *Fertil. Steril.*, **5**, 879-86.

Oliveness, F. and Frydman, R. (1998) Friendly IVF: the way of the future ? *Hum. Reprod.*, **13**, 1121-1124.

Orleans, M., Hemminki, E. (1999) Assessing reproductive technology. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, **15**, 1-2.

Out, H.J. and Coelingh Bennink H.J.T. (1998a) Clomiphene citrate or gonadotrophins for induction of ovulation? *Hum. Reprod.*, **13**, 2358-61.

Out, H.J. and Coelingh Bennink H.J.T. (1998b) Clomiphene citrate in the twenty-first century: an anachronism? *Assist. Reprod. Reviews*, **8**, 94-101.

Pascoe, G.C. (1983) Patient satisfaction in primary health care: a literature review and analysis. *Eval. Program. Plann.*, **6**, 185-210.

Paulson, R.P., Macaso, T.M., Sauer, M.V. et al. (1992) In vitro fertilization in unstimulated cycles; the University of Southern California experience. *Fertil. Steril.*, **57**, 290-3.

Poulsen PB. *Health Technology Assessment and Diffusion of Health Technology*. Odense University Press, 1999.

Ramsewak, S.S., Cooke, I.D., Li, T.-C. et al. (1990) Are factors that influence oocyte fertilization also predictive ? An assessment of 148 cycles of in vitro fertilization without gonadotropin stimulation. *Fertil. Steril.*, **54**, 470-4.

Ranoux, C., Foulot, H., Dubuisson, J.B. et al. (1988) Returning to spontaneous cycles in in vitro fertilization. *J. In Vitro Fert. Embryo Transf.*, **5**, 304-5.

Ryan, M. (1999) Using conjoint analysis to take account of patient preferences and go beyond health outcomes: an application to in vitro fertilisation. *Soc. Sci. Med.*, **48**, 535-546.

Sabourin, S., Wright, J. Duchesne, C. et al. (1991) Are consumers of modern fertility treatments satisfied ? *Fertil. Steril.*, **6**, 1084-90.

Schwartz D. and Mayaux M.J. (1982) Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CE-COS. N. Engl. J. Med.*, **7**: 404-6.

- Seibel, M.M. og Smith D.M. (1989) The effect of clomiphene citrate on human preovulatory oocyte maturation in vivo. *J. In Vitro Fert. Embryo. Transfer*, **6**: 3-6.
- Shenfield, F., Doyle, P., Valentin, A. et al. (1993) The effects of age, gravidity and male infertility status on cumulative conception rates following artificial insemination with donor semen: analysis of 2998 cycles of treatment in one clinic over 10 years. *Hum. Reprod.*, **8**, 60-4.
- Slade P., Emery, J., Lieberman, B.A. (1997) A prospective, longitudinal study of emotions and relationships in in-vitro fertilization treatment. *Hum. Reprod.*, **1**, 183-90.
- Smith, D.H., Picker, R.H., Sinosich, M.L. et al. (1983) Effects of clomiphene administration on ovarian function as measured by estradiol and ultrasound. *Obstet. Gynecol.*, **61**, 695-7.
- Socialstyrelsen (1998a). Förlossningar efter provrörsbefrugtningar i Sverige. Stockholm.
- Socialstyrelsen (1998b).Förlossningar och barn födda efter provrörsbefrugtningar 1982-1995. Stockholm.
- Socialstyrelsen (1998c). Provrörsbefrugtning i Sverige. En lägesbeskrivning 1997. Stockholm.
- Souter, V.L., Penney, G., Hopton, J.L., Templeton, A.A.. (1998) Patient satisfaction with the management of infertility. *Hum. Reprod.*, **7**, 1831-36.
- Sperling, L.S., Henriksen, T.B., Ulrichsen, H. et. al. (1994) Indications for cesarean section in singleton pregnancies in two Danish counties with different cesarean section rate. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **73**, 129-35.
- Sundhedsministeriet (1999). Takstkatalog – DRG 2000 Arnold Busk, København.
- Sundhedsstyrelsen. National strategi for Medicinsk Teknologivurdering. Sundhedsstyrelsens Udvalg for Medicinsk Teknologivurdering. København, 1996.
- Sundhedsstyrelsen (1994). Medicinsk Teknologivurdering – hvad er det? København.
- Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstatistikken 1998:3. In vitro befrugtning. Behandlinger og resultatet heraf for private og offentlige fertilitetsklinikker i Danmark i 1994 og 1995. Munksgaard, København, 1998.
- Tarlatzis, B.C., Grimbizis, G. (1998) Future use of clomiphene citrate in ovarian stimulation. Will clomiphene persist in the 21st century ? *Hum. Reprod.*, **13**, 2356-358.
- Taymor, M.L., Ranoux, C.J., Gross, G.L. (1992) Natural oocyte retrieval with intravaginal fertilization: A simplified approach to in vitro fertilization. *Obstet. Gynecol.*, **80**, 888-91.
- Testart, J., Lefèvre, B., Catsanier, M., Belaisch-Allart, J., Guillet-Rosso, F., Frydman, R. (1985) Comparative effect of clomiphene and clomiphene/hMG on the preovulatory follicles and fertilizability of the oocyte. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **442**, 128-39.
- The Danish National Board of Health, the Health Technology Assessment Committee. National Strategy for Health Technology Assessment. Copenhagen, 1996.
- Van Steirteghem, A.C., Nagy, Z., Joris, H. et al. (1993) High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.*, **8**, 1061-6.

Van Voorhis, B.J., Sparks, A.E., Allen, B.D. et al. (1997) Cost-effectiveness of infertility treatments: a cohort study. *Fertil. Steril.*, 67, 830-6.

Vejle Amt (1998). Redegørelse vedrørende IVF behandling på de offentlige klinikker i Danmark.

Westergaard, L.G. (1998). Upubliceret appendix i Vejle Amt (1998): Redegørelse vedrørende IVF behandling på de offentlige klinikker i Danmark.

Westergaard, T.B., Wohlfart, J., Bolton, V. et al. (1997) Population-based study on rate of multiple pregnancies in Denmark 1980-94. *Br. Med. J.*, 314, 775-79.

Wølner-Hanssen, P., Rydhstroem, H. (1998) Cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilisation: estimated costs per successful pregnancy after transfer of one or two embryos. *Hum. Reprod.*, 13, 88-94.

Ziebe, S., Petersen, K., Lindenberg, S., et al. (1997) Embryo morphology or cleavage stage: how to select the best embryos for transfer after in vitro fertilization. *Hum. Reprod.*, 12, 1545-9.

Ordforklaring

Klinisk studie:

CC-IVF: IVF med clomifen citrat stimulation

Clomifencitrat: Et syntetisk antiøstrogen, som stimulerer FSH produktionen

Embryo score: Karakter for ægkvalitet

Embryo transferering: Oplægning af befrugtede æg i livmoderen

Embryoner: Befrugtede æg, tidligt foster

ET: Embryo transfer

FSH: Follikelstimulerende hormon

Gameter: Æg- og sædceller, kønsceller

GIFT: Gamete intrafallopian transfer

GnRH-agonist: LH-lignende stof, som blokerer hypofysens LH og FSH produktion

HCG: Humant chorion gonadotropin (har LH-effekt)

ICSI: Intracytoplasmatisk sædcelle injektion – kunstig befrugtningsteknik

Implantationsrate: Chance for at et befrugtet æg sætter sig fast i livmoderen

IUI: Intrauterin insemination (i livmoderen)

IVF: In vitro fertilisation, ægtransplantation

Kumulativ graviditetsrate: Graviditetschance for et infertilt par efter et specificeret antal behandlingscykli

LH surge: Hormon top, som forudgår ægløsning

LH: Luteiniserende hormon, som udløser ægløsning

Ovarium: Æggestok

Ovulation: Ægløsning

Rec-FSH: Rekombinant FSH, genteknologisk fremstillet

S-IVF: Standard IVF protokol med såkaldt lang nedregulering med GnRH-agonist og FSH

Surge: Hormon top

Økonomisk studie:

(kilder: Drummond et al., 1997 & Gold et al., 1996):

Afskrivning: Relevant ved større investeringer som bygninger og udstyr (kapital-apparatet), som må afskrives over tid, da de ikke bevarer den samme værdi..

Aktivitets-baseret omkostningsfastsættelse (ABC): Metode hvor omkostningerne estimeres ved at bruge aktiviteter som udgangspunkt for fordelingen af omkostningerne. De samlede omkostninger til en behandling er summen af omkostningerne til de enkelte aktiviteter.

Cost-effectiveness analysen (CEA): En analyseform der måler omkostninger i forhold til effekter ved et program eller en teknologi – omkostningseffektiviteten. Effekterne er sundhedsoutcome og måles i naturlige enheder, eksempelvis vundne leveår eller antal opnåede fødsler. CEA sammenligner det relative forhold mellem omkostninger og effekter for forskellige alternativer.

Cost-effectiveness ratio: De gennemsnitlige omkostninger opnået ved en enhed af en sundhedseffekt (eks. kroner pr. leveår) ved én intervention sammenlignet med en alternativ intervention.

Diskontering: Processen hvormed fremtidige omkostninger (kroner) og fremtidige sundhedsgevinster konverteres til deres nutidsværdi (værdien i dag af noget som først sker i fremtiden).

Dominans: Situationen hvor den intervention der studeres er både mere effektiv og koster mindre end det alternativ den sammenlignes med.

DRG: Diagnose Relaterede Grupper – et case-mix system, bl.a. til afregning pr. udskrivning.

Effektmål: Måden hvorpå effekten af en intervention opgøres. Effektmålet kan have form af et endeligt effektmål (eks. vundne le-

veår) eller et mellemliggende effektmål (eks. korrekt diagnosticerede patienter).

Enhedsomkostning: Omkostningen ved én enhed af en procedure.

Fremtidige sundhedsomkostninger: Fremtidigt forbrug af sundhedsydelser der forekommer i de ekstra leveår som vindes ved en behandling i dag. Det er dog kontroversielt om disse omkostninger skal medregnes i en sundhedsøkonomisk analyse.

Følsomhedsanalyse: En matematisk beregning hvormed usikkerhed omkring konkrete parametre og sammenhænge kan håndteres systematisk og kvantificeres, med det formål at undersøge hvor robust resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse er.

Gennemsnitsomkostning: De gennemsnitlige omkostninger pr. enhed produceret.

Inkremental cost-effectiveness ratio: Ratioen der måler forskellen i omkostninger mellem to alternativer i forhold til forskellen i effektivitet mellem samme alternativer, og derved tilnærmelsesvist udtrykker ekstra omkostningen ved at udvide et program med én ekstra enhed produceret. Eks.

$$\text{Inkremental CE-ratio} = \frac{\text{Omkostninger (S-IVF)} \div \text{Omkostninger (CC-IVF)}}{\text{Effekt (S-IVF)} \div \text{Effekt (CC-IVF)}}$$

Kapital-apparat: Bygninger og udstyr, der repræsenterer større investeringer.

Marginal omkostning: Ekstra omkostningen ved at producere én ekstra enhed af et produceret.

Makro-omkostningsmetode: En værdisætningsmetode der benytter omkostningsestimater for enheder af input som er relativt store i forhold til den intervention, der analyseres. Foregår inden detaljeret omkostningsopgørelse. Anvendelsen af takster er et eksempel herpå.

Mikro-omkostningsmetode: En værdisætningsmetode til estimation af omkostninger der begynder med en detaljeret identifikation og måling af alle inputs i produktionen af en sundhedsintervention. Når alle ressourcetræk er identificeret konverteres disse til værdier så et omkostningsestimat kan produceres.

Multiway analysis: En variation af følsomhedsanalysen hvor parameterværdierne for mere end en variabel ændres samtidigt for at undersøge følsomheden af resultatet.

Overhead omkostninger: Omkostninger fra hjælpeafdelinger, eksempelvis teknisk- eller vedligeholdelsesafdelinger, der ikke direkte relaterer sig til den specifikke produktion i en behandlende afdeling.

Perspektiv: Synsvinklen ud fra hvilket en cost-effectiveness analyse udføres, eksempelvis et samfundsmæssigt perspektiv eller et hospitalsperspektiv. Perspektivet har betydning for omfanget af omkostningsmålingen.

Produktionstab i samfundet: Den produktion der mistes i samfundet på grund af en persons mistede eller reducerede arbejdssevne som følge af en sygdom/død, og/eller fravær fra arbejde i sygdomsperioden (produktivitetsomkostninger). Det skal understreges, at produktivitetsomkostningen ikke er det samme som udgifter til sygedagpenge.

Takster: Ofte et groft mål for omkostningerne, der ikke afspejler det reelle ressourceforbrug ved en specifik patient, men i stedet baserer sig på et gennemsnit, eks. sengedagstakst.

Tidsstudie: Studie til måling af tiden i relation til personaleinputtet der indgår i produktionen af en sundhedsbehandling. Anvendes ofte i forbindelse med en mikro-omkostningsstrategi.

Top-down metode: Fordelingsmetode til fordeling af hjælpeafdelingernes overheadomkostninger til de behandlende afdelinger. Fordelingsnøgler som eks. sengedage og areal (m²) kan anvendes.

Total omkostning: Omkostningen ved at producere en bestemt mængde af et sundhedsoutput.

Appendiks 1

Registreret tidsforbrug ved de enkelte IVF faser for de to IVF protokoller (minutter)

S-IVF						
IVF faser	Læge		Sygeplejerske		Laborant	
	Gns* (min)	CI+ (min)	Gns* (min)	CI+ (min)	Gns* (min)	CI+ (min)
1. besøg	37,0	-	2,0	-	2,0	-
1. hormondag - inkl. ultralydsskanning	9,5	8 -11	17,0	12-22	8,0	-
10. hormondag - inkl. ultralydsskanning	8,9	6-12	13,2	10-17	8,8	7-11
Ægudtagning	30,4	26-35	34,7	31-39	62,1	59-65
Embryo transferrering	9,1	8-11	14,0	12-16	18,9	18-20
Ultralydsskan. (uge 5)	15,1	13-17	10,6	8-12	-	-
CC-IVF						
IVF faser	Læge		Sygeplejerske		Laborant	
	Gns* (min)	CI+ (min)	Gns* (min)	CI+ (min)	Gns* (min)	CI+ (min)
1. besøg	35,0	-	-	-	-	-
1. hormondag - inkl. ultralydsskanning	-	-	-	-	-	-
10. hormondag - inkl. ultralydsskanning	10,2	8-13	8,0	-	-	-
Ægudtagning	15,9	14-18	17,7	16-20	42,7	41-44
Embryo transferrering	9,1	8 -11	14,0	13-16	18,9	18-20
Ultralydsskan. (uge 5)	15,1	13-17	10,6	8-12	-	-

*Gns = gennemsnit; +CI = 95% konfidens interval.

Appendiks 2

Følsomhedsanalyser: Omkostninger pr. fødsel (kroner)

Simple- og multiple følsomhedsanalyser		Omkostninger pr. fødsel (kroner)		
		S-IVF CE-ratio	CC-IVF CE-ratio	Inkremental cost-effectiveness ratio
A1	Tabt produktion i samfundet (50%)	118.686	66.200	182.582
A2	Tabt produktion i samfundet (100%)	129.379	76.945	193.211
B	Lønsatser forhøjet med 25 %	106.676	57.265	166.828
C	Hormonforbrug i S-IVF: 2200 IE	109.572	54.129	177.068
D	Neonatal behov ved S-IVF halveret	71.289	48.247	99.340
E	Fødselsoutcome minus "frosne" cykli	112.022	54.129	213.335
F	B + C	112.533	57.265	179.816
G	D + E	75.948	48.247	124.425
H	A1 + B	119.638	68.674	181.682
	A2 + B1	32.340	80.082	195.959
I	A1 + C	122.535	65.537	191.923
	A2 + C	135.236	76.945	206.199
J	A1 + D	82.425	59.324	110.547
	A2 + D	93.300	70.401	121.176
K	A1 + B + C	125.496	68.674	194.670
	A2 + B + C	138.197	80.082	208.947
L	A1 + B + D	100.807	62.461	147.489
	A2 + B + D	112.504	73.538	159.941
M	A1 + D + E	86.677	59.324	137.295
	A2 + D + E	99.160	70.401	149.488
N	A1 + B + C + D	106.664	62.461	160.477
	A2 + B + C + D	118.361	73.538	172.930
O	A1 + C + D + E	94.677	59.656	155.965
	A2 + C + D + E	105.949	70.401	168.159
P	A1 + B + C + D + E	114.624	62.461	205.909
	A2 + B + C + D + E	127.018	73.538	220.607

Appendiks 3

Cost-Effectiveness planet

– *hvornår et alternativ dominerer et andet alternativ*

