

Innovatie voor kleinschalige experimenten: ReceptIVFity-test.

Gepubliceerd: 10-08-2023 Laatste bijgewerkt: 28-12-2024

1. Evaluatie van de efficiëntie van Shared Decision Making vergeleken met Physician Decision in termen van a) de slagingskans van een IVF-cyclus, b) het aandeel vrouwen met een succesvolle zwangerschap c) het aantal niet succesvolle IVF-cycli. 2....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aan-doening	Overige aan-doening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54318

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ReceptIVFity test.

Aandoening

- Overige aan-doening

Synoniemen aan-doening

kans om zwanger te worden., Vaginaal microbiom

Aandoening

Periconceptie zorg en onderzoek; microbiële dys-/balans - fysiologie.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: NZa (Nederlandse Zorgautoriteit)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gezamenlijke besluitvorming, In vitro fertilisatie technieken, Microbioom, ReceptIVFity

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Succesvolle zwangerschap (dichotoom), d.w.z. een zwangerschap met een positieve hartslag na 12 weken zwangerschap,
- Het nummer van de geslaagde IVF- of IVF/ICSI-cyclus
- Het totaal aantal IVF- of IVF/ICSI-behandelcycli per patiënt.

Secundaire uitkomstmaten

- Scores van de SDM-Q-9 (vragenlijst voor patiënttevredenheid), die bestaat uit negen stellingen die beoordeeld kunnen worden op een zespuntsschaal van 0= *helemaal mee oneens* tot 5= *helemaal mee eens*.
- De totale kosten van alle ontvangen behandelingen binnen de onderzoeksperiode.
- De hierboven gegeven primaire eindpunten voor de vrouwen van niet-Europese afkomst die zijn opgenomen in het observationele deel van deze studie. De hierboven gegeven primaire eindpunten geldt ook voor vrouwen met endometriose graad 3-4.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Momenteel leidt ongeveer 35% van alle IVF / IVF-ICSI-behandelingen tot een zwangerschap en een daaropvolgende levende geboorte (1). Aangezien een IVF/IVF-ICSI-behandeling zowel een mentaal als fysiek belastend proces is, is er grote behoefte aan een nauwkeurige voorspelling van het succes van een zwangerschap. De eerste stap is onlangs gezet in een prospectieve cohortstudie,

waarin de samenstelling van het vaginale microbiom twee maanden voorafgaand aan de terugplaatsing van het embryo voorspellend was voor de zwangerschapswaarschuwing bij een specifiek gedefinieerde groep patiënten. Bij patiënten met de meest gunstige samenstelling van het vaginale microbiom, zoals bepaald met behulp van de ReceptIVFity-test, werd 53% zwanger tijdens die cyclus. Daarentegen werd bij patiënten met een ongunstig ReceptIVFity-testprofiel slechts 6% zwanger (2). Bepaling van het vaginale microbiom en het bijbehorende voorspellende profiel voorafgaand aan de start van IVF/IVF-ICSI is nu mogelijk door gebruik te maken van de ReceptIVFity-test, die nu standaardzorg is op de afdeling Reproductieve Endocrinologie en Onvruchtbaarheid van het Erasmus MC, Rotterdam. Patiënten krijgen de test voordat de hormonale behandeling wordt gestart. Vervolgens zal hun behandelende arts het gerapporteerde vaginale microbiomprofiel bespreken en een beslissing over het al dan niet voortzetten van de hormonale behandeling wordt genomen in een gezamenlijke besluitvorming tussen het koppel en hun arts (3).

In 2019 en 2020 is de ReceptIVFity-test geïntroduceerd voor alle IVF/IVF-ICSI-patiënten in beide bovengenoemde ziekenhuizen, dit werd mogelijk gemaakt door een subsidie verstrekt door zorgverzekeraar CZ. CZ wilde onderzoeken hoe de introductie van de test zou worden ontvangen door klinici en hun patiënten en hoe de verschillende voorspellende vaginale microbiomprofielen van invloed zouden kunnen zijn op de beslissing om door te gaan met de IVF/IVF-ICSI-behandeling of om deze behandeling uit te stellen tot een meer gunstig vaginaal profiel op een later moment.

De CZ-trial heeft aangetoond dat koppels met een laag ReceptIVFity-testprofiel vaak besluiten om tijdelijk af te zien van het starten van een IVF/IVF-ICSI-cyclus. In 2019 toonde een tussentijdse analyse aan dat 63,9% van de koppels besloot om de voortzetting van de behandeling tijdelijk uit te stellen bij een laag ReceptIVFity-testprofiel. Bovendien lijken koppels die een eerdere mislukte poging hebben gedaan, meer geneigd te zijn om de behandeling uit te stellen: in de eerste IVF/IVF-ICSI-cyclus 57,8%, dat toenam tot 75% in de tweede cyclus, en tot 100% in de derde cyclus (wat ook doorgaans de laatste behandeling is die vergoed wordt door de zorgverzekeraars).

Recente data laat zien dat er een nieuw en beter voorspellend algoritme is en dat kan gebruikt worden voor patiënten ongeacht hun obstetrische anamnese. De predictie is dus voorspellend voor zowel nulligravida als voor vrouwen die eerder zwanger zijn geweest. Bovendien is het algoritme gebaseerd op data van een groter patiënten cohort met n=527 patiënten. De inclusiecriteria hebben wij dan ook aangepast in het protocol en in het ABR formulier. De nieuwe percentages voor de ReceptIVFity profielen zijn: laag profiel 3.3%, gemiddeld profiel 32.3% en hoog profiel 66.7% kans op slagen van de IVF/IVF-ICSI behandeling. De data is niet nog niet gepubliceerd.

Recent (januari 2023) toonden analyses van de huidige data aan dat de voorspellende waarde van het algoritme voor de ReceptIVFity-test optimaal lijkt te zijn voor vrouwen van Europese origine, en niet voorspellend voor vrouwen van niet-Europese origine. Dit komt overeen met de eerder gerapporteerde verschillen in vaginaal microbiom toegeschreven aan etniciteit. Uit recent

onderzoek blijkt ook dat de samenstelling van het vaginale microbioom aanzienlijk verschilt tussen vrouwen met stadium 3-4 endometriose en gezonde controles.

Vrouwen die lijden aan ernstige endometriose (graad III of IV) worden geconfronteerd met een aanzienlijk verminderde vruchtbaarheid door de impact van de ziekte op de ovariële functie, de eikelkwaliteit en de embryo-implantatie.

Het analyseren van de samenstelling van het vaginale microbioom van deze vrouwen zal waardevolle inzichten opleveren in de effecten van endometriose op de vruchtbaarheid en vaginale gezondheid.

Om een **voorspellend algoritme voor vrouwen van niet-Europese origine en voor vrouwen met endometriose graad 3-4 te ontwikkelen, is het verzamelen van meer data essentieel.

Op de polikliniek willen ook niet-naïeve patiënten profiteren van de ReceptIVFity-test om hun kans op een succesvolle zwangerschap te vergroten. Niet alleen vragen niet-naïeve patiënten om deelname aan het onderzoek, vanuit ethisch oogpunt willen we de principes van respect voor autonomie, weldoen en rechtvaardigheid respecteren: hen uitsluiten zou niet eerlijk zijn.

Recente data wijzen erop dat hormonale veranderingen tijdens een IVF/IVF-ICSI-behandeling het vaginale microbioom van subfertiele vrouwen niet significant beïnvloeden. Door ook de test aan niet-naïeve patiënten aan te bieden, kan de effectiviteit van de SDM en de besluitvorming van artsen worden onderzocht om de brede toepasbaarheid van deze test te garanderen wanneer deze als standaardzorg wordt geïmplementeerd. De ReceptIVFity fungeert als een timing-tool voor het voorspellen van optimale zwangerschapskansen en geeft inzicht in het huidige (twee maanden na afname) slagingspercentage van een IVF/IVF-ICSI-behandeling. Voordelen van het uitstellen van de behandeling bij een ongunstig vaginaal profiel en een lage kans op zwangerschap zijn onder meer het verminderen van onnodige morbiditeit en behandelingsbelasting, stress en teleurstelling en het verhogen van de efficiëntie van de daadwerkelijke behandeling. Om deze innovatieve zorgstandaard de komende drie jaar zonder meerkosten voor de patiënt te kunnen aanbieden, heeft de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) toestemming gegeven voor financiering in het kader van "Innovatie voor kleinschalige experimenten".

Doel van het onderzoek

1. Evaluatie van de efficiëntie van Shared Decision Making vergeleken met Physician Decision in termen van
 - a) de slagingskans van een IVF-cyclus,
 - b) het aandeel vrouwen met een succesvolle zwangerschap
 - c) het aantal niet succesvolle IVF-cycli.
2. Bepalen van de nauwkeurigheid (positieve en negatieve voorspellende waarde) van de ReceptIVFity-test om het succes van een IVF- of IVF/ICSI-cyclus te voorspellen.
3. Het meten van de impact van SDM en arts-beslissing groep in termen van de

patiëntentevredenheid en kosteneffectiviteit.

4. Ervaring vergroten met het gebruik van de test voor alle

IVF/IVF-ICSI-indicaties en patiënten om de inbedding van de test in het vergoedingssysteem van de gezondheidszorg te vergemakkelijken.

5. Observationele cohort: Ontwikkelen en evalueren van slagingspercentages op basis van de ReceptIVFity-test voor 1. vrouwen van niet-Europese origine en 2. vrouwen met endometriose graad 3-4.

6. Evaluatie van de effectiviteit van Shared Decision Making vergeleken met Physician Decision bij niet-naïeve vrouwen.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve, klinische niet-invasieve gerandomiseerde gecontroleerde studie zal worden uitgevoerd bij vrouwen die de polikliniek van de afdeling Reproductieve Endocrinologie en Onvruchtbaarheid (en samenwerkende intake- en transportklinieken) bezoeken en in aanmerking komen voor IVF/IVF-ICSI en die gebruik maken van de vaginale swab voor bepaling van het vaginale microbiom (ReceptIVFity-test).

Randomisatie-component voor zowel naïeve als niet-naïeve patienten:

Vrouwen van Europese afkomst worden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel de SDM groep ofwel de arts-beslissingsgroep. Alle vrouwen van Europese origine kunnen één tot drie cycli IVF/IVF-ICSI ondergaan die worden vergoed door de zorgverzekering. De follow-up eindigt nadat de uitkomst van de laatste van deze cycli is bepaald. Het gewenste resultaat van de IVF- of IVF/ICSI-behandeling is een geslaagde zwangerschap, d.w.z. een zwangerschap met hartslag bij 12 weken zwangerschap.

Observerende component:

Vrouwen van niet-Europese origine worden uitgenodigd om deel te nemen aan de observerende component van dit onderzoek. Zonder verdere evaluatie van de resultaten van hun vaginale microbiom gaan ze door met de IVF/IVF-ICSI-cyclus. Vrouwen die in aanmerking komen voor deelname zijn naïeve en niet-naïeve patiënten en de follow-up eindigt nadat de uitkomst van de IVF/IVF-ICSI-cyclus is vastgesteld. Vrouwen met endometriose graad 3-4 zullen ook uitgenodigd worden om deel te nemen aan observerende component van dit onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een vaginale zelf-swab wordt uitgevoerd door de patiënte. Voor vrouwen van Europese origine randomisatie in een van de volgende groepen: SDM-groep: Gedeelde besluitvorming na een laag profiel met de bijhorende voorspelde kans op het bereiken van een zwangerschap in de huidige cyclus. Arts beslissings groep: behandeling uitstellen tot shift naar een gunstig ReceptIVFity-microbiomprofiel. Voor vrouwen van niet-Europese origine en voor vrouwen met endometriose graad 3-4: Een vaginale swab wordt uitgevoerd door de patiënt. De resultaten van de samenstelling van het vaginale microbiom zullen gebruikt

worden voor de ontwikkeling van een algoritme met een voorspellende waarde van de ReceptIVFity-test bij vrouwen van niet-Europese origine en voor vrouwen met endometriose graad 3-4.

Inschatting van belasting en risico

Het risico van deze studie is minimaal. Het gebruik van de commercieel verkrijgbare ReceptIVFity-test is veilig. Er zijn geen bijwerkingen gemeld sinds de introductie van de ReceptIVFity-test in 2015 (4).

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Nai*eve en niet-naïeve IVF of IVF/ICSI patie*nten.
2. Leeftijd 18 - 42 jaar.
3. Bereid om een vaginaal uitstrijkje af te staan met de ReceptIVFity test.
4. Bereid om geïnformeerde toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gebruik van hormonale anticonceptiva in de periode van het afnemen van de test.
2. Gebruik van een antibioticabehandeling in de periode van het afnemen van de test.
3. Spoed IVF voor kanker of andere redenen.
4. Vrouwen die IVF ondergaan vanwege preservatie van eicellen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 04-09-2023

Aantal proefpersonen: 994

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: The ReceptIVFity test

Registratie:

Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-08-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-08-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-12-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL75810.078.23