

The Development, Validation and implementation of a simple, online FSH dose calculator for IVF treatment (the DiVINE study)



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

“Schakelen naar de toekomst”

Congres Goed Gebruik Geneesmiddelen - 11 april 2024



Frank J Broekmans

- Professor Emeritus VPG, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Voorheen VPG Gynecoloog, Centrum Voor Kinderwens, Dijklander ZH, Purmerend

10 minuten

Nienke Schouten

- Voorheen Arts VPG
- Thans PhD student en Bedrijfsarts

Disclosures past and present



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Member external advisory board Merck Serono
Member external advisory board Gedeon Richter
Educational work MerckSharpDome
Educational work Besins
Educational Work Cooper Surgical
Educational activities Ferring BV
Consultancy work Roche
Research Support grants from Merck Serono



Ovarium Stimulatie voor IVF

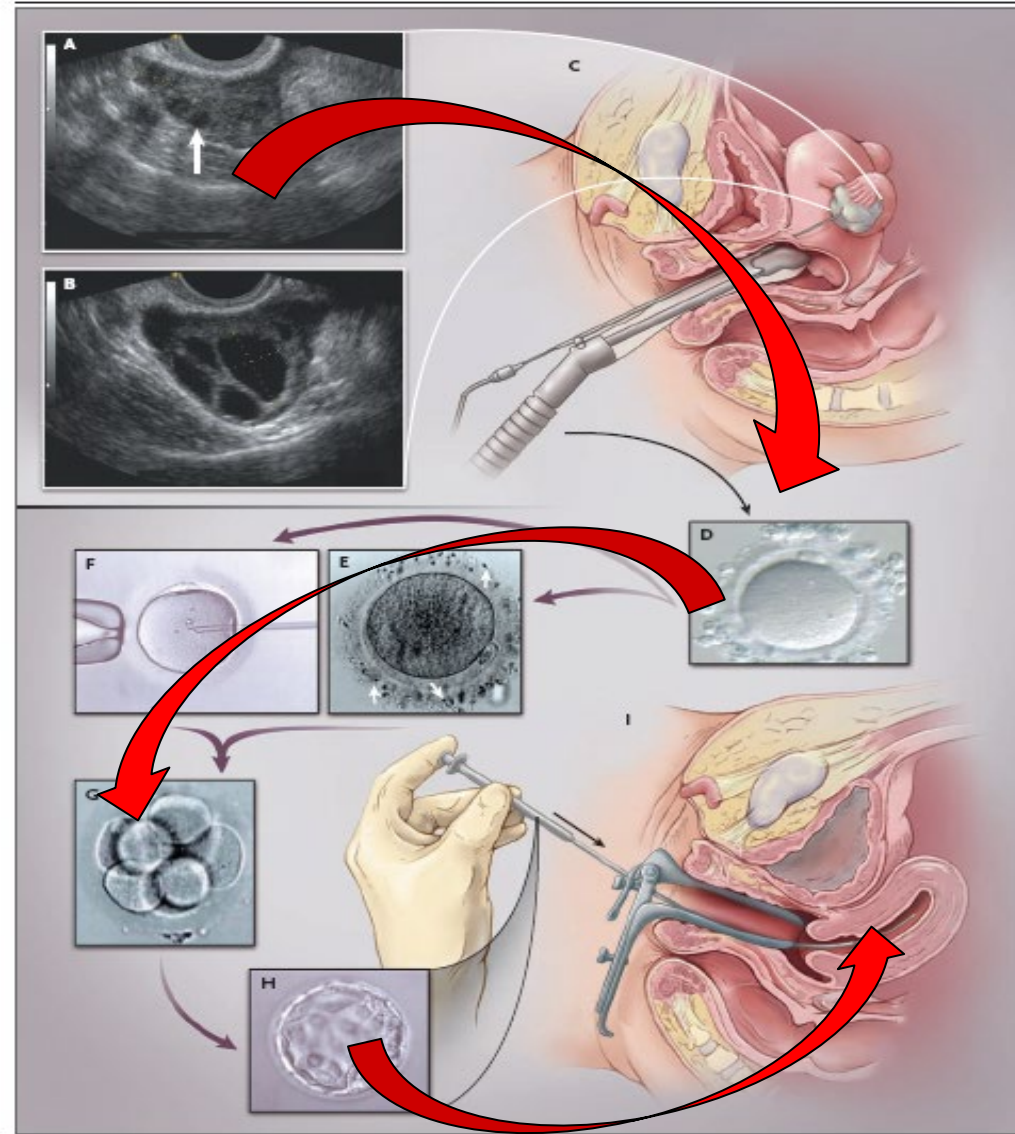


Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Ovarium Stimulatie: FSH

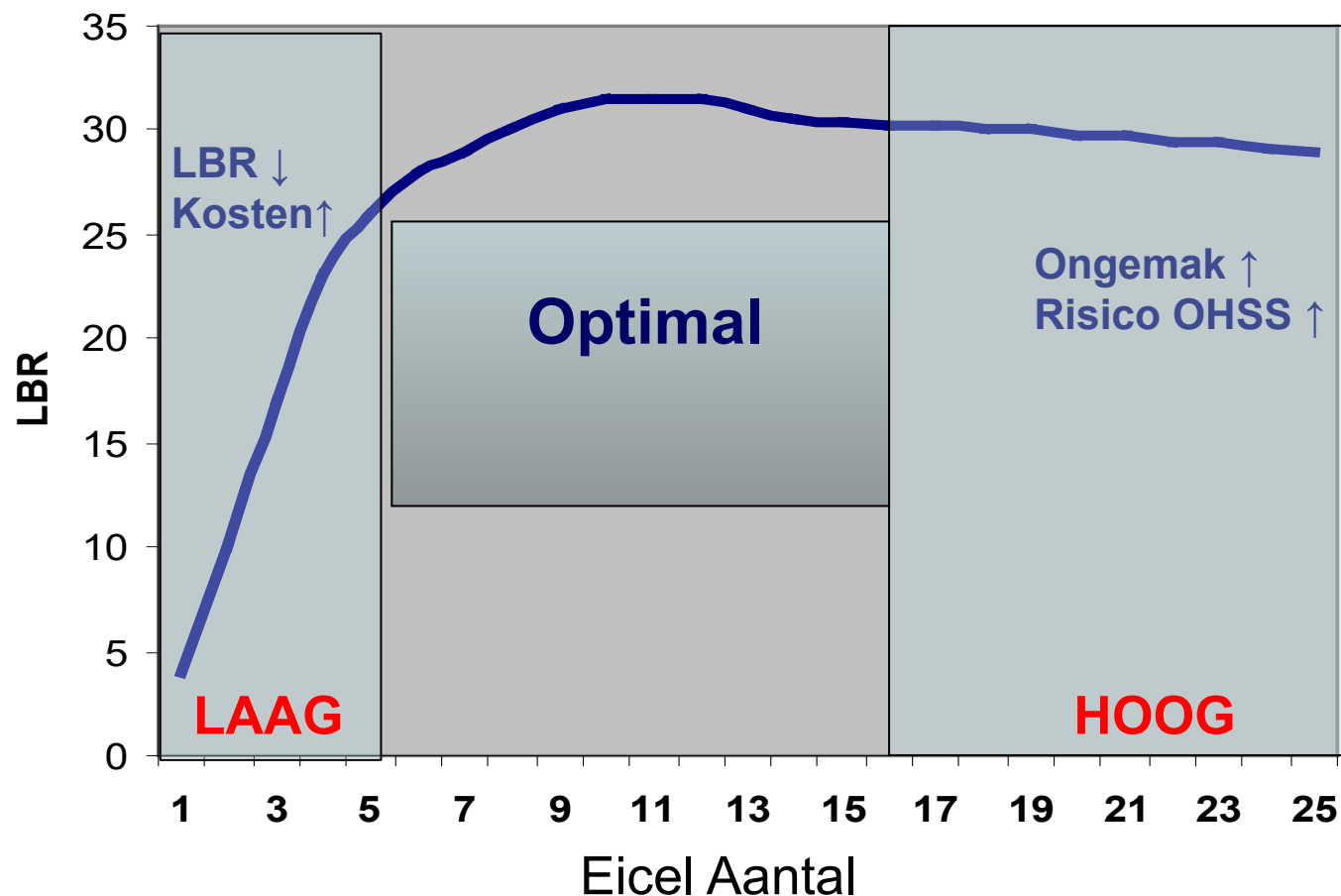
IVF Lab Fase

Embryo Transfer



Ovarium Respons op de stimulatie

Kans op Baby (LBR) en Eicel Aantal



**Optimale
Ovarium
Response
5-15 eicellen**

(te)LAAG: ???

**(te)HOOG:
FSH dosis ↓**

The Development, Validation and implementation of a simple, online FSH dose calculator for IVF treatment (the DiVINE study)

...Wij werken aan het optimaliseren van de veiligheid van de behandeling en aan de belasting voor de patient...

Dossiernr: 848101001

F.J. Broekmans

Gehonoreerd 1-11-2020





UMC Utrecht

DIVINE Deel 1 – Ontwikkelen en Valideren FSH Dosing model

DIVINE-IPD: model **development & validation**



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Model Predictoren

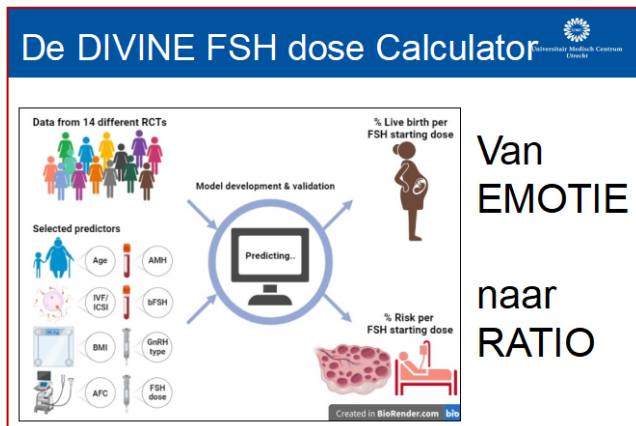
Live Birth

- **AMH**
- **Leeftijd Vrouw**
- **Start dosis FSH**

Safety Event

- **AMH**
- **Leeftijd Vrouw**
- **Start dosis FSH**

- **Agonist vs Antagonist**
**(spontane LH
piek preventie)**



LAGE ovarium response: AMH waarde is 0.9 ng/ml

Patient gegevens		AGONIST			ANTAGONIST		
Leeftijd (in jaren)		Dosis (in IU)	Kans levendgeborene	Risico	Dosis (in IU)	Kans levendgeborene	Risico
AMH (in microgram/L*)	0,9	100,0	18%	3,1%	100,0	18%	1,2%
*1 microgram/L = 1 ng/mL		112,5	18%	3,1%	112,5	18%	1,2%
		125,0	18%	3,1%	125,0	18%	1,2%
		137,5	18%	3,1%	137,5	18%	1,1%
		150,0	18%	3,0%	150,0	18%	1,1%
		162,5	18%	3,0%	162,5	18%	1,1%
		175,0	18%	3,0%	175,0	18%	1,1%
		187,5	18%	2,9%	187,5	18%	1,1%
		200,0	18%	2,9%	200,0	18%	1,1%
		212,5	18%	2,9%	212,5	18%	1,1%
		225,0	18%	2,9%	225,0	18%	1,1%

225,0
300,0

DIVINE Dosis Calculator in Actie



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Hoge Response: AMH waarde van 4.0 ng/ml

Patient DATA		AGONIST			ANTAGONIST		
Female AGE (yrs)	25	DosE (in IU)	LIVE BIRTH Chance	OHSS Risk	Dosis (in IU)	LIVE BIRTH Chance	Risico
AMH (in microgram/L*)	4	100,0	25%	5,5%	100,0	25%	2,1%
*1 microgram/L = 1 ng/mL		112,5	24%	5,9%	112,5	24%	2,3%
		125,0	24%	6,4%	125,0	24%	2,5%
		137,5	23%	6,9%	137,5	23%	2,7%
		150,0	22%	7,4%	150,0	22%	2,9%
		162,5	21%	8,0%	162,5	21%	3,1%
		175,0	20%	8,6%	175,0	20%	3,3%
		187,5	19%	9,2%	187,5	19%	3,6%
		200,0	19%	9,9%	200,0	19%	3,9%
		212,5	18%	10,6%	212,5	18%	4,2%
		225,0	17%	11,4%	225,0	17%	4,5%



UMC Utrecht

DIVINE Deel 2 – Implementeren FSH Dosing Model

Uitkomsten Vooraf-Achteraf studie



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

OUTCOME	Standard FSH Dosing (N=472)	FSH Dose Calculator (N=129)	OR	(95% CI)	Sign
Mild OHSS			0.1	(0 - Inf)	*
No	462 (97.9%)	129 (100%)			
Yes	10 (2.1%)	0 (0%)			
Moderate OHSS			0.1	(0 - Inf)	*
No	464 (98.3%)	129 (100%)			
Yes	8 (1.7%)	0 (0%)			
Severe OHSS			0.1	(0 - Inf)	*
No	460 (97.5%)	129 (100%)			
Yes	12 (2.5%)	0 (0%)			
Combined Safety Event			0.28	(0.1 - 0.78)	*
No	421 (89.2%)	125 (96.9%)			
Yes	51 (10.8%)	4 (3.1%)			
Live Birth			0.96	(0.62 - 1.51)	NS
No	350 (74.2%)	98 (76%)			
Yes	122 (25.8%)	31 (24%)			

Met de DIVINE
tool:

MEER
Succesvol in
verminderen
OHSS risico's.

EVEN
Succesvol in
Live Birth
Kansen

Hoe gaan we de DIVINE Calculator als standaard toepassen?

1. Publicaties

2. Richtlijn opname

1. Nationaal: NVOG: IVF

2. Europees: ESHRE richtlijn Ovarium Stimulatie

3. Integratie DIVINE in LSFD

4. En hoe staat het daarmee??

Hoe gaan we de DIVINE Calculator als standaard toepassen?

1. Publicaties: **drietal in bewerking (Schouten)**
2. Richtlijn opname
 1. Nationaal: NVOG: IVF **richtlijn wacht op update..**
 2. Europees: ESHRE richtlijn Ovarium Stimulatie: **Is nu in Update-ronde en Dosing algorithms zijn onderdeel van PICO vraag**
3. LSFD **financiering**

Development and validation of a gonadotropin dose selection model for optimized ovarian stimulation in IVF/ICSI: an individual participant data meta-analysis.

Nienke Schouten (1), Rui Wang (2), Helen Torrance (1), Ben Willem Mol (2), Marinus Eijkemans (1), Frank Broekmans (1) on behalf of the ORT iOS IPD-MA study group.

(1) UMC Utrecht, The Netherlands

(2) Monash University, Australia

HUMAN REPRODUCTION UPDATE. Na revisies wachtend op 'Accepted'

Individualized controlled ovarian stimulation based on ORTs as compared to standard dosing in expected poor, normal, and high responders who undergo IVF/ICSI: who wins?

Nienke Schouten (1), Rui Wang (2), Ben Willem Mol (2), Frank Broekmans (1) on behalf of the ORT iOS IPD-MA study group.

(1) UMC Utrecht, The Netherlands

(2) Monash University, Australia

UNDER CONSTRUCTION

The DIVINE dose-selection model in daily ART practice: effects on live birth rates and safety.

N.E. Schouten* (1), T.C. van Tilborg (1), M. van Smeden (2), M.J.C. Eijkemans (2), M. L. Lambers (3), F.J.M. Broekmans (1)

(1) Reproductive Medicine, UMC Utrecht, Utrecht, The Netherlands

(2) Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands

(3) Centre for Fertility Care, Dijklander Hospital, Purmerend, The Netherlands.

HUMAN REPRODUCTION Submitted

Guideline ESHRE: is nog voorzichtig



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Predicted ovarian response
(AMH or AFC determination)



**LOW
RESPONDER**



**NORMAL
RESPONDER**



**HIGH
RESPONDER**

LH suppression



Gonadotropins
rFSH/p-FSH/hp-FSH/hMG



GnRH antagonist
protocol

GnRH agonist
protocol

150-300 IU
gonadotropins

GnRH antagonist
protocol

GnRH agonist
protocol

150-225 IU
gonadotropins

GnRH antagonist
protocol

GnRH agonist
protocol

150 IU
gonadotropins

100-125 IU
gonadotropins

Monitoring



Day of final
oocyte maturation



Ultrasound monitoring
Follicle size and number

Endometrial thickness
Oestradiol level } Case-to-case decision



Obtained ovarian
response

Final oocyte maturation



Luteal Phase Support



**LOW
RESPONDER**

10.000 IU hCG
or 250 µg rhCG

Cycle
Cancellation

Natural
progesterone
(im, sc, vaginal)
Dydrogesterone
(oral)



**NORMAL
RESPONDER**

10.000 IU hCG or
250 µg rhCG

Natural progesterone
(im, sc, vaginal)
Dydrogesterone (oral)



**HIGH
RESPONDER**

IF GnRH
antagonist

IF GnRH
agonist

Cycle
Cancellation

200 µg GnRH
agonist

5.000 IU hCG

Freeze-all

Fresh ET +
adjusted LPS

LEGENDA:

1st choice treatment

2nd choice treatment

Landelijk Specialistisch Fertiliteits Dossier

patient

HA

partner

donor

spec

(vrouw) C.A.N.N.J. Janssens(01/01/1985 - 31)
Overweg 13 de
1111 AB Almere
id: 13187450 bsn: 1234567
012-3456789/a@b.com/01-12345678



Tijddlijn

2015

nov

19 IVF

13 punctie

11 IVF

11 IVF

11 IVF

11 IUI

11 IVF

11 Zwanger tijdens onderz.

06 punctie

04 punctie

02 episode 12

02 lifestyle adviezen

okt

25 IVF

19 CRYO ET

18 IVF

17

Landelijk specialistisch fertiliteit dossier

Uitloggen

Login: STB Administrator

Episode & Anamnese

1e consult gezamenlijk - episode 12

Reden komt Prim. subfert. vrouw

Kinderw. sinds 3 jaar 9 maand

Infertiel sinds

Anamnese vrouw

Aard cyclus onregelmatig

BMI 23,44

Aandoeningen P1 Ab.4 E0 APLA0 M1

Medicatie Salpingitis,d,geen,schildklierlijden

CAT Ibu

Diagnose

Prognose

Hunault %

Anamnese man

Aandoeningen

Medicatie

Toxische med.

Additioneel onderzoek man/vrouw

18/01/2016 semen VCM: X

11/06/2015 scrotale echoscopie X

01/06/2015 semen VCM: 0,00 X

28/01/2015 bloedonderzoek 17-OH progesteron:75,0, TSH:2,0 X

19/12/2014 bloedonderzoek Cortisol:1,0, DHEA:1,0, FSH:3,0, HBSAG:positief X

04/12/2014 bloedonderzoek FSH:2,0 X

19/10/2014 bloedonderzoek X

19/10/2014 bloedonderzoek X

09/09/2014 bloedonderzoek FSH:5,0, LH:0,0, CAT: X

22/07/2014 semen opw. test VCM (post): X

15/05/2014 labuitslagen serum bHCG:0,0 X

Decursus & Speciale Aandacht

Speciale aandacht en allergie

02/11/2015 latex X

09/06/2015 geen allergie-jodium Maurice test X

19/12/2014 HIV jodium,antibiotica test X

01/12/2014 geen allergie X

19/10/2014 HIV C-MEDIUM geen allergie let op X

15/09/2014 PGD-A X

Team beleid

ddd

Test 2

13-01-2015 - beleid: Eerst 6 IUI, dan kijken naar IVF X

13-01-2015 - beleid: testv4566 X

Decursus vrouw

19-10-2014 - Hamilton, Carl

Notties: kjahsdgh

Decursus partner

21-04-2015 - Administrator

Beleid: sdg

Notties: sdg

Behandeling

Lifestyle adviezen

LM datum 02-11-2015 Checklist

Lifestyle monitoring

Datum

Gewicht

KCal per dag

Rookt

Opmerkingen

Trigger datum

Cancel

Datum

Verw/Gevond.

Datum

Reden geen ET

Middel

Opmerking

Eerste trimester echo's - 0 gevonden

Datum pos. zw test

HCG

Duur

Conclusie

Afloop/vervolgbeleid

Datum

Keuzemenu

Opmerking

Geen diagnose gesteld

Historie

Behandelingen/kindgegevens

19-11-2015 e:9 IVF(D) X

11-11-2015 e:9 IVF(D) doorgaande eenling X

11-11-2015 e:9 IVF(D) X

11-11-2015 e:9 IVF(D) doorgaande 3-ling X

11-11-2015 e:9 IUI(D) doorgaande eenling X

11-11-2015 e:9 IVF(D) X

11-11-2015 e:7 IUI<Zwanger tijdens onniet zwanger X

02-11-2015 e:12 lifestyle adviezen X

25-10-2015 e:6 IVF zwanger X

19-10-2015 e:6 CRYO ET X

18-10-2015 e:6 IVF vitale IUG X

17-10-2015 e:6 IUI X

Brieven en validatierapporten

15-01-2016 Repeating episode velocity X

15-01-2016 Repeating episode velocity X

15-01-2016 Repeating episode velocity X

15-01-2016 Repeating episode velocity X

15-12-2015 SJABLOON_TEMPLATE_HASPEC_BRIEF_PAPIER X

30-11-2015 pompon-schaap-5cm-om-te-hangen-3x-wit-1x-zwart X

28-11-2015 1e intake EMC-OFO X

05-11-2015 Mailmerge zwangeren X

16-09-2015 Mailmerge zwangeren X

16-09-2015 Mailmerge zwangeren X

16-09-2015 Mailmerge zwangeren X

15-09-2015 TEST Zwanger OFO X

18-08-2015 Nieuwe velden 3.0 X

28-01-2015 Nieuwe velden 3.0 X

01-12-2014 TEST ZUPTHEN X

01-12-2014 TEST OFO intake X

24-11-2014 a. na ivf/icsi menstruatie X

21-11-2014 test brief ooc X

19-10-2014 Testdocument man.docx X

19-10-2014 Testdocument man.docx X

03-09-2014 Patient_aanmaken.doc X

04-07-2014 VatModule historische vulling.xls X

20-05-2014 FKT_Brief_start_OFO (new) X

23-04-2014 IUI uitslag (copy) X

23-04-2014 rapportage IVF X

WIE ??



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Mijn Opvolger: Prof Willem Verpoest

ESHRE

NVOG

FREYA

ZIN

VWS

SAF en E-fertility

DANK U - VRAGEN??



Universitair Medisch Centrum
Utrecht



**Past Consultant Reproductive
Medicine
Centre For Reproductive
Medicine
Dijklander Ziekenhuis
Purmerend
The Netherlands**

Frank Broekmans

**Professor Em. Reproductive
Medicine
University Medical Centre Utrecht
The Netherlands**

