

Rapport

Vitrificatie van eigen eicellen

Op 3 april 2012 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	2012028815
<i>Afdeling</i>	ZORG-ZA
<i>Auteur</i>	mw. F.M. van der Meer; mw. J.T.M. Derksen, gynaecoloog
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 86 59
<i>Bestellingen</i>	Dit rapport treft u aan op onze website www.cvz.nl

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
3	2. De te verzekeren prestatie: criteria voor beoordeling
5	3. Stand van de wetenschap en praktijk
7	4. Indicaties voor vitrificatie binnen de basisverzekering
12	5. Het gebruik van gevitricificeerde eicellen
14	6. Consequenties voor de uitvoering en kosten
16	7. Raming van aantallen en kosten per jaar
18	8. Consultatie van partijen
20	9. Vaststelling standpunt

Bijlage(n)

1. Stand van de wetenschap en praktijk
2. Medische indicaties
3. Ivf-gebonden indicaties
4. Reactie geconsulteerde partijen

Samenvatting

vitrificatie

In dit standpunt geven we aan bij welke indicaties vitrificatie van de eigen eicellen tot de te verzekeren prestaties van de Zvw behoort. Vitrificatie van eicellen is een nieuwe techniek om eicellen in te vriezen. Met deze techniek blijft de kwaliteit van de eicellen behouden. De veiligheid en effectiviteit van de techniek is vastgesteld. In die zin voldoet de techniek aan de stand van de wetenschap en praktijk (art. 2.1 lid 2 Bzv).

standpunt verzamelen, invriezen, bewaren semen

Voor de beoordeling van de vitrificatie van eigen eicellen heeft het CVZ zoveel als mogelijk aansluiting gezocht bij een standpunt uit 2007 over het verzamelen, invriezen en bewaren van semen. In dit standpunt oordeelde het CVZ dat deze zorg tot de te verzekeren prestaties kan behoren. Dit is het geval als de mannelijke verzekerde een interventie ondergaat die gepaard gaat met het risico op subfertiliteit of infertiliteit. Semen kan dan voorafgaand aan de interventie veilig gesteld worden.

medische indicaties

Voor vrouwen is dezelfde redenering gevolgd. Het CVZ heeft de volgende indicaties genoemd:

1. behandelingen met chemotherapeutica die een risico op een permanente vruchtbaarheidsstoornis met zich meebrengen.
2. radiotherapeutische behandelingen waarbij de ovaria in het stralingsveld liggen en permanente schade kunnen oplopen
3. operatieve behandelingen waarbij op medische indicatie beide ovaria of grote delen daarvan moeten worden verwijderd.

Het CVZ heeft nog een aantal additionele indicaties benoemd die óf samenhangen met kenmerken van de vrouwelijke fertiliteit (medische indicatie) óf met doelmatigheids-overwegingen, namelijk:

Kenmerkende indicatie

1. *additionele medische indicatie*
Bij vrouwen met Fragiele X syndroom, Turner syndroom (XO) of galactosemie omdat zij een aantoonbaar verhoogd risico op premature ovariële insufficiëntie (POI) (vóór de 40^{ste} verjaardag) hebben;

ivf-gebonden indicaties

2. *ivf-gebonden indicaties*
tijdens het verloop van een ivf poging (mits deze poging op zich onder de basisverzekering valt):
 - a. bij onverwacht ontbreken van semen van voldoende kwaliteit;
 - b. invriezen van eicellen in plaats van invriezen van embryo's.

Bij de medische indicaties omvat de te verzekeren prestatie:

- follikelstimulatie;
- eicelpunctie;
- vitrificatie van eicellen.

fasen van een ivf-behandeling

Bij de indicaties die samenhangen met het verloop van een ivf poging gaat het alleen om vitrificeren van eicellen (follikelstimulatie en eicelpunctie hebben dan immers al plaatsgevonden).

Voor het tot stand laten komen van een zwangerschap na ontdooiing van ingevroren eicellen is een verzekerde aangewezen op de fasen 3 en 4 van een ivf-behandeling, namelijk:

1. fertilisatie;
2. embryotransfer.

organisatie en uitvoering

Voor de inzet van deze ivf-onderdelen gelden de reguliere indicatievereisten : sub- of infertiliteit. Dit betekent dat louter de beschikbaarheid van gevitricificeerde eicellen geen indicatie vormt voor (deze onderdelen van) een ivf-behandeling. Ook vloeit uit de indicatie voor vitrificatie niet automatisch een indicatie voor (deze onderdelen van) een ivf-behandeling voort.

In dit standpunt gaat het CVZ verder nog in op een aantal consequenties voor de uitvoering. De zorg voorafgaand en rond de vitrificatie van eicellen én de organisatie van het gebruik en de bewaring van de eicellen moeten aan strikte kwaliteitseisen voldoen. Het CVZ onderschrijft deze noodzaak. Deze kwaliteitseisen vloeien ook voort uit de Embryowet. Artikel 2 van deze wet schrijft voor deze zorg een modelreglement voor. Een vergunningvereiste onder de Wet bijzondere medische verrichtingen (Wbmv) zou hiervoor overwogen kunnen worden, aldus de beroepsgroep. Het is aan de minister van VWS om te besluiten of zij dit instrument wil inzetten.

kosten

Tenslotte doet het CVZ een raming van de kosten die samenhangen met deze zorg. Het schat deze kosten op maximaal € 3,6 miljoen per jaar, als alle vrouwen uit de geschatte doelgroep inderdaad overgaan tot het vitrificeren van eigen eicellen (inclusief de daaraan voorafgaande follikelstimulatie en eicelpunctie).

1. Inleiding

vitrificatie: techniek

Het invriezen van eicellen was tot voor kort niet goed mogelijk door groot verlies aan kwaliteit na ontdooiing. Dit werd in Nederland dan ook niet of nauwelijks gedaan. Vitrificatie is een nieuwe techniek voor het invriezen van lichaamsmateriaal, waarmee het invriezen van eicellen mét behoud van kwaliteit mogelijk is geworden. Met behulp van de vitrificatie-techniek kunnen eicellen ultrasnel worden ingevroren. Dit voorkomt goeddeels eventuele celschade door ijskristalvorming; bij eerdere invriesmethoden vormde dit een groot probleem voor het behoud van de kwaliteit. In Nederland werd vitrificatie van eicellen aanvankelijk alleen toegepast binnen wetenschappelijk onderzoek en slechts aangeboden aan vrouwen die om medische redenen hun vruchtbaarheid gingen verliezen. In april 2011 liet de NVOG weten deze techniek nu als voldoende veilig en effectief te beschouwen. De NVOG meent dat onderzoek in het buitenland dit heeft aangetoond, zij het dat de follow up van de zwangerschappen en de kinderen geboren na vitrificatie, nog wel geboden is. De NVOG wil vitrificatie van eicellen nu ook beschikbaar stellen aan vrouwen die om een niet medische reden hun eicellen willen laten invriezen.

veiligheid en effectiviteit

Gegeven de veiligheid en effectiviteit van deze techniek, is de vraag nu aan de orde óf en, zo ja, in hoeverre, vitrificatie van eigen eicellen onder de Zorgverzekeringswet valt. Met behulp van deze techniek kan een vrouw eicellen bewaren voor later gebruik. De aanleiding hiertoe kan een medische indicatie zijn, maar dat is niet per se nodig. Een vrouw kan hiertoe immers altijd overgaan, wanneer zij zeker wil stellen dat zij in een later stadium van haar leven over kwalitatief goede eicellen beschikt. In dit standpunt geven we aan in welke situaties vitrificatie van de eigen eicellen onder de basisverzekering valt.

follikelstimulatie en eicelpunctie

Zoals gezegd, vitrificatie maakt het mogelijk om eicellen te bewaren voor later gebruik. Deze eicellen moeten wel eerst beschikbaar zijn gemaakt en vervolgens verzameld worden. Dit betekent, in medisch-technische termen, dat er eerst follikelstimulatie (hormonale stimulatie) moet hebben plaats gevonden en vervolgens een eicelpunctie. Dit zijn de eerste twee fasen van een in-vitrofertilisatiebehandeling. Voor het gebruik van (al of niet gevitricificeerde) eicellen is fertilisatie van de eicellen noodzakelijk en aansluitend een embryotransfer. Met andere woorden, vitrificatie van eicellen omvat niet louter het invriezen en bewaren van eicellen. Hieraan gaan het stimuleren van eicelgroei en het verzamelen van eicellen vooraf. Het gebruik van eicellen bij kinderwens veronderstelt vervolgens 'fertilisatie' en 'embryotransfer' (fasen 3 en 4 van een ivf-behandeling). Samengevat betekent dit de volgende fasering:

1. follikelstimulatie;
2. eicelpunctie;
3. (mogelijke) vitrificatie van eicellen;
4. fertilisatie;
5. embryotransfer.

***vragen ter
beoordeling***

In dit standpunt moeten we dus ingaan op de volgende vragen:

1. in welke situaties valt vitrificatie van eigen eicellen (en de daaraan voorafgaande follikelstimulatie en eicelpunctie) onder de basisverzekering;
2. wat is de inhoud en omvang van de te verzekeren prestatie 'vitrificatie'.
3. in welke situaties valt het gebruik van gevitricieerde eicellen onder de basisverzekering. (in de praktijk gaat het dan om fase 3 en 4 van een ivf-behandeling).

In 2007 heeft het CVZ een standpunt ingenomen over het verzamelen, invriezen en bewaren van semen. In het onderhavige standpunt sluiten we aan bij de redeneerlijn die we rond het verzamelen, invriezen en bewaren van semen hebben ingenomen. In het volgende hoofdstuk geven we kort weer wat dit standpunt inhoudt.

In hoofdstuk 3 bespreken we de veiligheid en effectiviteit van vitrificatie van eicellen. In hoofdstuk 4 geven we aan bij welke indicaties vitrificatie van eicellen onder de basisverzekering valt en stellen we de inhoud en omvang van deze prestatie vast. Hoofdstuk 5 gaat in op de indicaties binnen de basisverzekering voor het gebruik van gevitricieerde eicellen via fertilisatie en embryotransfer. Hoofdstuk 6 beschrijft de consequenties voor de uitvoering en raamt de kosten van deze te verzekeren prestatie.

2. De te verzekeren prestatie: criteria voor beoordeling

criteria voor de beoordeling

Voor de beoordeling of een interventie behoort tot de basisverzekering zijn drie vragen van belang:

1. voldoet de interventie aan de stand van de wetenschap en praktijk, met andere woorden is zij veilig en effectief (*zie*: artikel 2.1 lid 2 Bzv);
2. past de interventie binnen de omschrijving van de te verzekeren prestaties. Voor de omschrijving van de prestatie 'geneeskundige zorg' is dan vooral de interpretatie van het begrip plegen te bieden aan de orde (*zie*: artikel 2.4 Bzv);
3. zijn er andere wettelijke voorwaarden van toepassing.

standpunt uit 2007: semen

In 2007 heeft het CVZ een standpunt ingenomen rond het verzamelen, invriezen en bewaren van semen, waarin het genoemde vragen heeft geadresseerd. Voor de beoordeling van vitrificatie van eicellen is dit standpunt van belang. Vitricatie van eicellen en het invriezen van semen hebben immers hetzelfde oogmerk: het veilig stellen van kwalitatief goed voortplantingsmateriaal voor toekomstig gebruik, gegeven een eventuele toekomstige subfertiliteit of infertiliteit. Het CVZ kwam in het standpunt tot de volgende conclusie:

Het CVZ oordeelt dat verzamelen, invriezen en bewaren van semen onder de basisverzekering valt als onderdeel van het zorgtraject dat behoort tot de volgende oncologische interventies:

1. een grote operatie aan/om de geslachtsdelen;
2. een chemotherapeutische behandeling en/of radiotherapeutische behandeling waarbij de geslachtsdelen in het stralingsgebied vallen.

Op dit standpunt is een addendum gevolgd in 2010:

Het verzamelen, invriezen en bewaren van semen valt ook onder de basisverzekering als de genoemde interventies ingezet worden bij een niet-oncologische aandoening. De aard van de interventie brengt immers de mogelijke subfertiliteit of infertiliteit met zich mee, niet de aard van de aandoening.

Het CVZ concludeerde in 2007 dat invriezen van semen een veilige en effectieve methode is, om het semen veilig te stellen voor toekomstig gebruik. In de zin van de Zvw voldoet de

techniek dus aan de stand van de wetenschap en praktijk (art. 2.1 lid 2 Bzv).¹

Verder concludeerde het CVZ dat de interventie valt onder de zorg zoals 'medisch-specialisten die plegen te bieden' (art. 2.4 lid 1 Bzv) met de volgende argumenten²:

'behandelen' van een bijwerking

Volgens de professionele normen van de beroepsbeoefenaren, zoals neergelegd in standaarden en richtlijnen, verdient ook een bijwerking van een primaire interventie behandeling. Rond het invriezen van semen betoogde het CVZ dan ook dat:

1. het invriezen van semen onderdeel is van het totale 'zorgpad' van een behandeling. Het 'behandelt' immers een mogelijke bijwerking van de primaire interventie (chemotherapie en/of radiotherapie);
2. de bijwerking op zichzelf een aandoening vormt die zorg verdient. De Centrale Raad van Beroep (1987) bestempelde infertiliteit immers als ziekte en de behandeling van infertiliteit als zorg die in beginsel ten laste van de ZFW, nu de Zvw, komt.
3. bijwerkingen van interventies behandeld worden, indien mogelijk vóórdat ze optreden, bijvoorbeeld tromboseprofylaxe bij mensen die een nieuwe heup krijgen, het voorkomen en behandelen van misselijkheid en braken bij chemotherapie, de stimulering van leukocyten door toediening van groeifactoren.

Deze argumenten leidden tot het standpunt dat het verzamelen, invriezen en bewaren van semen een te verzekeren prestatie is binnen de basisverzekering, bij de genoemde indicaties. Voor de beoordeling van de vitrificatie van eicellen betekent dit dat de effectiviteit en veiligheid van de techniek vastgesteld moeten zijn en dat vervolgens aangegeven moet worden bij welke indicaties vitrificatie van eicellen onder de basisverzekering valt. De indicaties voor het verzamelen, invriezen en bewaren van semen vormen hierbij een handvat, maar deze moeten toegesneden worden op de vrouwelijke situatie.

¹ Artikel 2.1 lid 2 Bzv luidt als volgt:

De inhoud en omvang van de vormen van zorg en diensten worden mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

² Artikel 2.4 lid 1 Bzv luidt als volgt:

Geneeskundige zorg omvat zorg zoals huisartsen, medisch-specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, met uitzondering van de zorg zoals tandarts-specialisten die plegen te bieden, alsmede paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6 met dien verstande dat (...)

3. Stand van de wetenschap en praktijk

Zoals we in hoofdstuk 2 aangaven, is de eerste vraag binnen een beoordeling of de interventie veilig en effectief is (zie: artikel 2.1 lid 2 Bzv, over de stand van de wetenschap en praktijk).

effectiviteit en veiligheid

In bijlage 1 is de rapportage van de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk opgenomen. In deze beoordeling zijn de volgende vragen beantwoord:

- Wat is de effectiviteit van vitrificatie van eicellen? De gehanteerde uitkomstmaten zijn: eicel overleving, bevruchting, embryo ontwikkeling en doorgaande zwangerschap.
- Hoe veilig is de vitrificatie van eicellen gelet op de klinische uitkomsten bij de levendgeborenen?

In bijlage 1 is de gehanteerde zoekstrategie opgenomen en zijn de bevindingen geformuleerd. Samengevat leiden deze bevindingen tot de volgende conclusies.

effectiviteit

Effectiviteit

Op basis van de beschikbare wetenschappelijke gegevens kan worden geconcludeerd dat vitrificatie een effectieve methode is voor de cryopreservatie van eicellen bij vrouwen met een goede respons op hormonale follikelstimulatie. Er is bij hen geen verschil in percentage bevruchte eicellen of doorgaande zwangerschap tussen gevitricificeerde of verse eicellen.

veiligheid

Veiligheid

Uit follow up studies blijkt dat de kans op een congenitale afwijking niet verschilt tussen kinderen geboren uit gevitricificeerde eicellen en kinderen geboren uit spontaan ontstane zwangerschappen. Vitricificatie van eicellen is daarmee zeer vermoedelijk een veilige technologie gelet op de kans op aangeboren afwijkingen

Bij de conclusies zijn de volgende opmerkingen gemaakt rond de wenselijkheid van toekomstig onderzoek.

toekomstig onderzoek

Toekomstig onderzoek

- Over de effectiviteit van vitrificatie van eicellen zijn op dit moment voornamelijk gegevens bekend bij vrouwen met een goede reactie op de hormonale stimulatie en kwalitatief goede eicellen. Het is nodig in de toekomst gegevens te verzamelen over de effectiviteit van vitrificatie van eicellen bij vrouwen met een minder goede reactie op de hormonale stimulatie.

- Meer grootschalig en lange termijn onderzoek is nodig om de klinische uitkomsten bij kinderen geboren na opwarming en bevruchting van een gevitricificeerde eicel te evalueren.

4. Indicaties voor vitrificatie binnen de basisverzekering

Gegeven de veiligheid en effectiviteit van de vitrificatie van eicellen, is de volgende vraag bij welke indicaties de vitrificatie van eigen eicellen onder de basisverzekering valt. In bijlage 2 hebben we een medische toelichting op deze indicaties opgenomen. Samengevat gaat het om de volgende drie categorieën:

medische indicaties I. Indicaties die aansluiten bij het standpunt over het verzamelen, invriezen en bewaren van semen

1. kans op een vruchtbaarheidsstoornis (subfertiliteit of infertiliteit) ten gevolge van medische behandelingen.

II. Additionele indicaties

Naast de genoemde indicaties zijn er nog twee additionele categorieën indicaties te benoemen. Deze hangen samen met:

POI

1. specifieke kenmerken van de vrouwelijke fertiliteit; een aantoonbaar verhoogd risico op premature ovariële insufficiëntie (POI) (vóór de 40ste verjaardag), los van medische behandelingen; en
2. het verloop van een ivf poging (mits deze poging op zich onder de basisverzekering valt):
 - a. onverwacht ontbreken van voldoende (voor fertilisatie geschikt) semen
 - b. invriezen van eicellen in plaats van embryo's.

ivf-gebonden indicaties

Ad I.1 Kans op een permanente vruchtbaarheidsstoornis ten gevolge van medische behandelingen

ten gevolge van medische behandeling

Hierbij gaat het om de volgende medische behandelingen:

1. Behandelingen met chemotherapeutica die een risico op een permanente vruchtbaarheidsstoornis met zich meebrengen.
2. Radiotherapeutische behandelingen waarbij de ovaria in het stralingsveld liggen en permanente schade kunnen oplopen
3. Operatieve behandelingen waarbij op medische indicatie beide (of grote delen van) ovaria moeten worden verwijderd.

Ad II.1 Kans op onvruchtbaarheid op jonge leeftijd door een aantoonbaar verhoogd risico op premature ovariële insufficiëntie

premature ovariële insufficiëntie

Los van medische interventies, zijn er vrouwen bij wie de menopauze aanzienlijk vroeger (jonger dan 40 jaar) dan gemiddeld optreedt (premature ovariële insufficiëntie). In navolging van de beroepsgroep beschouwt het CVZ deze situatie medisch gezien als een aandoening. Hierbij gaat het (wat de vergoeding betreft) om vrouwen met een aantoonbaar

hoog risico op menopauze vóór de 40^{ste} verjaardag.

Bij de meerderheid van de vrouwen met een vroegtijdige overgang is op dit moment (nog) niet een oorzaak hiervoor aanwijsbaar en zal ook vaak niet tijdig vastgesteld kunnen worden dat er sprake gaat zijn van een voortijdige overgang. Bij sommige afwijkingen kan wel al vroeg het risico op vroegtijdige menopauze worden vastgesteld.

Hierbij gaat het om vrouwen met:

- Fragiele X syndroom
- Turner syndroom (XO)
- Galactosemie

Vooralsnog geldt uitsluitend voor vrouwen met bovengenoemde aandoeningen een indicatie voor vergoeding van vitrificatie van eigen eicellen in het basispakket.

Op dit moment is niet duidelijk bij welke andere aandoeningen het verhoogde risico op POF ook tijdig vast te stellen is. Niet ondenkbaar is uiteraard dat in de (nabije) toekomst uitbreiding van deze indicaties kan plaatsvinden op basis van nieuwe wetenschappelijke informatie.

De NVOG geeft aan dat er een Europese richtlijn in ontwikkeling is over premature ovariële insufficiëntie. Hierin zal ook aandacht zijn voor de vroege detectie van de kans op ovariële insufficiëntie. Het CVZ zal zich bij het beschikbaar komen van nieuwe wetenschappelijke gegevens beraden over een mogelijke uitbreiding van bovengenoemde indicaties.

maximale aantal vitrificatie-cycli

Maximale aantal 'vitrificatie'-cycli dat in aanmerking komt voor vergoeding bij bovenstaande medische indicaties

In de *Inleiding* gaven we al aan dat het vitrificeren van eicellen slechts de beschikbaarheid van eicellen op een later tijdstip waarborgt. Willen deze eicellen bij kinderwens tot een (doorgaande) zwangerschap en een levend geboren kind kunnen leiden, dan moeten bevruchting van deze eicellen (fertilisatie) en terugplaatsing van embryo's plaatsvinden. Daarbij komen we op het terrein van de effectiviteit van ivf-behandelingen. De kans op een levend geboren kind is, uitgaande van kwalitatief goede eicellen, na drie ivf-behandelingen ongeveer 50%. Een huidige regelgeving schaaft maximaal drie ivf-pogingen onder de basisverzekering. Waarbij een 'poging' pas als 'poging' telt, als ook daadwerkelijk een eicelpunctie heeft plaatsgevonden.³ Betoogd kan worden dat een vrouw die subfertiel of infertiel kan worden bij genoemde medische indicaties, en uitgaande van een vergelijkbare kwaliteit van eicellen, bij gebruik van de gevitricieerde eicellen een vergelijkbare kans zou moeten hebben op een doorgaande

³ Deze omschrijving van poging is gekozen omdat de follikelstimulatie tegenwoordig zoveel mogelijk met lage hormoon doses wordt gedaan, om ongunstige bijwerkingen (bijv. ovariële hyperstimulatie) te voorkomen

zwangerschap en levend geboren kind. Dat leidt tot de door de beroepsgroep ondersteunde constatering, dat drie hormonale stimulatie cycli voorafgaand aan de vitrificatie passend zijn. De te verzekeren prestatie 'vitrificatie' bij de medische indicaties onder I en II omvat dan ook maximaal drie hormonale stimulaties gevolgd door eicelpunctie en vitrificatie. In de praktijk zal dit maximum overigens zelden benut worden, omdat vaak de tijd zal ontbreken om drie stimulaties uit te voeren.

ivf-gebonden indicaties

Ad II.2 Ivf-gebonden indicaties

a. Onverwacht ontbreken van semen

Gedurende een ivf-poging kan de acute noodzaak ontstaan eicellen op te slaan, omdat onverwacht geen semen beschikbaar voor de fertilisatie is of alleen semen van inferieure kwaliteit. Wanneer op dat moment de eicellen niet bewaard worden, gaan ze verloren. Uit het oogpunt van doelmatigheid is vitrificatie dan een goede oplossing. Hiermee wordt immers mogelijk gemaakt dat de hormonale stimulatie en eicelpunctie toch kunnen leiden tot bevruchting en eventuele zwangerschap en er geen ivf-poging verloren gaat. Ook wordt hiermee voor de vrouw voorkomen dat opnieuw hormonale stimulatie en een eicelpunctie nodig is.

b. Invriezen van eicellen in plaats van embryo's

Wanneer de vrouw of haar partner bezwaren hebben tegen het invriezen van embryo's binnen een ivf-cyclus, kan vitrificatie van eicellen in plaats van vitrificatie van embryo's een oplossing bieden. Per ivf-poging kunnen dan door successievelijke ontgooing uiteindelijk toch alle eicellen benut worden. Niet vitrificeren zou immers betekenen dat eicellen verloren gaan en er mogelijk opnieuw een hormonale stimulatie en eicelpunctie nodig zijn.

De twee ivf-gebonden indicaties voor vitrificatie gelden alleen als de ivf-poging in uitvoering op zichzelf onder de basisverzekering valt. Hierbij omvat de te verzekeren prestatie uiteraard alleen de vitrificatie in de betrokken cyclus. De stimulatie en punctie behoren immers tot de al in gang zijnde ivf-poging.

⁴ Van preventie verzekerd, publicatienr, CVZ, 2007

http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/rapporten/2007/rpt0707+verzekerde+preventie.pdf

⁵ Onder de Zorgverzekeringswet vallen vormen van preventie die gericht zijn op het individu. De Zvw omvat immers een individuele schadeverzekering. De preventie die binnen het domein van de Zvw valt, onderscheidt het CVZ in geïndiceerde en zorggerelateerde preventie.

'Geïndiceerde preventie' is de zorg die erop gericht is het ontstaan van ziekte te voorkomen bij een individu met een verhoogd risico op die ziekte. Voorbeelden zijn de behandeling van verhoogde bloeddruk en de behandeling van verhoogd cholesterol om hart- en vaatziekten te bestrijden. 'Zorggerelateerde preventie' is de zorg die gericht is op het voorkómen van:

- complicaties;
- het verergeren van de ziekte;
- beperkingen (bijvoorbeeld in de mobiliteit en in zintuiglijke functies).

Slechts de bovengenoemde ivf-gebonden indicaties komen in aanmerking voor vergoeding uit het basispakket.

Wanneer in de toekomst op basis van wetenschappelijk onderzoek mocht blijken dat vitrificatie van eicellen meer in het algemeen of bij andere specifieke indicaties voordelen biedt boven vitrificatie van embryo's, kan het CVZ hierover een additioneel standpunt innemen.

***niet-medische
indicaties***

Aanvullende overwegingen bij het onderscheiden van medische indicaties in het kader van de Zvw

In aanvulling op het standpunt over het verzamelen, invriezen en bewaren van semen, zijn er nog enkele overwegingen die het CVZ wil vermelden bij de medische indicaties. Deze hangen samen met een belangrijk kenmerk van de vrouwelijke fertiliteit wat niet/ nauwelijks speelt bij mannen; namelijk dat eicellen met het vorderen van de leeftijd verliezen aan kwaliteit en uiteindelijk ontbreken. In de *Inleiding* gaven we al aan dat iedere vrouw kan besluiten eicellen te verzamelen en te bewaren (vitrificatie) voor later gebruik. Een vrouw kan hiertoe overgaan omdat zij zeker wil stellen dat zij hoe dan ook in een later stadium van haar leven over kwalitatief goede eicellen beschikt. Het CVZ beperkt in zijn standpunt de vergoeding van vitrificatie (en bijbehorende fasen) tot de genoemde medische en ivf-gebonden indicaties. Dit vloeit voort uit het karakter van de Zvw. De Zvw is immers een schadeverzekering die de vermogensschade compenseert die een verzekerde lijdt, vanwege 'een behoefte aan geneeskundige zorg'. Aldus wordt het te verzekeren risico onder de Zvw omschreven in artikel 2.10 Zvw. Dit betekent dat de basisverzekering als uitgangspunt een 'aandoening' neemt, waarvoor de verzekerde zorg ontvangt. In zijn rapport *Van preventie verzekerd* heeft het CVZ aangegeven wanneer preventieve zorg onder de Zvw kan vallen.⁴ Dit is onder andere aan de orde als er sprake is van een hoog risico op een aandoening. Het gaat dan om geïndiceerde preventie.⁵ Het hoog risico is in casu het risico van sub- of infertiliteit. Bij de 'medische' indicaties in dit standpunt is dit hoge risico inderdaad aan de orde; bij het normale verouderingsproces is dat niet het geval.

Samenvattend

In dit hoofdstuk hebben we de indicaties voor vitrificatie beschreven. Naast de medische indicaties, zijn er een aantal additionele indicaties waaraan doelmatigheidsoverwegingen ten grondslag liggen. Bij de medische indicaties omvat de te verzekeren prestatie het stimuleren, het verzamelen en het vitrificeren van de eicellen. Bij de overige indicaties, die samenhangen met een ivf-poging die al in gang gezet is, omvat de te verzekeren prestatie alleen het vitrificeren van de eicellen.

5. Het gebruik van gevitricideerde eicellen

fertilisatie en embryotransfer

In het voorgaande hoofdstuk hebben we aangegeven bij welke indicaties het vitrificeren van eicellen en de eventueel daaraan voorafgaande fasen onder de basisverzekering vallen. Voor het vaststellen van de inhoud en omvang van de te verzekeren prestatie zijn de conclusies in hoofdstuk 4 nog niet voldoende. In de inleiding gaven we al aan dat voor het gebruik van de gevitricideerde eicellen het zorgpad in-vitrofertilisatie ingezet moet worden, namelijk

1. (vitrificatie);
2. fertilisatie;
3. embryotransfer.

'redelijkerwijze aangewezen zijn op'

De beschikbaarheid van kwalitatief goede eicellen, mocht subfertiliteit of infertiliteit optreden, vormt het uitgangspunt voor de vitrificatie van eicellen. De follikelstimulatie en eicelpunctie zijn noodzakelijk onderdeel van de te verzekeren prestatie, om de beschikbaarheid van de eicellen zeker te stellen. De vraag is nu welke voorwaarden gelden voor een vergoeding onder de basisverzekering voor de overige twee fasen van de Ivf-behandeling, de fertilisatie en embryotransfer, bij een vrouw die over gevitricideerde eicellen beschikt. Bij de beantwoording van deze vraag kunnen we kort zijn. We gaan uit van de bestaande regelgeving: een vrouw moet 'redelijkerwijze aangewezen zijn op' de te verzekeren prestatie in-vitrofertilisatie in de zin van vastgestelde subfertiliteit of infertiliteit (art. 2.1 lid 3 Bzv).⁶ Dit betekent dus dat er inderdaad sprake moet zijn van een indicatie voor ivf (die in dit geval dan de fasen 3 en 4 omvat: fertilisatie en embryotransfer). Voor de vergoeding van (fasen 3 en 4 binnen) een ivf-behandeling onder de basisverzekering leidt dit tot twee conclusies:

- een indicatie voor ivf vloeit niet automatisch voort uit een eerdere indicatie voor vitrificatie;
- de beschikbaarheid van gevitricideerde eicellen is op zichzelf geen indicatie voor ivf ten laste van de basisverzekering.

uitvoeringspro- blemen indica- tstelling ivf

Aandachtspunten bij de indicatie voor ivf

Aan de bepalingen in de Zvw is geen eenduidige indicatie voor in-vitrofertilisatie te ontleen. In het Besluit zorgverzekering is immers alleen het algemene indicatievereiste neergelegd. (artikel 2.1 lid 3 Bzv : 'redelijkerwijze aangewezen zijn op', zie noot 6). Bij de uitvoering levert dit voor zorgverzekeraars problemen op. De Embryowet stelt weliswaar de leeftijdsgrens van 45 jaar voor het terugplaatsen van een embryo bij een vrouw, maar de Embryowet geldt niet in het buitenland. De

⁶ Artikel 2.1 lid 3 Bzv luidt als volgt:

Onverminderd hetgeen is bepaald in de artikelen 2.4 tot en met 2.15, heeft de verzekerde op een vorm van zorg of een dienst slechts recht voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

Zorgverzekeringswet vergoedt echter wel zorg die verleend is in het buitenland. De beschikbaarheid van gevitricificeerde eicellen van goede kwaliteit geeft een vrouw de mogelijkheden tot zwangerschap tot voorbij de vruchtbare leeftijd. Vitricificatie van eicellen en de mogelijkheid van ivf-behandeling in het buitenland onder de basisverzekering, kunnen de bestaande uitvoeringsproblemen bij de indicatiestelling ivf vergroten. In dit standpunt gaat het CVZ niet verder in op deze problemen. Het ministerie van VWS heeft het CVZ om een uitvoeringstoets rond de vergoeding voor in-vitrofertilisatie binnen de Zwv gevraagd. In deze uitvoeringstoets komen een aantal punten aan de orde die de conclusies van dit standpunt kunnen raken.

6. Consequenties voor de uitvoering en kosten

<i>counseling</i>	<p><u>Organisatie en counseling</u></p> <p>Vitrificatie van eicellen omvat het omgaan met geslachtscellen buiten het lichaam en staat bovendien niet los van de overige fasen van een ivf-behandeling. Deskundigen wezen er dan ook in de mondelinge consultatie al op, dat over het technisch proces van vitrificatie van eicellen niet lichtvaardig gedacht moet worden en dat daarnaast zorgvuldige counseling van potentiële zorggebruikers de aandacht vergt van de zorgaanbieders. In de bestaande ivf-centra is al veel ervaring met dergelijke counseling.</p>
<i>vitrificatie van eicellen in ivf-centra</i>	<p>Gezien de eisen die organisatie en kwaliteit stellen, verdient het aanbeveling om vitrificatie van eicellen alleen te laten plaatsvinden in ivf-centra, aldus de beroepsgroep. Het gaat daarbij niet alleen om de zorg voorafgaand aan en rond de vitrificatie, maar ook de organisatie van de bewaring van de eicellen. Immers, aan instellingen waar embryo's buiten het menselijk lichaam tot stand worden gebracht, legt de Embryowet de verplichting op een protocol vast te stellen betreffende handelingen met geslachtscellen en embryo's. Artikel 2 stelt dat het protocol van de instelling in ieder geval regels moet bevatten betreffende de zeggenschap over geslachtscellen en embryo's, het tot stand brengen van embryo's buiten het menselijk lichaam, het tot stand brengen van een zwangerschap met deze embryo's en het gebruik van geslachtscellen en embryo's voor andere doeleinden. De beroepsgroep meent dat een vergunningvereiste onder de Wet bijzondere medische verrichtingen een overweging is. Het CVZ onderschrijft de noodzaak van het vaststellen strikte kwaliteitseisen voor de zorg rond deze 'interventie' en voor het gebruik en bewaren van geslachtscellen, zoals in het modelreglement moet worden vastgelegd. Het is aan de minister van VWS om te besluiten of zij het instrument van de Wbmv hiervoor wil inzetten.</p>
<i>modelreglement</i>	<p>Wat het modelreglement betreft. Dit dient als richtlijn en kan op grond van plaatselijke omstandigheden in details worden aangevuld. Door te handelen volgens het modelreglement volgt men de wet en verwacht wordt dat het modelreglement een bijdrage levert aan het zorgvuldig omgaan met geslachtscellen en embryo's, zowel bij in-vitrofertilisatie (ivf), intracyto-plasmatische sperma-injectie (ICSI) met eigen geslachtscellen, alsook bij de procedure betreffende eiceldonatie.</p>
<i>bewaargeving en praktische problemen</i>	<p><u>Bewaargeving en bewaarkosten</u></p> <p>De bewaargeving van de eicellen kan langdurig zijn. In het standpunt rond het semen is bepaald, dat de bewaarkosten na het eerste jaar voor rekening van de verzekerde zijn (€ 40). De</p>

overweging hierbij was, dat de verzekerde dan jaarlijks bewust de afweging maakt of hij de bewaargeving wil voortzetten. In de praktijk blijkt dit voor de centra een omslachtig administratieve operatie met zich mee te brengen: het opsporen en benaderen van verzekerden die niet altijd de centra op de hoogte brengen van verhuizingen. In de consultatie hebben we de betrokken partijen gevraagd een praktische oplossing uit te denken voor dit punt. Zij hebben aangegeven dat de meeste centra het op prijs stellen om op gezette tijden contact te hebben met diegenen die zaadcellen, eicellen of embryo's in bewaring hebben gegeven. Ze hebben toegezegd via betrokken werkgroepen met suggesties te komen voor een praktische oplossing.

bekostiging

Bekostiging en DBC-onderhoud

Voor vitrificatie van eicellen zijn de volgende zorgactiviteiten omschreven.

Zorgactiviteit_code	Zorgactiviteit_omschrijving
191122	Vitrificatie en opslag eicellen, eenmalige kosten.
191123	Vitrificatie en opslag eicellen, per jaar.
191124	Vitrificatie en opslag eicellen, onderzoek eicellen.

Deze ZA-codes hebben volgens de laatst uitgeleverde ZA-tabel (RZ12b)

- tarieftype 13 (Verrichtingen niet vallend onder de DBC declaratie) en
- aanspraakcode 2605 (Zorgactiviteiten In-vitrofertilisatie IVF).

Het CVZ zal DBC-onderhoud op de hoogte brengen van dit standpunt zodat zij onderscheid kunnen aanbrengen in indicaties die wél of niet onder de Zvw vallen.

7. Raming van aantallen en kosten per jaar

Schatting van aantallen indicaties en kosten die samenhangen met het verzamelen, vitrificeren en bewaren van eicellen (jaarlijks)

In dit standpunt onderscheiden we de volgende indicaties voor de kostenraming:

- 1. medische indicaties:**
 - oncologische indicaties;
 - premature ovariële insufficiëntie.

medische indicaties

Bij deze indicaties omvatten de geraamde kosten de volgende zorg: follikelstimulatie, eicelpunctie en vitrificatie. De oncologische indicaties zullen over het algemeen maximaal één cyclus (stimulatie, punctie, vitrificatie) omvatten. Bij premature ovariële insufficiëntie kunnen dit er twee of drie zijn.
- 2. ivf-gebonden indicaties:**
 - onbeschikbaarheid semen;
 - invriezen eicellen in plaats van embryo's.

ivf-gebonden indicaties

Bij deze indicaties omvatten de geraamde kosten alleen de vitrificatie van eicellen.
- 3. extra ivf-behandelingen**

extra ivf-behandelingen

In deze kostenraming hebben we niet de extra ivf-behandelingen meegenomen die ingezet worden, doordat er gevitricificeerde eicellen van goede kwaliteit beschikbaar zijn, waar die zonder vitrificatie ontbroken hadden. Een schatting van dit aantal is namelijk lastig te geven: hoeveel vrouwen worden daadwerkelijk infertiel ten gevolge van één van de genoemde interventies, hoeveel vrouwen hebben binnen deze groep een kinderwens en hoeveel vrouwen gaan vervolgens over tot ivf? Daarnaast geldt dat de hormonale stimulatie en eicelpunctie binnen de ivf-behandeling de grootste 'kostenpost' vormen Dit onderdeel wordt al meegenomen bij de kosten voor vitrificatie bij medische indicaties.

I. De volgende prestatiecodes zijn van toepassing

OMSCHRIJVING	DBC - prestatiecode	KOSTEN - €
STIMULATIE POLIKLINIEK	140228 - 0773404	734,89
PUNCTIE POLIKLINIEK	140226 - 0773302	891,92
VITRIFICATIE		ca. 400,00
BEWAARKOSTEN/ JAARLIJKS		ca. 40,00

II. Raming van de (jaarlijkse) kosten die samenhangen met vitrificatie van eicellen bij genoemde indicaties

INDICATIES	AANTAL *	KOSTEN/ cyclus *	KOSTEN/ indicatie *	TOTAAL *		
MEDISCH						
oncologisch ¹	650	2035	2035	1.322.750		
prem. ovarieel falen ²	350	2035	4070	6105	1.424.500	2.136.750
IVF-GEBONDEN						
semen onbeschikbaar	150	400	400	60.000		
eicellen i.p.v. embryo's ³	150	400	800	120.000		
BEWAARKOSTEN						
jaarlijks nieuw	1300			52.000	52.000	
TOTAAL - JAARLIJKS				2.979.250	3.691.500	

* - getallen zijn geschat en jaarlijks; de getallen zijn aangeleverd door vertegenwoordigers van de beroepsgroep.

- bedragen zijn in € en afgerond.

¹ bij deze indicaties gaat het over het algemeen om één cyclus.

² bij deze indicatie kan het om 2 - 3 cycli gaan.

³ bij deze indicatie kan het aantal cycli variëren van 1 tot 3. We zijn in de berekening uitgegaan van het gemiddelde, 2.

8. Consultatie van partijen

Het concept-standpunt is ter consultatie toegestuurd aan:

- de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG);
- Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM);
- Nederlandse Zorgautoriteit;
- DBC-Onderhoud;
- Zorgverzekeraars Nederland.

reactie NVOG en KLEM

Van de NVOG en KLEM is een gezamenlijke reactie ontvangen. (bijlage 4) Ze onderschrijven de conclusies van het concept-rapport en menen dat de gehanteerde indeling een goed houvast biedt voor de dagelijkse patiëntenzorg.

Zij menen verder dat het verkrijgen en opslaan van eicellen alleen zouden moeten plaatsvinden in een centrum met vergunning voor ivf. Dit advies sluit aan bij de voorwaarden voor verantwoorde toepassing die de NVOG en KLEM hebben neergelegd in hun addendum bij hun standpunt *Vitrificatie van humane eicellen en embryo's* van 2010. Het CVZ zal dit advies onder de aandacht van het ministerie van VWS brengen.

NVOG en KLEM stellen enkele tekstuele wijzigingen voor ter verduidelijking van de omschrijving van de medische indicaties. Deze neemt het CVZ over (zie bijlage). Men verzoekt daarnaast om opname van een extra medische indicatie voor vitrificatie van eicellen; namelijk bij vrouwen met tenminste één familielid met bewezen (niet iatrogene) premature ovariële insufficiëntie. Het CVZ neemt deze indicatie niet op vanwege het ontbreken van wetenschappelijke gegevens over de voorspellende waarde van de familie anamnese voor de kans op premature ovariële insufficiëntie.

NVOG en KLEM stellen ook voor follow up onderzoek van zwangerschappen met behulp van gevitricieerde eicellen in het tarief te verwerken. Dit voorstel brengt het CVZ onder de aandacht van de NZa en DBC-onderhoud.

NVOG en KLEM maken een nuancering bij één van de ivf-gebonden indicaties, namelijk de vitrificatie 'bij overwegende bezwaren'. Zij menen dat deze, strikt genomen, niet als medische indicatie gekwalificeerd kan worden. De keuze om niet alle beschikbare eicellen te bevruchten en de niet-bevruchte in te vriezen (in plaats van de mogelijke ontstane embryo's in te vriezen), komt voort uit een persoonlijke levensvisie en is niet gebaseerd op medische noodzaak, aldus de NVOG en KLEM. Het CVZ onderschrijft dat deze indicatie niet-medisch is. In het standpunt staat deze dan ook geschaard onder de ivf-gebonden indicaties. De overwegingen voor het vergoeden van de vitrificatie van eicellen in dit specifieke geval staan los van een oordeel over de levensvisie

van betrokken verzekerden:

- uit oogpunt van pakketbeheer is er geen reden om de voorkeur te geven aan het invriezen van embryo's boven eicellen;
- het verloren laten gaan van niet-bevruchte eicellen kan leiden tot een hormoonstimulatie en eicelpunctie die bij vitrificatie van de beschikbare, onbevruchte eicellen vermeden hadden kunnen worden.

Zorgverzekeraars Nederland lieten weten in te kunnen stemmen met het concept-standpunt. Zij vroegen zich wel af of de extra kosten voor het vitrificeren van eicellen binnen een ivf-poging (in plaats van het invriezen van embryo's) niet voor rekening van de verzekerde zouden moeten komen.

Van de NZa en DBC-onderhoud is geen reactie ontvangen.

9. Vaststelling standpunt

Het CVZ heeft een standpunt ingenomen over vitrificatie van (eigen) eicellen. In dit standpunt is vastgesteld bij welke indicaties vitrificatie van (eigen) eicellen onder de basisverzekering valt. Daarnaast heeft het de inhoud en omvang van de prestatie 'vitrificatie van (eigen) eicellen' vastgesteld.

Het standpunt houdt het volgende in.

Vitrificatie van (eigen) eicellen valt onder de basisverzekering bij de volgende indicaties.

1. behandelingen met chemotherapeutica die een risico op een permanente vruchtbaarheidsstoornis met zich meebrengen.
2. radiotherapeutische behandelingen waarbij de ovaria in het stralingsveld liggen en permanente schade kunnen oplopen
3. operatieve behandelingen waarbij op medische indicatie beide ovaria of grote delen daarvan moeten worden verwijderd.

Deze indicaties sluiten aan bij het standpunt van het CVZ rond het verzamelen, invriezen en bewaren van semen.

Het CVZ heeft nog een aantal additionele indicaties benoemd die óf samenhangen met kenmerken van de vrouwelijke fertiliteit (medische indicatie) óf met doelmatigheids-overwegingen, namelijk:

1. *additionele medische indicatie*
Bij vrouwen met Fragiele X syndroom, Turner syndroom (XO) of galactosemie omdat zij een aantoonbaar verhoogd risico op premature ovariële insufficiëntie (POI) (vóór de 40^{ste} verjaardag) hebben;
2. *ivf-gebonden indicaties*
tijdens het verloop van een ivf poging (mits deze poging op zich onder de basisverzekering valt) :
 - a. bij onverwacht ontbreken van semen van voldoende kwaliteit;
 - b. invriezen van eicellen in plaats van invriezen van embryo's.

Bij de medische indicaties omvat de te verzekeren prestatie:

- follikelstimulatie;
- eicelpunctie;
- vitrificatie van eicellen.

Bij de indicaties die samenhangen met het verloop van een ivf poging gaat het alleen om het vitrificeren van de eicellen (follikelstimulatie en eicelpunctie hebben dan immers al plaatsgevonden).

Voor het tot stand laten komen van een zwangerschap na ontdooiing van ingevroren eicellen is een verzekerde aangewezen op de fasen 3 en 4 van een ivf-behandeling, namelijk:

- fertilisatie;
- embryotransfer.

Voor de inzet van deze ivf-onderdelen gelden de reguliere indicatievereisten : sub- of infertiliteit. Dit betekent dat louter de beschikbaarheid van gevitricificeerde eicellen geen indicatie vormt voor (deze onderdelen van) een ivf-behandeling. Ook vloeit uit de indicatie voor vitrificatie niet automatisch een indicatie voor (deze onderdelen van) een ivf-behandeling voort.

De jaarlijkse bewaarkosten (nà het eerste jaar) komen voor rekening van de verzekerde.

Dit standpunt is vastgesteld op 3 april 2012.

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

Bijlage 1	Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk van Vitrificatie van eicellen
Volgnummer	2011124968
Afdeling	ZORG-ZA
Auteurs	mw. J.T.M. Derksen, gynaecoloog

Vitrificatie van eicellen

Vraagstelling, uitkomstmaten en literatuur onderzoek

Vraagstelling.

Wat is de effectiviteit van vitrificatie van eicellen?

Uitkomstmaten.

Eicel overleving, bevruchting, embryo ontwikkeling en doorgaande zwangerschap.

Veiligheid.

Hoe veilig is de vitrificatie van eicellen gelet op de klinische uitkomsten bij de levendgeborenen?

Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

Het CVZ heeft in oktober 2011 in Medline een literatuur search verricht met de zoektermen

(vitrificat*[tiab] OR vitrified[tiab])

AND

("Oocytes"[Mesh] OR oocyte[tiab] OR oocytes[tiab])

AND

(birth[tiab] OR births[tiab] OR birthrate[tiab] OR birthrates[tiab] OR pregnancy outcome OR pregnancy rate OR deliver*[tiab])

Selectiecriteria

In -en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Inclusiecriteria: meta analyse/ RCT en vermelding van een of meerdere van de uitkomstmaten uit de vraagstelling.

Om meer zicht te krijgen op de veiligheid van de behandeling voor de hieruit geboren kinderen werden tevens artikelen geïncludeerd met follow up gegevens hierover.

Resultaten literatuur search

- **Effectiviteit.**

Gevonden werd een zeer recente systematische review en meta analyse van RCT's waarin vitrificatie van eicellen vergeleken werd met verse eicellen of slow-cooling van eicellen.ⁱ Deze meta analyse van Cobo werd als uitgangspunt gekozen voor de beoordeling van de effectiviteit van vitrificatie van eicellen.

- **Veiligheid.**

Daarnaast selecteerden we 4 artikelen met follow up gegevens over de levendgeborenen.^{ii,iii,iv,v}

Noyesⁱⁱ beschrijft gegevens naar aanleiding van een literatuur search tot en met 2008 en over de periode daarna vonden we in onze search nog 3 artikelen.

Bespreking literatuur

1. Effectiviteit

In de systematische review van Coboⁱ werden 5 RCT's met vitrificatie van humane eicellen gevonden waarin ten minste één van de uitkomstmaten: eicel overleving, bevruchting, embryo ontwikkeling en zwangerschapscijfers wordt genoemd.

De primaire uitkomstmaat in deze meta analyse was het percentage doorgaande zwangerschappen gedefinieerd als foetale hartactie bij zwangerschapsduur van 12 weken. In totaal werden 4282 gevitriciceerde eicellen, 3524 verse eicellen en 361 slow-cooling eicellen in de meta analyse meegenomen.

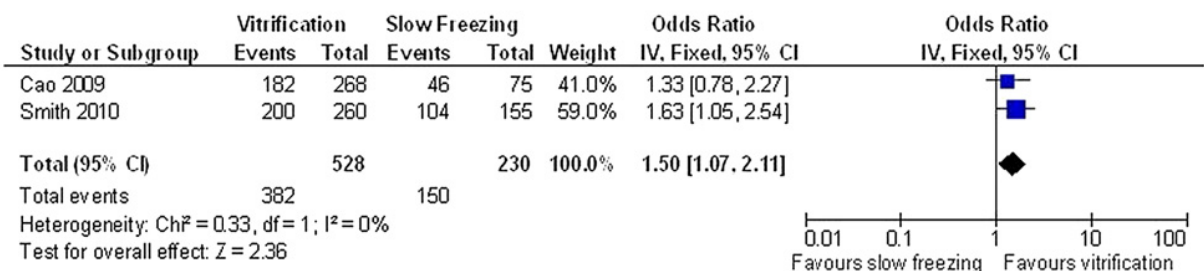
Gegevens over het percentage doorgaande zwangerschappen werden niet gepooled omdat slechts in één van de 5 studies gerandomiseerd werd voor embryo's verkregen uit gevitriciceerde eicellen. In deze studie was het percentage doorgaande zwangerschappen 49,1 en 48,3 % in respectievelijk de vitrificatie en verse groep.

Gegevens over het percentage bevruchte eicellen werden wel gepooled.

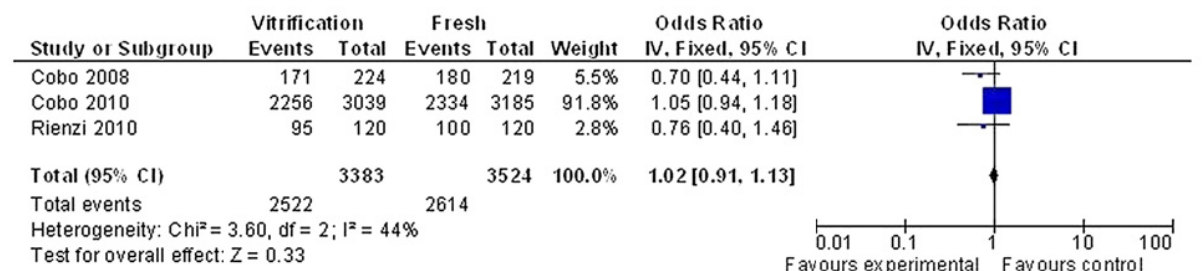
De figuur hieronderⁱ laat de Odds ratio voor het percentage bevruchte eicellen zien.

Gevitriciceerde eicellen werden vaker bevrucht dan slow cooling eicellen. Het percentage bevruchtingen verschilde niet tussen gevitriciceerde en verse eicellen.

A Vitricification vs. Slow freezing. Fixed effects model



B Vitricification vs. Fresh oocytes. Fixed effects model



De gegevens uit de meta analyse ondersteunen de hypothese dat de bevruchting, de ontwikkeling van een embryo en het ontstaan van zwangerschap niet significant verschillen tussen gevitriciceerde en verse eicellen. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat slow cooling slechtere resultaten geeft.

De voornaamste beperkingen van de meta analyse zijn

- Er konden slechts 5 RCT's geïnccludeerd worden
- De externe validiteit is mogelijk beperkt doordat de geïnccludeerde vrouwen allen een goede respons op de hormonale stimulatie hadden
- In de studies werden twee verschillende technieken voor vitrificatie gebruikt.
- Slechts in 1 van de studies werd een groot aantal eicellen geïnccludeerd waardoor deze een grote impact had op de conclusies.

De conclusie van de meta analyse is dat op basis van het beschikbare bewijs vitrificatie een effectieve methode is voor de cryopreservatie van eicellen. Aangegeven wordt dat meer grootschalig onderzoek nodig om de klinische uitkomsten van de geboren kinderen te evalueren.

2. Veiligheid

Noyesⁱⁱ maakte in 2009 een databank van alle levend geboren na cryopreservatie van eicellen, zowel vitrificatie als ook slow cooling. In totaal werden 936 levend geboren geregistreerd. De kans op een congenitale afwijking bleek niet te verschillen met die van kinderen geboren uit spontaan ontstane zwangerschappen. De auteur pleit voor een wereldwijde registratie van baby's geboren uit gecryopreserveerde eicellen om zo eventuele problemen bij de kinderen eerder op het spoor te komen.

Songⁱⁱⁱ beschrijft de uitkomsten van spoed vitrificatie van eicellen bij 15 vrouwen. De eicellen werden tijdens een IVF procedure 'acuut' ingevroren bij afwezigheid van sperma door medische oorzaak (ontbreken van spermatozoa in ejaculaat en mislukte testiculaire punctie voor verkrijging van zaadcellen). In een latere fase werd alsnog een ICSI procedure uitgevoerd. Dertig embryo's werden geselecteerd en 8 van de 15 vrouwen werden zwanger. Er werden 9 gezonde baby's geboren.

Kort^{iv} vergeleek 162 baby's na IVF met verse eicellen met 131 baby's na IVF met gevitriciceerde eicellen. Hierbij werd geen verschil in adverse outcomes gevonden.

Cobo^v Retrospectieve cohort studie. Vergelijking tussen 212 levendgeborenen na IVF met vitrificatie van eicellen en 315 levend geboren na IVF met verse eicellen. Geen verschillen in obstetrische en perinatale uitkomsten van zwangerschappen ontstaan met verse of gevitriciceerde eicellen.

Conclusies

1. Effectiviteit

Op basis van de beschikbare wetenschappelijke gegevens kan worden geconcludeerd dat vitrificatie een effectieve methode is voor de cryopreservatie van eicellen bij vrouwen met een goede respons op eicelstimulatie. Er is geen verschil in percentage bevruchte eicellen tussen gevitriciceerde of verse eicellen. Voor het percentage doorgaande zwangerschappen is er level A2 evidence voor gelijke waarde van verse versus gevitriciceerde eicellen.

2. Veiligheid

Uit follow up studies blijkt de kans op een congenitale afwijking niet te verschillen tussen kinderen geboren uit gevitriciceerde eicellen en kinderen geboren uit spontaan ontstane zwangerschappen.

Vitrificatie van eicellen is daarmee zeer vermoedelijk een veilige technologie gelet op de kans op aangeboren afwijkingen

Toekomstig onderzoek

- Over de effectiviteit van vitrificatie van eicellen zijn op dit moment met name gegevens bekend bij vrouwen met een goede reactie op de hormonale stimulatie en kwalitatief goede eicellen. Het is nodig in de toekomst gegevens te verzamelen over de effectiviteit van vitrificatie bij vrouwen met een minder goede reactie op hormonale stimulatie.
- Meer grootschalig en lange termijn onderzoek is nodig om de klinische uitkomsten bij kinderen geboren na opwarming en bevruchting van een gevitricificeerde eicel te evalueren.

Bijlage 2	Medische indicaties voor vitrificatie van eicellen
Volgnummer	2011125001
Afdeling	ZORG-ZA
Auteur	mw. J.T.M. Derksen, gynaecoloog

Medische indicaties voor vitrificatie van eigen eicellen die in aanmerking komen voor vergoeding uit het basispakket

De voordelen van vitrificatie van eicellen liggen in de mogelijkheid tot opslag van eicellen. In een later stadium kan dan bevruchting buiten het lichaam en inbrengen van het embryo in de baarmoeder (IVF) plaatsvinden.

Door het opslaan van eicellen kunnen bevruchting en terugplaatsing van embryo's in verband met kinderwens worden uitgesteld tot een latere periode in het leven. Dat is vooral van belang voor vrouwen (zonder partner) die een dringende medische behandeling moeten ondergaan op basis waarvan ze hun vruchtbaarheid kunnen verliezen.

Bij de toepassing van vitrificatie van eicellen moet bij de counseling en de behandeling van vrouwen die in aanmerking kunnen komen voor vitrificatie rekening gehouden worden met het feit dat de cryopreservatie op basis van wetenschappelijke gegevens met name aantoonbaar effectief is bij vrouwen met een goede reactie op de hormonale eicelstimulatie.

Medische indicaties voor de vitrificatie van eigen eicellen zijn:

1. kans op onvruchtbaarheid of verminderde vruchtbaarheid ten gevolge van medische behandelingen
2. kans op onvruchtbaarheid op jonge leeftijd door premature ovariële insufficiëntie (vóór de 40^{ste} verjaardag) die niet gerelateerd is aan medische behandelingen

Ad 1. Kans op onvruchtbaarheid of verminderde vruchtbaarheid ten gevolge van medische behandelingen

Hierbij gaat het om de volgende medische behandelingen met een risico op permanent verlies van vruchtbaarheid:

- Behandelingen met chemotherapeutica die een risico op een permanente vruchtbaarheidsstoornis met zich meebrengen.
- Radiotherapeutische behandelingen waarbij de ovaria in het stralingsveld liggen en permanente schade kunnen oplopen
- Operatieve behandelingen waarbij op medische indicatie beide ovaria of grote delen daarvan moeten worden verwijderd.

Bovengenoemde behandelingen zullen meestal toegepast worden bij oncologische indicaties, maar de medische indicatie ontstaat ook wanneer het om andere indicaties gaat. Het is immers niet de indicatie, maar de behandeling die de vruchtbaarheidsstoornis kan veroorzaken.

Achtergrondgegevens over (oncologische) behandelingen en vruchtbaarheid.

Ongeveer 10% van de mensen met kanker is jonger dan 45 jaar en 1% is jonger dan 20 jaar. Wanneer bij mensen van 20-45 jaar kanker wordt geconstateerd gaat het vaak om borstkanker, lymfoom, huidkanker (exclusief basaalcelkanker en plaveiselcelkanker) en leukemie.^{vi}

Kankerbehandeling kan leiden tot verminderde vruchtbaarheid (subfertiliteit) of onvruchtbaarheid (infertiliteit). Bij de kankerbehandeling kan verwijdering van de eierstokken nodig zijn, ook kunnen deze permanente schade oplopen door behandeling met chemotherapie of bestraling.

De gevolgen van chemotherapie en bestraling op de vruchtbaarheid hangen samen met de leeftijd van de patiënte, de dosering, de lokalisatie van de tumor en het type behandeling. Wanneer patiënten zowel chemotherapie als ook radiotherapie nodig hebben kan hierdoor het risico op schade vergroot zijn. In geval van chemotherapie lijken alkylerende medicijnen als cyclofosfamide het grootste risico op uitval van de ovariële functie met zich mee te brengen; vooral bij vrouwen ouder dan 40 jaar. Oudere vrouwen lopen ook een groter risico op uitval van de ovaria door radiotherapie.

Methoden om de vruchtbaarheid potentieel te behouden bij kankerbehandeling verschillen per leeftijdsgroep en aard van de behandeling.

- Pre puberale vrouwen: invriezen van ovarieel weefsel. (experimenteel) hiervoor is een operatie nodig.
- Pre puberale of volwassen vrouwen: chirurgische verplaatsing van de eierstokken buiten het stralingsveld bij radiotherapie.
- Volwassen vrouwen: cryopreservatie van embryo's, eicellen of ovarieel weefsel. (In Nederland wordt niet gekozen voor 'stilleggen' van de ovaria met medicijnen.)

Omdat invriezen van ovarieel weefsel nog experimenteel is zullen volwassen vrouwen vooral kiezen voor invriezen van embryo's of eicellen. De voorbereidende behandelingen voor zowel invriezen van embryo's als eicellen zijn vergelijkbaar. Vrouwen moeten een hormonale stimulatie ondergaan om meerdere eicellen te laten rijpen. Deze worden vervolgens met een punctienaald via de schede uit de ovaria gepuncteerd. Daarna worden ze ofwel direct ingevroren als eicellen of eerst bevrucht om vervolgens ingevroren te worden als embryo's. Vooral voor alleenstaande vrouwen heeft het invriezen van eicellen grote voordelen, omdat daarvoor geen semen (donor) nodig is. De vereiste hormonale stimulatie zou nadelig kunnen zijn voor vrouwen met een hormoonafhankelijke kanker (bijvoorbeeld borstkanker). Ook zou er onvoldoende tijd voorafgaande aan de oncologische behandeling kunnen zijn voor vitrificatie van eicellen, die immers voorafgegaan wordt door follikelstimulatie en eicelpunctie. De behandelende arts zal dat in overleg met de betrokken vrouw moeten afwegen.

Ad 2. Kans op onvruchtbaarheid op jonge leeftijd door Premature Ovariële Insufficiëntie (POI) (falen van de werking van de eierstokken vóór de 40ste verjaardag)

Vrouwen met een hoog risico op premature ovariële insufficiëntie (POI) hebben, met name bij afwezigheid van een partner, door vitrificatie van eigen eicellen een kans op latere leeftijd toch nog zwanger te kunnen worden van een genetisch eigen kind.

De kans op een vroegtijdige afname van de ovariumfunctie (premature ovariële insufficiëntie) is 1 op 1000 bij vrouwen jonger dan 30 jaar en 1 op 100 bij vrouwen jonger dan 40 jaar. Hierin is ook vroegtijdige uitval van de ovariumfunctie door medische behandelingen meegenomen. In 60-70% van de gevallen is niet een oorzaak voor de uitval van de ovariële functie aanwijsbaar (idiopathisch)^{vii}

Bij vrouwen met een premature ovariële insufficiëntie wordt in 2,5-13% een abnormaal karyotype gevonden.

Vergoeding van vitrificatie van eigen eicellen komt, na zorgvuldige counseling, in aanmerking voor vrouwen bij wie aantoonbaar vastgesteld kan worden dat zij een hoge kans hebben op POI vóór hun 40^{ste} verjaardag.

Alleen wanneer bij deze vrouwen tijdig kan worden vastgesteld dat zij een hoog risico lopen op POI vóór hun 40 ste verjaardag, komen zij voor (vergoeding van) vitrificatie van de eigen eicellen in aanmerking. Tijdige vaststelling van het risico op uitval van de ovariumfunctie voor de leeftijd van 40 jaar is noodzakelijk, omdat immers, zodra de ovariële reserve belangrijk is verminderd, de kans op een succesvolle stimulatie en vitrificatie van eigen eicellen en op een levend geboren kind aanzienlijk daalt. Gemiddeld genomen zijn vrouwen 10 jaar vóór de menopauzeleeftijd al niet meer vruchtbaar.

Bij de meerderheid van de vrouwen met een POI is op dit moment (nog) niet een oorzaak hiervoor aanwijsbaar en zal ook vaak niet tijdig vastgesteld kunnen worden dat er sprake gaat zijn van een voortijdige overgang.

Bij sommige afwijkingen kan wel al vroeg het risico op vroegtijdige menopauze worden vastgesteld.

Hierbij gaat het om vrouwen met

- Fragiele X pre mutatie
- Turner syndroom (XO) of mozaïek Turner
- Galactosemie

Vooralsnog geldt uitsluitend voor vrouwen met bovengenoemde aandoeningen een medische indicatie voor vergoeding van vitrificatie van eigen eicellen in het basispakket.

Op dit moment is niet duidelijk bij welke andere aandoeningen het verhoogde risico op POI ook tijdig vast te stellen is.

Niet ondenkbaar is uiteraard dat in de (nabije) toekomst uitbreiding van deze indicaties kan plaatsvinden op basis van nieuwe wetenschappelijke informatie.

De NVOG geeft aan dat er een Europese richtlijn in ontwikkeling is over premature ovariële insufficiëntie. Hierin zal ook aandacht zijn voor de vroege detectie van de kans op ovariële insufficiëntie. Het CVZ zal zich bij het beschikbaar komen van nieuwe wetenschappelijke gegevens beraden over een mogelijke uitbreiding van bovengenoemde indicaties.

Bijlage 3	IVF gebonden indicaties voor Vitrificatie van eicellen
Volgnummer	2011125003
Afdeling	ZORG-ZA
Auteur	mw. J.T.M. Derksen, gynaecoloog

IVF-gebonden indicaties voor vitrificatie van eicellen

1. Onverwacht ontbreken van (voor fertilisatie geschikt) semen

Bij een IVF behandeling kan tijdens een in gang zijnde poging de acute noodzaak ontstaan eicellen op te slaan omdat voor fertilisatie geschikte zaadcellen ontbreken. Wanneer op dat moment de eicellen niet gevitriciseerd worden gaan ze verloren. Uit het oogpunt van doelmatigheid is vitrificatie dan een goede oplossing. Hiermee wordt immers mogelijk gemaakt dat de hormonale stimulatie en eicelpunctie toch kunnen leiden tot bevruchting en eventuele zwangerschap en er niet een IVF poging verloren gaat. Ook wordt hiermee voor de vrouw voorkomen dat opnieuw hormonale stimulatie nodig is.

2. Invriezen van eicellen in plaats van invriezen van embryo's

Wanneer de vrouw of haar partner overwegende bezwaren hebben tegen het invriezen van embryo's kan vitrificatie van eicellen in plaats van vitrificatie van embryo's een oplossing bieden. Per IVF poging kunnen dan door successievelijke ontdooiing uiteindelijk toch alle eicellen benut worden.

Basispakket.

De twee hierboven genoemde indicaties voor vitrificatie van eicellen zijn ivf-gebonden indicaties voor vergoeding hiervan uit het basispakket, mits ze toegepast worden bij ivf-pogingen die volgens de regelgeving te verzekeren zorg zijn. Deze indicaties vormen vooralsnog een limitatieve opsomming van de ivf-gebonden indicaties voor vitrificatie van eicellen binnen de basisverzekering.

Wanneer in de toekomst op basis van wetenschappelijk onderzoek zou blijken dat vitrificatie van eicellen ook bij andere indicaties voordelen biedt (boven vitrificatie van embryo's) kan het CVZ hierover een additioneel standpunt innemen.

ⁱ Cobo A and Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2011; 96(2): 277-85.

ⁱⁱ Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 769-76.

ⁱⁱⁱ Song WY, Sun YP, Jin HX, et al. Clinical outcome of emergency egg vitrification for women when sperm extraction from the testicular tissues of the male partner is not successful. *Syst Biol Reprod Med* 2011

^{iv} Kort HI, Shapiro DB, Toledo AA, et al. Evaluation of the first one hundred and thirty one live births following oocyte cryopreservation from a single IVF program utilizing a standardized vitrification technique. *Fertil Steril* 2010; 94(4 SUPPL. 1):S108.

^v Cobo A, Meseguer M, Morgan M, et al. Obstetric and perinatal outcome of babies born after oocyte vitrification. *Fertil Steril* 2010; 94(4 SUPPL. 1):S68.

^{vi} JR Jensen, DE Morbeck, CC Codington; *Mayo Clin Proc.* 2011;86(1):45-49

^{vii} Prematuur ovarieel falen, diagnostiek en behandeling. NVOG richtlijn. 13-09-2001