

Onderwerp:	Bij IVF/ICSI met TESE, uitgevoerd in het buitenland, komt TESE tenlaste van de zorgverzekering van de man
Samenvatting:	Op basis van de toepasselijke regelgeving en het literatuuronderzoek behoort TESE, al dan niet resulterend in een IVF/ICSI-behandeling, tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg. Als een echtpaar met kinderwens - waarvan de man een indicatie heeft voor TESE - zich wendt tot een niet-gecontracteerde kliniek in het buitenland, komen de kosten van de TESE ten laste van de zorgverzekering van de man en de kosten van de IVF/ICSI ten laste van die van de vrouw.
Soort uitspraak:	AaZ = adviesaanvraag Zvw
Datum:	14 december 2006
Uitgebracht aan:	zorgverzekeraar

Onderstaand de volledige uitspraak.

De adviesaanvraag

U wilt advies over de vraag of IVF/ICSI met TESE, uitgevoerd in het buitenland, is te beschouwen als een te verzekeren prestatie gezien de stand van de wetenschap en de praktijk.

U geeft daarbij het volgende aan: Op een IVF/ICSI-behandeling met TESE rust een moratorium in Nederland. Op grond van de subsidieregeling zoals deze in 2005 van toepassing was, kwam deze behandeling dan ook niet voor vergoeding in aanmerking, aangezien op grond van deze regeling uitsluitend een IVF-behandeling werd vergoed als deze werd uitgevoerd in een Nederlandse vergunninghoudende kliniek. Vanaf 1 januari 2006 is IVF geregeld in de Zorgverzekeringswet. Zoals uit eerdere berichtgeving van het CVZ blijkt, kan voor een IVF-behandeling in het buitenland niet de voorwaarde worden gesteld dat deze wordt uitgevoerd door een vergunninghoudende kliniek. IVF/ICSI met TESE wordt in het buitenland wel uitgevoerd. De vraag is nu of deze behandeling, uitgevoerd in het buitenland, is te beschouwen als een te verzekeren prestatie gezien de stand van de wetenschap en praktijk.

Tevens wilt u advies over een hieruit voortvloeiende vraag:

Als TESE niet tot de te verzekeren geneeskundige zorg behoort, betekent dit dan dat de IVF/ICSI in dat geval daar ook buiten valt?

U geeft daarbij het volgende aan: De nota voor de TESE-behandeling, ondergaan in het buitenland, wordt op naam van de man gesteld. De overige nota's voor IVF/ICSI worden op naam van de vrouw gesteld. U bent echter van mening dat de TESE onlosmakelijk is verbonden met de IVF/ICSI en dat beide nota's moeten worden gezien als horende bij één behandeling. Dit zou dus ook betekenen dat de nota's van de vrouw niet worden vergoed als TESE niet tot het verzekerde pakket zou behoren.

Wet- en regelgeving

In dit geschil zijn de volgende bepalingen van belang.

Zorgverzekeringswet (Zvw) en Besluit zorgverzekering (Bzv)

- Artikel 10, onder a Zvw. Hierin is omschreven dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico de behoefte aan geneeskundige zorg inhoudt.

- Artikel 11, derde lid Zvw bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren risico's nader kan worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur vindt zijn uitwerking in het Bzv.
- Artikel 2.1.1 Bzv regelt dat de zorg en overige diensten, bedoeld in artikel 11, eerste lid, onderdeel a, van de wet de vormen van zorg of diensten omvatten die naar inhoud en omvang zijn omschreven in de artikelen 2.4 tot en met 2.15.
- Artikel 2.1.2 Bzv regelt dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.
- Artikel 2.1.3 Bzv regelt dat onverminderd hetgeen is bepaald in de artikelen 2.4 tot en met 2.15, de verzekerde op een vorm van zorg of een dienst slechts recht heeft voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.
- In de Nota van Toelichting bij het Bzv is het volgende opgemerkt: De inhoud en omvang van de zorgvormen worden niet alleen bepaald door de omschrijvingen in de artikelen 2.4 tot en met 2.15 maar ook door het tweede lid van artikel 2.1. Dit tweede lid, samen met de woorden "plegen te bieden" in de artikelen 2.4 en verder (de te verzekeren prestaties), is een geactualiseerde vertaling van het gebruikelijkheids criterium zoals dat op grond van de Ziekenfondswet voor de huisartsen- en de medisch-specialistische zorg was geregeld.

Wet op bijzondere medische verrichtingen (WBMV)

Artikel 2, lid 1: Indien gewichtige belangen daartoe aanleiding geven, kan Onze Minister bij ministeriële regeling bepalen: a. dat het verboden is zonder zijn vergunning medische verrichtingen van een bij de regeling aangegeven aard uit te voeren.

Voor ICSI met MESA/PESA en TESE is door de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie en de Vereniging van Klinisch Embryologen een moratorium vastgesteld. Dit moratorium is bindend voor de Nederlandse IVF-centra op grond van het op de BMV gebaseerde Planningsbesluit in vitrofertilisatie (Planningsbesluit). Door een wijziging van het Planningsbesluit is op dit moratorium de volgende uitzondering gemaakt:

. Punt 3 van onderdeel 2 (Voorschriften waaraan centra die in vitrofertilisatie toepassen, dienen te voldoen) van de bijlage bij het Planningsbesluit houdt in dat centra die in vitrofertilisatie toepassen, alleen mogen afwijken van het moratorium betreffende de toepassing van ICSI met chirurgisch verkregen sperma (MESA en TESE) voor zover het gaat om onderzoeken waarvan het onderzoeksvoorstel een positief advies van de centrale commissie, bedoeld in artikel 14 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (CCMO) heeft gekregen. Er is een preklinisch onderzoek lopende waarin gebruik gemaakt wordt van MESA. . Op 18 oktober 2006 heeft de CCMO ook een onderzoeksvoorstel met betrekking tot de toepassing van TESE goedgekeurd. Dit onderzoek zal per 1 januari 2007 starten.

Beoordeling gebruikelijkheid

Bij de beantwoording van de vraag of een behandeling als gebruikelijk in de kring van de beroepsgeenoten dient te worden beschouwd, moet vast komen te staan dat de behandeling voldoet aan de voorwaarden uit artikel 2.1, tweede lid en 2.4, eerste lid van het Besluit Zv. Bij de beoordeling of zulks het geval is, sluit het College zich aan bij hetgeen daarover is gesteld in de uitspraak van de CRvB van 30 september 2004 (RZA 2004, 179), namelijk dat hierbij alle relevante gegevens in aanmerking dienen te worden genomen, waaronder met name literatuur, wetenschappelijke onderzoeken en gezaghebbende meningen van specialisten. Het College laat zich daarbij adviseren door zijn medisch adviseur.

Werkwijze

De medisch adviseur volgt het principe van 'evidence based medicine': een systematische zoekstrategie naar relevante literatuur en beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geselecteerde onderzoeken.

Een systematische zoekstrategie vindt plaats in de internationale medisch-wetenschappelijke databases, bijv. "MEDLINE" (via Pubmed), de Cochrane library en het "International network of agencies for health technology assessment" (INAHTA). Er wordt gezocht met behulp van de MESH (medical subject headings); er wordt niet gelimiteerd gezocht dat wil zeggen; er vindt geen uitsluiting plaats van primaire onderzoeken, editorials, letters, of case reports. Ook wordt (daar het vaak om nieuwe behandelingen gaat) free text gezocht naar referenties waaraan nog geen trefwoorden zijn toegekend.

Naar gelang het onderwerp wordt ook specifiek gezocht naar gepubliceerde meningen van experts op het betreffende vakgebied en naar meningen/opvattingen van relevante organisaties of belangenverenigingen.

Verder wordt ook altijd gezocht naar Nederlandse en buitenlandse richtlijnen en adviezen.

Via Google wordt naar opvattingen van buitenlandse (bijv. Engelse, Amerikaanse) zorgverzekeraars of andere instanties gezocht.

De searches worden om de twee jaar herhaald, en zondig eerder in geval van actuele ontwikkelingen. Er wordt met deze werkwijze zo volledig mogelijk gezocht naar alle literatuur, onderzoeken, artikelen en gezaghebbende gepubliceerde meningen/opvattingen betreffende de nieuwe behandeling in binnen- en buitenland.

Selectie en Beoordeling

Uit de gevonden literatuur worden voor verdere beoordeling die artikelen geselecteerd die betrekking hebben op de vraagstelling.

De beoordeling van artikelen vindt, waar dit kan, zoveel mogelijk plaats met behulp van controlelijsten ter beoordeling van de methodologische kwaliteit van medische artikelen.

Aan de onderzoeken wordt waar mogelijk een level of evidence toegekend conform EBRO-richtlijnen (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling).

De uiteindelijke conclusie

Bij voorkeur moeten beslissingen op basis van 'best evidence' worden genomen.

In het kader van de toetsing van de waarde van een nieuwe behandeling dient altijd vergeleken te worden met de bestaande 'gouden standaard behandeling' (de klassieke behandeling).

De nieuwe behandeling wordt beoordeeld in vergelijking tot de klassieke behandeling waarbij zowel de werking, de bijwerkingen als de lange termijn (follow-up) resultaten ten opzichte van de 'gouden standaard' behandeling worden meegenomen.

Er moet minimaal sprake zijn van een ingreep of behandeling met een tenminste vergelijkbare werking op vergelijkbare harde klinische uitkomstmaten in de zin van resultaten en van voldoende lange termijn follow-up van patiënten om te kunnen spreken van een gebruikelijke behandeling.

Indien uit tenminste twee kwalitatief verantwoorde studies op 'fase 3 niveau'¹ blijkt dat de behandeling in kwestie een (meer)waarde heeft ten opzichte van de behandeling die tot nog toe in de internationale kring van de beroepsgenoten geldend is (de zogenaamde 'gouden standaard behandeling'), dan moet worden geconcludeerd dat de behandeling in kwestie (inmiddels) een 'gebruikelijke' behandeling is in de internationale kring van de beroepsgenoten.

Indien uit tenminste twee kwalitatief verantwoorde studies op 'fase 3 niveau' blijkt dat de behandeling in kwestie *niet* tenminste vergelijkbaar is qua werkzaamheid, c.q. effectiviteit en vergelijkbare uitkomsten (in de follow-up) ten opzichte van de 'gouden standaard behandeling', dan luidt de conclusie dat de behandeling in kwestie niet gebruikelijk is in de internationale kring van de beroepsgenoten. In deze gevallen zal de medisch adviseur geen aandacht meer besteden aan onderzoeken van mindere bewijskracht of literatuur. Deze kunnen immers de uitkomsten van de 'fase 3' onderzoeken, welke wetenschappelijk van een hogere orde zijn, niet aantasten.

Indien geen (afgeronde) studies op 'fase 3 niveau' gepubliceerd zijn, betreft de medisch adviseur ook evidence van lagere orde en publicaties van gezaghebbende meningen van medisch specialisten in zijn beoordeling. De mate van consistentie van deze onderzoeken of publicaties is dan bepalend voor het antwoord op de vraag of de behandeling in kwestie als “voldoende beproefd en deugdelijk” moet worden bevonden.

Er is aldus sprake van een hiërarchie van evidence: sterke evidence verdringt zwakkere. Niet is uitgesloten dat een beslissing ook op basis van evidence van een lagere orde kan worden genomen.

Het enkele, op zichzelf staande feit dat een nieuwe behandeling wordt verstrekt volgens de desbetreffende regelgeving van het land waar de behandeling in kwestie wordt verleend, zonder dat sprake is van evidence, acht het College onvoldoende om tot het standpunt over te gaan dat de behandeling gebruikelijk is in de internationale kring van de beroepsgeenoten.

Medische beoordeling

Voor een medische beoordeling van de adviesaanvraag heeft de medisch adviseur van het College kennisgenomen van de stukken. Op basis van dat dossier deelt de medisch adviseur het volgende mee.

De behandeling in het licht van de regelgeving

Indien er sprake is van een IVF/ICSI behandeling met TESE in het buitenland doet zich de vraag voor of deze behandeling een te verzekeren prestatie is op grond van de Zorgverzekeringswet.

Omdat IVF wel als aanspraak expliciet is geregeld (waarbij de ICSI als vorm van IVF op zich algemeen wordt aanvaard) en TESE niet, stelt de zorgverzekeraar met de tweede vraag de vraag naar de koppeling van TESE aan de aanspraak IVF als te verzekeren prestatie bij de vrouw.

Een vrouwelijke verzekerde heeft in beginsel aanspraak op de verstreking IVF indien er sprake is van een indicatie als bedoeld bij IVF namelijk verminderde vruchtbaarheid. De oorzaak van de verminderde vruchtbaarheid ligt in deze bij de man. Indien er sprake is van mannelijke subfertiliteit is TESE een van de beschikbare technieken die gebruikt worden om alsnog mannelijk zaad te verkrijgen voor het verwekken van genetisch eigen nakomelingen. De ingreep op zich is een aparte (operatieve) ingreep bij de man. Het betreft een probleem van de man, de man heeft ook direct baat bij de ingreep. De kosten van de TESE-behandeling dienen dan ook aan de man worden toegerekend.

Historische informatie

De reden waarom er destijds gekozen is voor een moratorium op ICSI met TESE was gebaseerd op onzekerheid van het effect van TESE op het nageslacht. Bij TESE wordt zaad verkregen door een punctie in of biopsie van de zaadbal (testis). Het gaat om mannen die geen natuurlijk, uitgerijpt sperma kunnen produceren. In principe is hier sprake van een theoretisch risico op een verhoogde kans op problemen bij het nageslacht omdat er gebruik gemaakt wordt van niet volledig ontwikkelde zaden. De Gezondheidsraad was in 1996 van mening dat de onzekerheden ten aanzien van de toepassing van ICSI met TESE zo groot waren dat klinische toepassing niet verantwoord werd geacht. Er diende nog pre-klinisch onderzoek verricht te worden. ICSI met geëjaculeerd sperma werd wel voldoende veilig geacht, maar wel met de aantekening dat dit onder zorgvuldige begeleiding zou plaatsvinden en dat er nog langdurig follow-up onderzoek noodzakelijk was. Met het oog op de mogelijke risico's op langere termijn, dacht de Raad aan een periode van ten minste 20 jaar. In dit onderzoek zou de lichamelijke, verstandelijke en emotionele ontwikkeling van ICSI-kinderen op gestandaardiseerde wijze moeten worden beoordeeld, zodat vergelijking met de algemene bevolking mogelijk wordt (55)

Afbakening problematiek

De techniek van de TESE, de punctie/ biopsie als zodanig, staat in dit geschil niet ter discussie.

De vraagstelling van de zorgverzekeraar is gericht op de oorspronkelijke argumentatie waarom in Nederland is gekozen voor een moratorium op TESE (testiculaire sperma extractie). Het door het College uitgevoerde literatuuronderzoek is gericht op de vraagstelling of er sprake is van problemen bij de zwangerschap, de foetus en na de geboorte bij het kind na behandeling met IVF, ICSI en TESE.

Literatuur die slechts is gericht op effecten van TESE is niet te vinden. Een deel van de literatuur over TESE valt onder de literatuur over de effectiviteit van ICSI. Binnen deze artikelen over ICSI wordt slechts in een klein aantal artikelen onderscheid gemaakt naar de afkomst van het zaad (uit semen, bijbal of testis).

De reden daarvan is dat de registratie van het aantal verrichte TESE behandelingen in de VS en in Europa niet compleet is, doordat vooral in de VS niet alle fertiliteitscentra meedoen aan registratie, maar ook omdat veel klinieken wel de ICSI behandelingen registreren maar daarbij niet vermelden wat de origine is van de gebruikte spermatozoa. De effectiviteit van TESE in engere zin is derhalve niet goed onderzocht. Maar gezien het feit dat hierop niet wordt geregistreerd en TESE internationaal uitgebreid wordt toegepast is deze informatie in de toekomst ook niet meer te verwachten.

Samengevat kan gezegd worden dat een specifiek onderscheid in de literatuur vaak niet wordt gemaakt en ook in internationale registraties niet systematisch wordt bijgehouden.

Het voorgaande heeft tot gevolg dat de vraagstelling zich onderverdeelt in twee vragen, namelijk de vraag naar de effecten van TESE en de effecten van ICSI.

Onderzoek

Ten aanzien van de methodiek voor het verwerven van sperma is een Cochrane publicatie uit 2006 beschikbaar (1). Deze organisatie heeft literatuur meegewogen tot december 2004. De conclusie van de schrijvers is dat er onvoldoende data beschikbaar zijn om één van de methoden voor sperma extractie aan te bevelen. Dit geldt zowel voor niet-obstructieve als obstructieve azoöspermie. De technieken ontwikkelen zich snel, er is sprake van een grote variatie tussen centra en chirurgen. Het is logisch dat er bij de afwezigheid van evidence voor complexere technieken gekozen moet worden voor de minst invasieve en meest simpele ingreep, dat wil zeggen de naald extractietechniek - over het algemeen onder lokaal anesthesie-. Het lijkt erop dat met name de percutane aspiratietechnieken het meest gebruikt worden. In dit advies gaat de medisch adviseur niet nader in op de verschillende sperma extractie technieken

De literatuursearch die heeft plaatsgevonden op 4 december 2006, is gericht op de "lange termijn effecten" van TESE en de lange termijn effecten van IVF/ICSI. Om de relevante artikelen te kunnen vinden is een brede search uitgevoerd.

De literatuursearch is toegespitst op cohortstudies. Voor de aard van de onderzoeksvraag is dit de meest passende onderzoekssystematiek. Er is gezocht met de volgende zoektermen²: Pregnancy And Sperm Injections, Intracytoplasmic And Cohort Studies. De search³ levert 46 artikelen op.

De artikelen zijn gesorteerd naar onderzoeksmethodiek en op datum van publicatie.

De eerste serie betreft reviews (1-4), de tweede serie clinical trials/multicentre studies (5-17) en de derde serie zijn de overige artikelen (18-46). Daarnaast zijn via citatieanalyse nog enkele aanvullende artikelen gevonden. Tevens is gezocht in andere bronnen als Cochrane en NICE. Ook is gezocht bij CIGNA en Regency Group. Het rapport van de Gezondheidsraad met betrekking tot ICSI is meegenomen.

Voor de beantwoording van de vraag naar de effectiviteit van TESE als een van de bronnen van sperma binnen ICSI procedures zijn de volgende artikelen 11, 14, 32, 36, 37 en 45 relevant. Dit betreft artikelen waarbinnen cohorten wordt beschreven wat de zwangerschapsuitkomsten en gegevens over de neonatale periode (eerste jaar) van de kinderen geboren na een IVF met ICSI zijn. In een deel van de artikelen wordt onderscheid gemaakt naar bron van het gebruikte zaad voor de ICSI procedure.

Voor de vraagstelling over de lange termijn effecten van IVF/ICSI in het algemeen zijn de volgende artikelen relevant: 1, 2, 3, 4, 7, 9, 15, 18, 21, 22, 24-30, 33, 35, 41, 42 en 46. Dit zijn met name onderzoeken waarbij groepen kinderen geboren na IVF en IVF met ICSI, (los van de bron van spermatozoa o.a. TESE) beschouwd worden m.b.t. een aantal lange termijn aspecten. Dit geeft geen specifiek antwoord op de vraag naar de lange termijn risico's van TESE maar wel een informatie over van de lange termijn effecten van de combinatie van technieken.

De overige artikelen: clinical trials/multicentre studies no 5, 6, 8, 10, 15-17, 23 en 31, zijn met name artikelen over aanvullende technieken gericht op onderdelen binnen de IVF techniek. Deze artikelen zijn voor de bovenstaande vraag niet relevant. Ook de overige artikelen vallen ook buiten de scope van deze vraagstelling 34, 39, 40, 44.

Beschrijving van de literatuur gericht op de beantwoording van de vraag naar de effectiviteit van TESE.

Het betreft onderzoeken gericht op de effecten bij de zwangerschap en het kind waaronder aangeboren afwijkingen na ICSI.

Beschrijving van de clinical trials/multicentre studies:

(11) Katalinic et al, publicatie 2004: Het betreft een gecontroleerde prospectieve cohortstudie in Duitsland. Hier wordt geconcludeerd dat er meer grote aangeboren afwijkingen bij kinderen met ICSI worden vastgesteld. Dit verhoogde risico heeft vooral te maken met verhoogde risico's bij de betreffende ouders op aangeboren afwijken, bij deze echtparen komen die meer voor dan in de algemene populatie. Dit is ook een van de redenen waarvoor zij in aanmerking komen voor ICSI. Een technisch risico gerelateerd aan de techniek van ICSI kon op basis van de onderzoeksgegevens niet worden uitgesloten.

(14) Ludwig et al, publicatie 2002: Het betreft een gecontroleerd, prospectief multicenter cohortonderzoek in Duitsland waarin 59 centra participeerden. Hier zijn twee cohorten vergeleken, een ICSI cohort en een tweede controlegroep op basis van het geboorteregister. De conclusie is dat er geen sprake was van een verschil op basis van de afkomst van de spermatozoa, op het gevonden aantal aangeboren afwijkingen. Voor het totale ICSI cohort was er wel sprake van een verhoogd aantal aangeboren afwijkingen ten opzichte van de controlegroep. De verklaring betreft de afwijkingen bij de ouders die geleid hebben tot de noodzaak voor ICSI.

Van de "overige" artikelen:

(32) Ludwig et al, publicatie 2003. In dit onderzoek is specifiek gekeken naar de resultaten van ICSI procedures waarbij onderscheid is gemaakt naar de bron van de spermatozoa. Dit betreft een gecontroleerde prospectieve multicentre studie in Duitsland. Het betrof een robuust onderzoek waarin van 2545 zwangerschappen de bron van de spermatozoa bekend was bij ICSI. Er werden geen verschillen gevonden tussen de drie groepen kinderen naar bron van de spermatozoa.

(36) Door Vernaeva et al. is in 2003 gepubliceerd over de uitkomst van zwangerschappen na ICSI met TESE bij ouderparen met histologisch bewezen obstructieve (OA) en niet-obstructieve azoöspermie (NOA), ofwel tussen mannen met respectievelijk een normale- en gestoorde spermatogenese. In 2004 is over dit onderwerp ook een meta-analyse gepubliceerd (50). Uit beide bronnen blijkt geen significant verschil in de uitkomstmaten fertilisatiegraad (48%) en doorgaande zwangerschappen (25%) voor TESE bij NOA (niet obstructieve azoöspermie) of OA (obstructieve azoöspermie). Dit geeft aan dat indien er spermatozoa gevonden worden er geen verschil is in succeskans bij mannen met een gestoorde- en met een normale spermatogenese.

(37) Bonduelle et al publiceerden in 2002 een artikel gericht op de veiligheid van ICSI. Het betreft een robuuste studie gebaseerd op een cohort kinderen geboren na ICSI (2889 kinderen) en (2995 kinderen) geboren met IVF. Er is geen verschil tussen beide groepen aantoonbaar m.b.t. zwangerschap, bevalling en aangeboren afwijkingen

(45) In 2000 werd er door Wennerholm et al een artikel gepubliceerd over een onderzoek naar de resultaten van zwangerschappen na ICSI. In een periode van 5 jaar van zijn alle

zwangerschappen gevolgd na ICSI vanuit twee klinieken (1293 zwangerschappen). Er is apart gekeken naar de bron van het sperma. Er werden geen verschillen tussen de groepen op basis van de bron van de spermatozoa waargenomen. Wel werden er ook in dit artikel verschillen beschreven gerelateerd aan vroeggeboorte. Dit is direct te relateren aan meerlingzwangerschappen. Met name is van belang dat er geen verschillen werden gezien bij onderzoek van het DNA en naar aangeboren afwijkingen. Kortom er is geen verschil tussen de groepen kinderen geboren na ICSI met IVF.

Beschrijving van de literatuur gericht op de beantwoording van de vraag naar lange termijn effecten van IVF/ICSI.

Het betreft een groot aantal studies waarbij over de gehele linie dezelfde uitkomsten worden beschreven. Er is sprake van een groter aantal aangeboren afwijkingen bij de kinderen na ICSI (niet gespecificeerd naar de bron van de gebruikte spermatozoa) en IVF. Deze zijn te herleiden naar de selectie van de ouders die aangewezen zijn op IVF en ICSI. Hierbij komen in het algemeen meer aangeboren afwijkingen voor gerelateerd aan de reden van infertiliteitsproblematiek in vergelijking met de algemene populatie.

Een tweede belangrijke bron van verschillen ten opzichte van de algemene populatie is gelegen in het feit dat er meer meerlingzwangerschappen voorkomen na IVF en ICSI. Meerlingzwangerschappen zijn een bekend risico ten aanzien van vroeggeboorte en de complicaties bij de kinderen die gerelateerd zijn aan meerlingzwangerschappen.

Gebruik van TESE

In de ons omringende landen en de VS wordt TESE en de andere technieken (PESA en MESA) gebruikt bij de behandeling van mannelijke subfertiliteit. Nederland vormt hierop een uitzonderingspositie. NICE (54) accepteert TESE als zorg binnen de sociale verzekering. Ook de grote internationale zorgverzekeraars CIGNA (52) en de REGENCY group (53) beschrijven TESE als mogelijke techniek bij mannelijke subfertiliteit.

Conclusie ten aanzien van de gebruikelijkheid van TESE in de internationale beroepsgroep.

Op basis van de gevonden literatuur met betrekking tot IVF met ICSI al of niet met TESE moet geconcludeerd worden dat TESE een gebruikelijke behandeling is in de internationale beroepsgroep gebaseerd op de internationale literatuur. De redenen waarom destijds een moratorium werd ingesteld in Nederland voor deze behandeling (rapport Gezondheidsraad), zijn door de evaluatie van cohorten kinderen in het buitenland inmiddels achterhaald. Er is vooral literatuur over effecten van TESE op de zwangerschap inclusief de neonatale periode. Deze data verschillen niet ten opzichte van andere geassisteerde infertiliteitstechnieken. Indien er sprake is van effecten op het nageslacht op basis van de techniek TESE dan komen die met name tot uiting tijdens de zwangerschap en na de geboorte in de vorm van aangeboren afwijkingen.

Het is dus redelijk om op basis van bovenbeschreven informatie het afkappunt van de follow-up te verlagen tot de grens voor TESE (29). Dit oordeel wordt nog ondersteund door het feit dat voor ICSI in het algemeen twee jaar na de geboorte een goede intermediaire effectmaat is gebleken. In de afgelopen 10 jaar zijn er geen ernstige afwijkingen bij ICSI kinderen meer naar voren gekomen. De effectiviteit en veiligheid van TESE kunnen dus op dezelfde wijze als de effectiviteit en veiligheid van ICSI worden getoetst.

Hiermee wordt afgeweken van de grens van 20 jaar voor ICSI in brede zin zoals destijds werd geadviseerd door de Gezondheidsraad (55) als follow-up in verband met een mogelijke toelating tot het pakket. De overwegingen van de Gezondheidsraad met betrekking tot een follow-up bij ICSI-kinderen van 20 jaar zijn echter nog wel actueel. De noodzaak voor continue registratie en langdurige follow-up blijft aanwezig zoals die destijds ook door de Gezondheidsraad werd geformuleerd.

Voor kinderen geboren na IVF is al wat meer lange termijn informatie beschikbaar. De signalen dat er problemen zouden zijn met de ontwikkeling van kinderen na IVF worden niet bevestigd op basis van onderzoek.

Juridische beoordeling

De eerste vraag die beantwoord moet worden is of TESE tot de verzekerde prestatie krachtens de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving behoort.

Op basis van de regelgeving die van toepassing is en het advies van de medisch adviseur is het College van oordeel dat TESE al dan niet resulterend in een IVF/ICSI behandeling behoort tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg.

De tweede vraag luidt, anders geformuleerd, of het juist is dat de kosten van de TESE apart aan de man worden toegerekend.

Ter inleiding herhaalt het College dat het nog geldende moratorium voor ICSI met TESE tot gevolg heeft dat TESE al dan niet met IVF/ICSI niet in Nederland verricht mag worden tenzij in het kader van wetenschappelijk onderzoek conform het Planningsbesluit. Indien een echtpaar met kindwens, waarvan de man een indicatie heeft voor TESE, zich wendt tot een niet-gecontracteerde kliniek in het buitenland, bijvoorbeeld in Brussel, bestaat dan wel recht op vergoeding van de TESE mogelijk met een daarop volgende IVF/ICSI behandeling. Conform bovenstaand medisch advies is het College van oordeel dat het juist is dat de kosten van de TESE ten laste komen van de zorgverzekerings van de man en de kosten van de IVF/ICSI ten laste van die van de vrouw. Overigens merkt het College nog op dat er in Nederland geen tarief bestaat voor TESE met IVF/ICSI, maar wel een tarief voor een testis-biopsie apart.

Tenslotte merkt het College nog op dat de Nederlandse beroepsgroep een verzoek heeft ingediend bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) voor een ontheffing van het moratorium op TESE, waarbij de beroepsgroep door onderzoek met name een follow-up van de kinderen wil realiseren op 2 en 5 jarige leeftijd.

Advies van het College

Op grond van het vorenstaande adviseert het College u TESE al dan niet resulterend in een IVF/ICSI behandeling als een te verzekeren prestatie te beoordelen.

¹ Deze studies moeten opgezet en gerapporteerd zijn aan de hand van de internationaal geaccepteerde 'evidence based' methode.

²

#10 Search "Pregnancy"[MeSH] AND "Sperm Injections, Intracytoplasmic"[MeSH] AND "Cohort Studies"[MeSH] Limits: All Child: 0-18 years, Publication Date from 1999 Sort by: PublicationDate 04:23:41 46

³

Reviews:

1. Leslie GI. Mental development of children conceived using intracytoplasmic sperm injection. The current evidence. *Minerva Ginecol* 2004; 56(3): 247-57.
2. Ludwig M and Diedrich K. Follow-up of children born after assisted reproductive technologies. *Reprod Biomed Online* 2002; 5(3): 317-22.
3. Simpson JL and Lamb DJ. Genetic effects of intracytoplasmic sperm injection. *Semin Reprod Med* 2001; 19(3): 239-49.
4. Bonduelle M, Camus M, De VA, et al. Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children. *Hum Reprod* 1999; 14 Suppl 1, 243-64.

Clinical trials/Multicenter studies

5. Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, et al. Comparison of unilateral and bilateral transfer of injected oocytes into fallopian tubes: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2006; 85(1): 96-100.
6. Ma S, Rowe T, Yuen BH. Impact of assisted hatching on the outcome of intracytoplasmic sperm injection: a prospective, randomized clinical trial and pregnancy follow-up. *Fertil Steril* 2006; 85(4): 895-900.
7. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005; 20(2): 413-9.
8. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, et al. Reproductive outcome using a GnRH antagonist (cetorelix) for luteolysis and follicular synchronization in poor responder IVF/ICSI patients treated with a flexible GnRH antagonist protocol. *Reprod Biomed Online* 2005; 11(6): 679-84.
9. Sutcliffe AG, Barnes J, Wennerholm UB, et al. Laterality in five-year-olds conceived by intracytoplasmic sperm injection, standard in vitro fertilisation and natural conception: a European study. *BJOG* 2005; 112(10): 1397-401.

-
10. Thurin A, Hardarson T, Hausken J, et al. Predictors of ongoing implantation in IVF in a good prognosis group of patients. *Hum Reprod* 2005; 20(7): 1876-80.
 11. Katalinic A, Rosch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81(6): 1604-16.
 12. Ponjaert-Kristoffersen I, Tjus T, Nekkebroeck J, et al. Psychological follow-up study of 5-year-old ICSI children. *Hum Reprod* 2004; 19(12): 2791-7.
 13. Place I and Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 80(6): 1388-97.
 14. Ludwig M and Katalinic A. Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2002; 5(2): 171-8.
 15. Westergaard LG, Erb K, Laursen SB, et al. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in normogonadotropic women down-regulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist who were undergoing in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2001; 76(3): 543-9.
 16. Anserini P, Costa M, Remorgida V, et al. A prospective, randomized, controlled clinical study of a new subcutaneous, purified, urinary FSH preparation for controlled ovarian hyperstimulation in in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14(2): 75-80.
 17. Bukulmez O, Yarali H, Yucel A, et al. Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization for patients with a tubal factor as their sole cause of infertility: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril* 2000; 73(1): 38-42.

Overige studies

18. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel DE, et al. Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery--a population-based, cohort study. *Pediatrics* 2006; 118(2): 475-82.
19. Agarwal P, Loh S K, Lim S B, et al. Two-year neurodevelopmental outcome in children conceived by intracytoplasmic sperm injection: prospective cohort study. *BJOG* 2005; 112(10): 1376-83.
20. Hourvitz A, Pri-Paz S, Dor J, et al. Neonatal and obstetric outcome of pregnancies conceived by ICSI or IVF. *Reprod Biomed Online* 2005; 11(4): 469-75.
21. Ludwig M, Katalinic A, Gross S, et al. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. *J Med Genet* 2005; 42(4): 289-91.
22. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, et al. [Neurological late sequelae in twins born after in vitro fertilisation--secondary publication. A national cohort study]. *Neurologiske senfølger hos tvillinger født efter in vitro-fertilisering--sekundærpublikation. Et nationalt kohortestudium. Ugeskr Laeger* 2005; 167(33): 3051-4.
23. Gerris J, De SP, De ND, et al. A real-life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two-embryo transfer in first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2004; 19(4): 917-23.
24. Ludwig M. Development of children born after IVF and ICSI. *Reprod Biomed Online* 2004; 9(1): 10-2.
25. Neri QV, Tanaka N, Wang A, et al. Intracytoplasmic sperm injection. Accomplishments and qualms. *Minerva Ginecol* 2004; 56(3): 189-96.
26. Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, et al. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10,362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000. *Hum Reprod* 2004; 19(2): 435-41.
27. Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, et al. Hospital care utilization of IVF/ICSI twins followed until 2-7 years of age: a controlled Danish national cohort study. *Hum Reprod* 2004; 19(11): 2529-36.
28. Pinborg A, Loft A, Nyboe AA. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(11): 1071-8.
29. Bonduelle M, Ponjaert I, Steirteghem AV, et al. Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. *Hum Reprod* 2003; 18(2): 342-50.
30. Dickey RP, Lu PY, Sartor BM. Low birthweight and prematurity in infertility patients. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(6): 1809-10.
31. Lombardi E, Tiveron M, Inza R, et al. Live birth and normal 1-year follow-up of a baby born after transfer of cryopreserved embryos from rescue intracytoplasmic sperm injection of 1-day-old oocytes. *Fertil Steril* 2003; 80(3): 646-8.
32. Ludwig M and Katalinic A. Pregnancy course and health of children born after ICSI depending on parameters of male factor infertility. *Hum Reprod* 2003; 18(2): 351-7.
33. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, et al. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families. *Hum Reprod* 2003; 18(6): 1234-43.
34. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, et al. Attitudes of IVF/ICSI-twin mothers towards twins and single embryo transfer. *Hum Reprod* 2003; 18(3): 621-7.
35. Sutcliffe AG, Saunders K, Mclachlan R, et al. A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. *Fertil Steril* 2003; 79(3): 512-6.
36. Vermae V, Bonduelle M, Tournaye H, et al. Pregnancy outcome and neonatal data of children born after ICSI using testicular sperm in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2003; 18(10): 2093-7.
37. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod* 2002; 17(3): 671-94.
38. Garcia G, Chevallier D, Donzeau M, et al. [Male infertility due to azoospermia and in vitro fertilization assisted by ICSI. Findings based on a prospective study of our first 42 patients] *Fecundation in vitro*

assiste par micro-injection (F.I.V.-I.C.S.I.). Etude prospective de 42 patients. Prog Urol 2002; 12(3): 429-36.

39. Sauer MV and Chang PL. Establishing a clinical program for human immunodeficiency virus 1-seropositive men to father seronegative children by means of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. Am J Obstet Gynecol 2002; 186(4): 627-33.
40. Aboulghar H, Aboulghar M, Mansour R, et al. A prospective controlled study of karyotyping for 430 consecutive babies conceived through intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2001; 76(2): 249-53.
41. Perri T, Chen R, Yoeli R, et al. Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? J Assist Reprod Genet 2001; 18(5): 245-9.
42. Porcu-Buisson G, Capelle M, Paulmyer-Lacroix O, et al. [Pregnancy outcome and the status of the newborn infant after ICSI at La Conception Hospital in Marseille] Evolution des grossesses et état des enfants à la naissance après ICSI à l'hôpital de La Conception à Marseille. Gynecol Obstet Fertil 2001; 29(1): 34-8.
43. Hernandez CA, Velez PF, Navarro AF, et al. [Culture of blastocysts using sequential media] Cultivo de blastocistos con medios secuenciales. Ginecol Obstet Mex 2000; 68, 132-8.
44. Manning M, Lissens W, Bonduelle M, et al. Study of DNA-methylation patterns at chromosome 15q11-q13 in children born after ICSI reveals no imprinting defects. Mol Hum Reprod 2000; 6(11): 1049-53.
45. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, et al. Obstetric outcome of pregnancies following ICSI, classified according to sperm origin and quality. Hum Reprod 2000; 15(5): 1189-94.
46. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. Hum Reprod 2000; 15(4): 944-8.

Via citatie analyse verkregen literatuur:

47. Meuleman EJ and van Moerselaar RJ. Eicelbevruchting met chirurgisch verkregen zaad: extra risico's voor het nageslacht onwaarschijnlijk bij zorgvuldige toepassing. Ned Tijdschr Geneesk 1998; 142(3): 108-11.
48. Osmanoglu K, Vernaev V, Kolibianakis E, et al. Cumulative delivery rates after ICSI treatment cycles with freshly retrieved testicular sperm: a 7-year follow-up study. Hum Reprod 2003; 18(9): 1836-40.
49. Givens CR. Intracytoplasmic sperm injection: what are the risks? Obstet Gynecol Surv 2000; 55(1): 58-62.

Overige bronnen

50. **Cochrane.** Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, et al. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3, CD002807.
51. **CIGNA.** Infertility services. 15-6-2006
http://www.cigna.com/health/provider/medical/procedural/coverage_positions/medical/mm_0089_coverage_positioncriteria_infertility_diagnostic_and_treatment_services.pdf
52. **Regence Group.** Assisted Reproductive Technologies, 08-08-2006
<http://www.regence.com/trq/medpol/medicine/med52.html>
53. **NICE.** Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. February 2004
54. ICSI. Den Haag: **Gezondheidsraad**, Commissie Herziening Planningsbesluit IV F.1996. Publicatie 1996/06. Er zijn geen relevante, nog niet geïndexeerde studies gevonden.