



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Zorg

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. mr. B. Blekkenhorst
T +31 (0)20 797 85 42

2017056825

Datum 21 december 2017
Betreft Standpunt Endometrium scratching met Pipelle® bij vrouwen die de geassisteerde voortplantingstechnieken IVF/ICSI ondergaan

Onze referentie

2017056825

Bijlage

Standpunt Endometrium scratching met Pipelle® bij vrouwen die de geassisteerde voortplantingstechnieken IVF/ICSI ondergaan

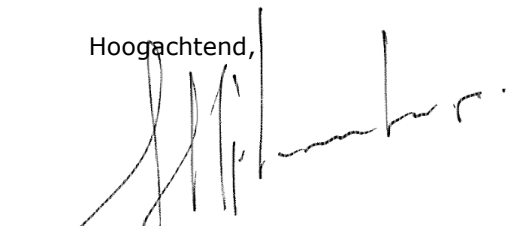
Geachte heer Bruins,

Hierbij zenden wij u het vandaag vastgestelde standpunt Endometrium scratching met Pipelle® bij vrouwen die de geassisteerde voortplantingstechnieken IVF/ICSI ondergaan.

Wij concluderen dat deze behandeling niet voldoet aan het wettelijk criterium van de 'stand van de wetenschap en praktijk'. Het is daarom geen te verzekeren zorg en kan niet worden vergoed danwel verstrekt ten laste van het basispakket.

We vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



**Endometrium scratching met Pipelle® bij vrouwen
die de geassisteerde voortplantingstechnieken
IVF/ICSI ondergaan**

Datum 21 december 2017
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2017056326
Zaaknummer	2017015077
Contactpersoon	Drs. L. Sicking
Auteurs	Drs. L. Sicking Drs. H.H.C. de Vaan, arts Beleid en Advies ^{KNMG} Mr. B. Blekkenhorst
Sector	Zorg, programma Pakket

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Centrale vraag—7
2	Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9
2.1	De procedure in vogelvlucht—9
2.1.1	Beoordeling geneeskundige zorg—9
2.1.2	Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
2.1.3	Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—10
3	Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'—11
3.1	Achtergrondinformatie IVF en endometrium scratching—11
3.1.1	Plaatsbepaling te beoordelen interventie—11
3.1.2	Aandoening en definities—11
3.1.3	Prevalentie en incidentie—11
3.1.4	Klachten en ziektelast—11
3.1.5	Gebruikelijke behandeling—12
3.1.6	Beschrijving (nieuwe) te beoordelen interventie—12
3.1.6.1	Endometrium scratching—12
3.1.6.2	Werkingsmechanisme endometrium scratching—12
3.1.6.3	Uitvoeren endometrium scratching—13
3.2	Richtlijnen—13
3.2.1	Nederland—13
3.2.2	Internationaal—13
3.3	Beoordelingsstappen—13
3.4	Zoeken en selecteren van evidence/informatie—13
3.4.1	Scoping—14
3.4.2	PICOT en passend onderzoeksprofiel—14
3.4.3	Zoekstrategie en selectie relevante informatie—15
3.4.3.1	Zoekstrategie—15
3.4.3.2	Resultaten search literatuur—15
3.4.3.3	Standpunten andere organisaties—16
3.4.3.4	Lopende klinische studies—16
3.5	Kenmerken van de studies—16
3.6	Risk of Bias—17
3.7	Resultaten en toepassing GRADE-methode—18
3.7.1	Levendgeborenen—18
3.7.2	Doorgaande zwangerschap: surrogaatmarker voor levendgeborene—19
3.7.3	Meerlingzwangerschap—19
3.7.4	Klinische zwangerschap—20
3.7.5	Verlies van de zwangerschap—21
3.7.6	Complicaties—21
3.7.7	Achtergrond downgraden indirectness en overschatting effect—22
4	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—25
4.1	Bespreking van de relevante aspecten—25
4.2	Eindconclusie—26

5	Beoordelingsproces en standpunt—27
5.1	Raadpleging partijen—27
5.2	Reacties conceptstandpunt—27
5.3	Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)—29
5.4	Standpunt Zorginstituut Nederland—29
6	Voorwaardelijke toelating tot het basispakket—31
6.1	Bevoegdheid minister—31
6.2	Komt de behandeling voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?—31
7	Consequenties voor de praktijk—33
7.1	Zorgactiviteiten en aanspraakcode—33
7.2	Financiële paragraaf—33
7.3	Evaluatie en monitoring—33
Referenties—35	
Bijlage 1 – Relevante wet- en regelgeving—37	
Bijlage 2 – Zoekstrategie search—39	
Bijlage 3 – Overzicht geëxcludeerde studies—41	
Bijlage 4 - Overzicht kenmerken geïnccludeerde studies—43	
Bijlage 5 - Baselinekenmerken geïnccludeerde studies—47	
Bijlage 6 – Lopende studies—49	
Bijlage 7 – Reacties partijen op conceptstandpunt—51	

Samenvatting

De SKGZ heeft aan het Zorginstituut gevraagd om advies uit te brengen over het vergoeden van een endometrium scratching met Pipelle® voorafgaand aan een tweede IVF/ICSI poging. Hiertoe heeft het Zorginstituut een systematische review uitgevoerd naar de effectiviteit van deze behandeling bij vrouwen die de geassisteerde voortplantingstechnieken IVF/ICSI ondergaan én waarbij de eerste IVF/ICSI poging niet heeft geresulteerd in een doorgaande zwangerschap.

Endometrium scratching door middel van een Pipelle® is het bedoeld toebrengen van oppervlakkige schade aan het endometrium (baarmoederslijmvlies). De hypothese is dat daardoor de kans op een levend geboren kind wordt vergroot.

Het Zorginstituut concludeert op basis van de uitgevoerde systematische review dat het effect van endometrium scratching voorafgaand aan de tweede IVF/ICSI poging zeer onzeker is. Het is niet duidelijk of endometrium scratching met Pipelle® voorafgaand aan de tweede IVF/ICSI poging een positief effect heeft op de kans op een levend geboren kind én het is zelfs mogelijk dat endometrium scratching deze kans verkleint bij vrouwen bij wie de eerste IVF/ICSI poging niet heeft geresulteerd in een doorgaande zwangerschap. Op basis hiervan concludeert het Zorginstituut dat momenteel de effectiviteit van endometrium scratching met Pipelle® niet is aangetoond. Hiermee voldoet endometrium scratching met Pipelle® bij vrouwen die een tweede IVF/ICSI poging ondergaan en waarbij de eerste IVF/ICSI poging niet heeft geresulteerd in een doorgaande zwangerschap niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie bevestigt de onzekerheden rondom het effect van endometrium scratching met Pipelle® en verwacht dat de momenteel lopende Nederlandse multicenter gerandomiseerde vergelijkende SCRaTCH studie mogelijk meer duidelijkheid zal geven over de effectiviteit van endometrium scratching bij vrouwen die één niet-succesvolle IVF/ICSI poging hebben gehad.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft aan Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) gevraagd om een advies uit te brengen naar aanleiding van een geschil tussen een verzekerde en haar zorgverzekeraar. Het geschil betreft onder meer het vergoeden van de kosten van een endometrium scratching met een Pipelle de Cornier® (hierna te noemen: Pipelle®) ter bevordering van de kans op implantatie voorafgaand aan de tweede IVF/ICSI poging.¹ De zorgverzekeraar heeft de aanspraak afgewezen, omdat de desbetreffende interventie niet zou voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Om advies aan de SKGZ uit te brengen over het betreffende geschil heeft het Zorginstituut een systematische review uitgevoerd naar de effectiviteit van deze behandeling. Op basis hiervan hebben wij beoordeeld of endometrium scratching² met Pipelle® voorafgaand aan de tweede IVF/ICSI poging bij vrouwen die de geassisteerde voortplantingstechnieken IVF/ICSI ondergaan én waarbij de eerste IVF/ICSI poging niet heeft geresulteerd in een doorgaande zwangerschap, voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of endometrium scratching met Pipelle® voorafgaand aan de tweede IVF/ICSI poging bij vrouwen die de geassisteerde voortplantingstechnieken IVF/ICSI ondergaan én waarbij de eerste IVF/ICSI poging niet heeft geresulteerd in een doorgaande zwangerschap, voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk', en daarmee of deze behandeling bij de genoemde indicatie behoort tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet.

¹ NB in deze beoordeling gaat het om IVF en om IVF met ICSI. Voor de leesbaarheid schrijven we 'IVF/ICSI'.

² Definitie endometrium scratching: het bedoelt schade aanbrengen aan het endometrium bijvoorbeeld door middel van een Pipelle® met als doel om de uitkomst van IVF/ICSI te verbeteren. Bron: Nastri et al., 2015.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving zie bijlage 1.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. M.a.w: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.³

Toetsing aan het plegen te bieden-criterium speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Bzv benoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

2.1.2 *Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015).⁴

³ Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

⁴ <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/actueel/nieuws/2015/zorginstituut-actualiseert-beoordelingskader>

2.1.3

Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.⁵

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessmentvraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

⁵ Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

3 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'

3.1 Achtergrondinformatie IVF en endometrium scratching

3.1.1 Plaatsbepaling te beoordelen interventie

De in dit standpunt beoordeelde interventie, endometrium scratching, kan uitgevoerd worden als onderdeel van vruchtbaarheidsbehandelingen, waarbij de bevruchting buiten het lichaam plaatsvindt, namelijk in vitro fertilisatie (IVF) en intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI).⁶

3.1.2 Aandoening en definities

Vruchtbaarheidsbehandelingen kunnen toegepast worden indien er sprake is van subfertiliteit c.q. infertiliteit. Volgens de in Nederland gangbare definitie is hiervan sprake indien gedurende meer dan 12 maanden een gewenste zwangerschap uitblijft ondanks onbeschermd, op conceptie gerichte, geslachtsgemeenschap.⁷ De vruchtbaarheidsbehandeling waar het in dit standpunt om gaat is IVF/ICSI en de te beoordelen interventie is endometrium scratching bij vrouwen die één voorafgaande niet-succesvolle IVF/ICSI poging hebben gehad. In één IVF/ICSI poging kunnen meerdere achtereenvolgende embryotransfers plaatsvinden met zowel een vers als gecryopreserveerd embryo. Van een niet-succesvolle IVF/ICSI poging is sprake als deze procedure niet resulteert in een doorgaande zwangerschap.⁸

3.1.3 Prevalentie en incidentie

Per jaar starten in Nederland ongeveer 8000 paren met een IVF/ICSI behandeling. Bij ongeveer 2400 paren resulteert de eerste IVF/ICSI poging in de geboorte van een levend kind.⁹

3.1.4 Klachten en ziektelast

Subfertiliteit/infertiliteit en de behandeling ervan kan een grote emotionele impact hebben. Volgens de landelijke netwerkrichtlijn 'subfertiliteit' vertoont één op de vijf vrouwen psychische klachten, zoals angst en depressie na een niet-succesvolle IVF/ICSI poging. Deze groep vrouwen heeft hierdoor een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige psychopathologie, stoppen vaak eerder met een behandeling en hebben meer werkverzuim.¹⁰

De ernst van een specifieke aandoening (ziektelast) kan bepaald worden met de disability weights van de WHO. Hiermee wordt de ernst van een aandoening weergegeven op een schaal tussen 0 en 1, waarbij 0 staat voor geen ziektelast en 1 voor een hoge ziektelast (1=equivalent aan sterfte). Er zijn disability weights gevonden voor primaire en secundaire infertiliteit¹¹, deze zijn respectievelijk: 0.011 en 0.006.¹²

⁶ NB in deze beoordeling gaat het om IVF en om IVF met ICSI. Voor de leesbaarheid schrijven we 'IVF/ICSI'.

⁷ NHG-standaard Subfertiliteit, 2010

⁸ NVOG, 2006

⁹ Protocol SCRaTCH studie: http://www.studies-obsgyn.nl/upload/C1.%20Onderzoeksprotocol%20NL54552_041_15%20Scratching%20versie%204.11%20met%20T.C_Ondertekend.pdf

¹⁰ Landelijke netwerkrichtlijn subfertiliteit, 2010

¹¹ Primaire infertiliteit is gedefinieerd als: *wants to have a child and has a fertile partner, but the couple cannot conceive. Secundaire infertiliteit is gedefinieerd als: has at least one child, and wants to have more children. The person has a fertile partner, but the couple cannot conceive.*

¹² World Health Organisation, 2013

3.1.5 *Gebruikelijke behandeling*

Bij paren met een indicatie voor IVF/ICSI betreft de gebruikelijke behandeling een IVF/ICSI behandeling zonder toepassing van endometrium scratching.

Een IVF behandeling (poging) bestaat uit de volgende fasen:¹³

- stimulatie van de ovaria (eierstokken)
- punctie van de rijpe oöcyten (eicellen)
- bevruchting van de oöcyten in het laboratorium ('in vitro')
- terugplaatsing van één of twee embryo's
- terugplaatsing van cryo embryo's (indien na terugplaatsing kwalitatief goede embryo's overblijven, kunnen deze eventueel ingevroren worden, cryopreservatie, en later worden teruggeplaatst).

Een ICSI behandeling is vergelijkbaar met een IVF behandeling, met als verschil dat in het laboratorium niet een spontane bevruchting wordt afgewacht, maar er wordt een geselecteerde zaadcel in de oöcyt ingebracht.

De slagingskans van een IVF/ICSI poging hangt af van verschillende factoren, zoals bijvoorbeeld de kwaliteit van het terug te plaatsen embryo en de receptiviteit (ontvankelijkheid) van het baarmoederslijmvlies.

3.1.6 *Beschrijving (nieuwe) te beoordelen interventie*

3.1.6.1 Endometrium scratching

Endometrium scratching wordt uitgevoerd voorafgaand aan een IVF/ICSI behandeling. Endometrium scratching is het bedoeld toebrengen van een oppervlakkige beschadiging aan het endometrium (baarmoederslijmvlies) met als doel de kans op een levend geboren kind te vergroten. De hypothese is dat de receptiviteit van het endometrium wordt bevorderd, waardoor het embryo beter kan innestelen. Er zijn studies waarin endometrium scratching wordt uitgevoerd met een Pipelle®, curette of hysteroscoop. In dit standpunt beoordelen we de effectiviteit van endometrium scratching uitgevoerd met een Pipelle®.¹⁴

Een Pipelle® is een flexibel kunststof buisje met een specifieke vorm (het ziet eruit als een langwerpige rietje). Via de baarmoederhals wordt de Pipelle® in de baarmoeder ingebracht. Als de Pipelle® in de baarmoeder is ingebracht, wordt een klein vacuüm gecreëerd waarna de Pipelle® langzaam draaiend weer uit de baarmoeder wordt gehaald. Hierdoor ontstaat een lichte verwonding aan het endometrium.

3.1.6.2 Werkingsmechanisme endometrium scratching

De hypothese is dat door endometrium scratching de ontvankelijkheid van het baarmoederslijmvlies wordt bevorderd, waardoor de kans op een zwangerschap met een levend geboren kind wordt vergroot. Echter, het werkingsmechanisme van endometrium scratching is nog niet bekend. Momenteel zijn er verschillende, niet onderbouwde, hypothesen over de manier waarop endometrium scratching de ontvankelijkheid van het baarmoederslijmvlies vergroot, bijvoorbeeld door het induceren van een inflammatoire reactie (ontstekingsreactie).¹⁵

¹³ NVOG, 2011.

¹⁴ Deze beoordeling is beperkt tot de Pipelle de Cornier®, omdat dit de in geschil zijnde behandeling is, maar ook omdat andere voor scratching gebruikte technieken (zoals de Novak® curette) anders zijn qua vorm en gebruik waardoor niet uitgesloten is dat ook de uitkomsten anders zijn.

¹⁵ Nastri, 2015; Protocol SCRaTCH studie: http://www.studies-obsgyn.nl/upload/C1.%20Onderzoeksprotocol%20NL54552_041_15%20Scratching%20versie%204.11%20met%20T.C_Ondertekend.pdf

- 3.1.6.3 Uitvoeren endometrium scratching
- In de literatuur is er geen consensus over hoe endometrium scratching het beste uitgevoerd kan worden. Onder andere is niet bekend:
- Het meest gunstige tijdstip waarop endometrium scratching uitgevoerd moet worden;
 - Het aantal keer dat endometrium scratching zou moeten worden toegepast;
 - De techniek van endometrium scratching en;
 - Bij wie endometrium scratching zou moeten worden toegepast.

3.2 Richtlijnen

- 3.2.1 *Nederland*
- In de landelijke netwerkrichtlijn 'Subfertiliteit' en de NHG standaard 'Subfertiliteit' is de toepassing van endometrium scratching met Pipelle® bij vrouwen die IVF/ICSI ondergaan niet opgenomen.^{16,17}

- 3.2.2 *Internationaal*
- Er zijn geen internationale richtlijnen gevonden waarin de toepassing van endometrium scratching met Pipelle® bij vrouwen die IVF/ICSI ondergaan is opgenomen.

3.3 Beoordelingsstappen

Voor de beoordeling volgen wij de stappen die het werken volgens de principes van EBM kent, te weten:

- Zoeken en selecteren van evidence/informatie (zie onderdeel 3.4);
- Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs (zie onderdeel 3.5);
- Vaststellen eindbeoordeling (zie onderdeel 3.6).

3.4 Zoeken en selecteren van evidence/informatie

Het gaat ons om het bepalen van de relatieve effectiviteit van een interventie: in welke mate draagt de (nieuwe) interventie bij aan het met de interventie beoogde doel in vergelijking met datgene wat in de praktijk al aan medische zorg voor de betreffende aandoening wordt geboden? Een gebruikelijk hulpmiddel om te zoeken naar informatie die relevant is voor een dergelijke beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICO(T)-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie);
- Outcome = de relevante uitkomstmaten.

Verder zoeken wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;
- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect - 'time' - wordt ook wel aan de zoekopdracht toegevoegd: PICO(T).
- Het bepalen van het zogenoemde 'passend onderzoeksprofiel'.

¹⁶ Landelijke netwerkrichtlijn subfertiliteit, 2010.

¹⁷ NHG-Standaard Subfertiliteit, 2010.

3.4.1

Scoping

We hebben een concept PICOT voorgelegd aan relevante partijen (zie paragraaf 5.1). Deze waren het eens met de voorgelegde PICOT, waardoor deze definitief is gemaakt. De definitieve PICOT geven we weer in de paragraaf 3.4.2. Vervolgens hebben we een systematische review uitgevoerd naar de effectiviteit van endometrium scratching (met Pipelle®) bij vrouwen die een tweede IVF/ICSI poging ondergaan en waarbij de eerste IVF/ICSI poging niet heeft geresulteerd in een doorgaande zwangerschap.

3.4.2

PICOT en passend onderzoeksprofiel

P = patients ¹⁸	Vrouwen die de geassisteerde voortplantingstechnieken IVF/ICSI ondergaan én waarbij de eerste IVF/ICSI poging ¹⁹ niet heeft geresulteerd in een doorgaande zwangerschap ²⁰
I = intervention	Endometrium scratching met Pipelle® voorafgaand aan de tweede IVF/ICSI poging
C = comparator	Geen interventie of sham procedure voorafgaand aan de tweede IVF/ICSI poging
O = outcome	<p><u>Cruciaal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Levendgeborene²¹ - Surrogaatmarker voor levendgeborene: doorgaande zwangerschap van 12 weken amenorroe of 10 weken na follikelpunctie. <p><u>Belangrijk</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Meerling zwangerschap - Klinische zwangerschap²² - Verlies van de zwangerschap - Complicaties²³
T = time	Ten minste 9 maanden ²⁴
S = study design	RCT

Voor de cruciale uitkomstmaten 'levendgeborene' en 'doorgaande zwangerschap' hebben wij, op basis van de literatuur, geen minimaal vereist klinisch relevant verschil kunnen bepalen. Daarom hanteren wij voor deze uitkomstmaten de GRADE default waarde. Dit is een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25. Dit komt overeen met een matig tot redelijk effect.

Passend onderzoeksprofiel

Om de effectiviteit van endometrium scratching aan te tonen is een gerandomiseerd

¹⁸ Wij beperken ons tot deze patiëntenpopulatie, omdat deze overeenkomt met de patiënte in het SKGZ geschil.

¹⁹ Een IVF poging begint met de begeleiding van de folliculaire fase (meestal met ovariële stimulatie), gevolgd door de punctie (met als doel het verkrijgen van eicellen), laboratoriumdeel (met de eigenlijke in vitro fertilisatie) en de embryotransfer(s). De poging eindigt met een zwangerschap of menstruatie. Transfers van gecryopreserveerde embryo's zijn een onderdeel van de poging waarin ze zijn ontstaan. Bron: NVOG, 2006. In één IVF poging kunnen dus meer embryo's plaatsvinden met zowel een verse embryo als gecryopreserveerde embryo.

²⁰ Een zwangerschap is gedefinieerd als een doorgaande klinische zwangerschap van meer dan 12 weken.

²¹ Een levendgeborene is gedefinieerd als de geboorte van een of meer levend geboren kinderen na een zwangerschap van ten minste 24 weken. Bron: Gibreel, 2015.

²² Een klinische zwangerschap is gedefinieerd als de aanwezigheid van een vruchtzak en/of een foetale hartslag bij ten minste 4 weken na embryotransfer.

²³ Complicaties zijn gedefinieerd als alle ongewenste effecten zoals infecties, pijn, abnormale bloedingen etc.

²⁴ Een follow-up van ten minste 9 maanden is nodig voor de uitkomstmaat levendgeborene.

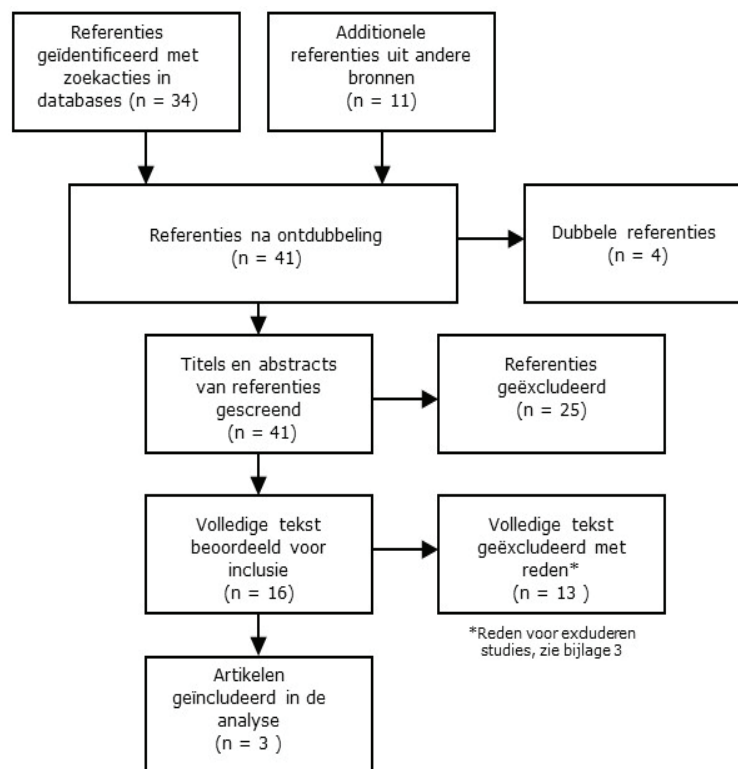
gecontroleerd onderzoek (RCT) nodig en haalbaar.

3.4.3 Zoekstrategie en selectie relevante informatie

3.4.3.1 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in juli 2017 een literatuursearch gedaan. Wij hebben toen ook gezocht naar standpunten en richtlijnen van vergoedingsorganisaties of verzekeraars en naar lopende klinische studies die betrekking hebben op endometrium scratching met een Pipelle® bij vrouwen die IVF/ICSI ondergaan. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 2.

3.4.3.2 Resultaten search literatuur



Figuur 1. Flowdiagram literatuurbeoordeling

In deze beoordeling hebben wij drie studies geïncludeerd. Geen van de studies voldeed volledig aan de 'P', namelijk een patiëntenpopulatie, volledig bestaande uit vrouwen die IVF/ICSI ondergingen en bij wie de eerste IVF/ICSI poging niet resulteerde in een doorgaande zwangerschap. Daarom zijn studies geselecteerd waarin het aantal vrouwen met één niet-succesvolle IVF/ICSI genoemd werd en het merendeel van de patiënten een tweede IVF/ICSI poging onderging. In de drie geselecteerde studies onderging ongeveer 60% van de vrouwen een tweede IVF/ICSI poging. De kenmerken van deze studies worden op hoofdlijnen beschreven in paragraaf 3.5 en in bijlage 4 in meer detail. In bijlage 5 worden de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies beschreven. In bijlage 3(*) zijn de redenen opgenomen voor het excluderen van de studies.

3.4.3.3 Standpunten andere organisaties
Over de vergoeding van endometrium scratching bij vrouwen die IVF/ICSI ondergaan, hebben wij geen standpunten gevonden van Nederlandse en internationale zorgverzekeraars en pakketautoriteiten.

3.4.3.4 Lopende klinische studies
Er lopen op dit moment meerdere studies naar de effectiviteit van endometrium scratching met Pipelle® bij IVF/ICSI. De kenmerken van deze studies zijn beschreven in bijlage 6. Van deze studies komt de (Nederlandse) SCRaTCH studie overeen met de vastgestelde PICOT. In deze multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie wordt het effect van endometrium scratching met Pipelle® voorafgaand aan IVF/ICSI op, onder meer, doorgaande zwangerschap en levendgeborenen onderzocht bij vrouwen die voorafgaand één niet-succesvolle IVF/ICSI poging hebben gehad. De controlegroep ondergaat IVF/ICSI zonder endometrium scratching. Het beoogde aantal deelnemers is 900, op dit moment is de studie in de inclusiefase.²⁵ De resultaten van deze studie worden verwacht in 2020.

3.5 Kenmerken van de studies

Gibreel (2015) is een multicenter dubbel blinde gerandomiseerde gecontroleerde studie. De studie had als doel om te onderzoeken of endometrium scratching de kans op een levendgeborene zou verbeteren bij vrouwen onder de 40 jaar die ten minste één niet-succesvolle IVF poging hebben gehad. In totaal werden er 387 vrouwen geïncludeerd in deze studie, waarvan 193 vrouwen in de interventiegroep en 194 vrouwen in de controlegroep. Vrouwen die de interventiebehandeling toegewezen kregen, ondergingen twee keer endometrium scratching met een Pipelle®. De eerste endometrium scratching werd uitgevoerd in de luteale fase op dag 21 van de cyclus voorafgaande aan de IVF behandeling. De tweede endometrium scratching werd ook uitgevoerd in de luteale fase: twee tot drie dagen na de eerste endometrium scratching. De controlegroep onderging een placebobehandeling, waarbij voorafgaand aan de IVF/ICSI poging alleen een sonde werd ingebracht in de baarmoederhals (cervix; tot net vóór het zogeheten os internum). De sonde bereikte de baarmoederholte zelf dus niet.²⁶ Alle vrouwen ondergingen een lang luteaal downregulatie protocol en kregen ter ondersteuning van de luteale fase progesteron toegediend. In totaal onderging 67% van de vrouwen in de interventiegroep en 64% van de vrouwen in de controlegroep hun tweede IVF/ICSI poging. De gemiddelde leeftijd in de interventiegroep was 30,2 (4,2) en in de controlegroep 30,6 (3,9). In de interventiegroep werden gemiddeld 1,7 (0,42) en in de controlegroep 1,8 (0,38) embryo's teruggeplaatst. Het aantal levendgeborenen, klinische zwangerschappen, miskramen en meerling zwangerschappen werd zowel bij vrouwen in de interventie als controlegroep bepaald.

Öztürk (2012) is een niet-geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde studie in één centrum. Het doel van de studie was om te onderzoeken of endometrium scratching voorafgaande aan gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH) zou leiden tot meer implantaties, klinische zwangerschappen en levendgeborenen. Vrouwen die goed reageerden op hormonale stimulatie (good responders) en waarbij één of meerdere IVF pogingen niet resulteerde in een zwangerschap werden

²⁵ Het beoogde aantal patiënten is gebaseerd op een verschil in levendgeborenen tussen interventie- en controlegroep van 9% (39% versus 30% levendgeborenen) en 80% power (zie SCRaTCH studie, onderzoeksprotocol).

²⁶ Indien er belemmeringen waren met het inbrengen van de Pipelle® of de sonde, dan ondergingen vrouwen een hysteroscopie (poliklinisch). Uiteindelijk ondergingen 15 vrouwen in de interventiegroep en 12 vrouwen in de controlegroep een hysteroscopie.

geïnccludeerd in deze studie. In totaal werden 100 vrouwen geïnccludeerd, waarvan 50 in de interventiegroep en 50 in de controlegroep. Vrouwen in de interventiegroep ondergingen twee keer endometrium scratching met een Pipelle®. Beide endometrium scratchings werden uitgevoerd in de luteale fase in de cyclus voorafgaande aan de IVF behandeling met een interval van één week. Na de behandeling kregen de vrouwen antibiotica toegediend om infecties en complicaties te voorkomen. Vrouwen in de controlegroep ondergingen IVF/ICSI zonder endometrium scratching. Alle vrouwen kregen een lang protocol voor COH; de luteale fase werd ondersteund door toediening van o.a. progesteron. In totaal onderging 62% van de vrouwen in de interventiegroep en 76% van de vrouwen in de controlegroep hun tweede IVF/ICSI poging. De gemiddelde leeftijd in de interventiegroep was 29,6 (3,8) en in de controlegroep 30,8 (4,5). Het aantal levendgeborenen, klinische zwangerschappen en implantaties werd bepaald.

Tk (2017) is een niet-geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde studie in één centrum en had als doel om de rol van endometrium scratching te onderzoeken. De studiepopulatie bestond uit vrouwen die ten minste één niet-succesvolle IVF poging hadden gehad, waarbij minimaal twee goede kwaliteit embryo's werden teruggeplaatst. In totaal werden 101 vrouwen in de studie geïnccludeerd, waarvan 55 in de interventiegroep en 56 in de controlegroep. Vrouwen in de interventiegroep ondergingen twee keer endometrium scratching met een Pipelle®. Beide behandelingen werden binnen 48 uur uitgevoerd in de luteale fase in de cyclus voorafgaande aan de ovariële hyperstimulatie ten behoeve van de IVF behandeling. Patiënten in de controlegroep ondergingen IVF/ICSI zonder endometrium scratching. Er waren verschillende protocollen voor ovariële hyperstimulatie. De luteale fase werd ondersteund door toediening van progesteron. In totaal onderging 62% van de vrouwen in de interventiegroep en 59% van de vrouwen in de controlegroep hun tweede IVF/ICSI poging. De gemiddelde leeftijd in de interventiegroep was 31,35 (4,2) en in de controlegroep 32,02 (3,19). In de interventiegroep werden gemiddeld 2,5 (0,66) en in de controlegroep 2,4 (0,77) embryo's teruggeplaatst. Het aantal levendgeborenen, klinische zwangerschappen, implantaties, meerling zwangerschappen, miskramen en premature bevallingen werd bepaald.

3.6 Risk of Bias

Het risico op bias voor de studies van Gibreel (2015); Öztürk (2012); en Tk (2017) is beoordeeld met de 'Cochrane Risk of Bias tool'.

Het risico op bias voor de geïnccludeerde studies is beoordeeld als matig. In alle studies wordt de randomisatie uitgevoerd aan de hand van computer-gegenereerde randomisatierreeksen, waardoor het zeer onwaarschijnlijk is dat de randomisatierreeks voorspelbaar is geweest. Daarnaast wordt in twee van de drie studies de toekenning van de interventie/controlebehandeling onthuld aan de hand van ondoorzichtige verzegelde enveloppen. In de studie van Öztürk (2012) wordt niet aangegeven hoe de toekenning van de interventie/controlebehandeling bekend wordt gemaakt. Met betrekking tot de blinding worden alleen in de studie van Gibreel (2015) de deelnemers geblindeerd.²⁷ In geen van de studies worden de artsen en/of klinici geblindeerd. Maar omdat de uitkomstmaten in de studies objectieve uitkomstmaten betreffen, is het zeer waarschijnlijk dat het niet blinderen weinig impact heeft gehad op de effectschatting. In de studie van Tk (2017) is de uitval in beide armen redelijk groot.²⁸ In de interventiegroep vallen 11 van de 55 deelnemers uit en in de controlegroep 9 van de 56. Ondanks dat er een ITT-

²⁷ In de studies van Öztürk (2012) en Tk (2017) ontvangen de patiënten in de controlegroep geen placebobehandeling, waardoor de patiënten in deze studies niet geblindeerd zijn.

²⁸ In de studie van Gibreel (2015) is de uitval klein en vergelijkbaar in beide groepen: N=3 in interventiegroep en N=2 in de controlegroep. In de studie van Öztürk (2012) vallen er in beide armen geen patiënten uit.

analyse is gedaan, is het mogelijk dat deze uitval tot een over- of onderschatting van het effect heeft geleid. Er zijn geen aanwijzingen voor reporting bias. Tevens zijn in alle studies de baselinekarakteristieken vergelijkbaar in beide groepen. Echter in de studie van Öztürk (2012) ontbreekt een poweranalyse, waardoor het niet duidelijk is of het benodigde aantal deelnemers is behaald. Daarnaast is de studie van Tk (2017) voortijdig gestopt vanwege inclusieproblemen en ethische bezwaren tegen randomisatie door de publicatie van studies waarin het effect van endometrium scratching positief was. Hierdoor werd het aantal benodigde deelnemers voor de studie bij lange na niet gehaald.²⁹

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gibreel et al., 2015	+	+	?	?	+	+	+
Öztürk et al., 2012	+	?	-	?	+	+	?
Tk et al., 2017	+	+	-	?	?	+	-

Figuur 2: Risico op bias geïncludeerde studies

3.7 Resultaten en toepassing GRADE-methode

De kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs is beoordeeld met GRADE. GRADE bepaalt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat op basis van het risico op bias, inconsistentie, indirectheid van bewijs, imprecisie (onnauwkeurigheid) en publicatie bias. De mate van de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat is weergegeven in tabel 1.

Cruciale uitkomstmaten

3.7.1 Levendgeborenen

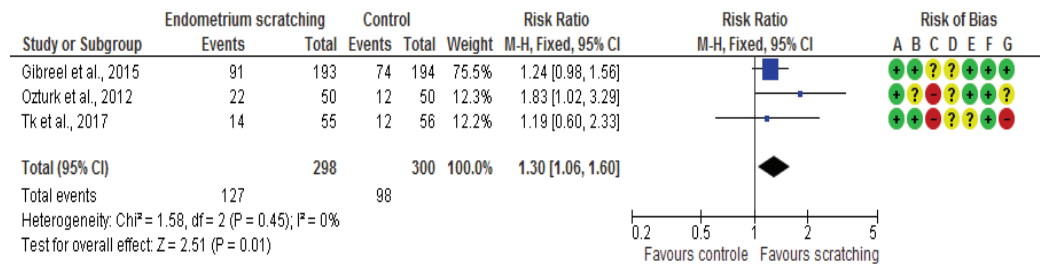
In de drie geïncludeerde studies is het aantal levendgeborenen bepaald.³⁰ Endometrium scratching zou, vergeleken met een placebobehandeling of geen behandeling voorafgaand aan de IVF/ICSI poging, tot een toename van de kans op een levendgeborenen moeten leiden. Voor deze toename wordt een relatief risico (RR) van 1,25 als klinische relevantiegrens gehanteerd (zie 3.4.3).

Ondanks dat de data suggereren dat endometrium scratching leidt tot een verhoging van de kans op een levendgeborene bij de studiepopulaties (effectschatting:

²⁹ In de studie van Tk (2017) is berekend dat er in totaal 180 patiënten moeten deelnemen aan de studie, waarvan 90 in de interventiegroep en 90 in de controlegroep. In totaal zijn er 111 patiënten geïncludeerd, waarvan 55 in de interventiegroep en 56 in de controlegroep.

³⁰ In de studie van Gibreel (2015) wordt een levendgeborene gedefinieerd als 'de geboorte van een levend kind na een zwangerschap van 24 weken'; In de studie van Öztürk (2012) is geen definitie opgenomen voor een levendgeborene, maar maken we uit de resultaten op dat als levendgeborene de geboorte van een levend kind werd gerekend, waarbij de zwangerschapstermijn niet vermeld is. In de studie van TK (2017) is een levend geborene gedefinieerd als de geboorte van een levend kind na 24 weken zwangerschap.

RR 1,30; 95% CI: 1,06 1,60), is het effect van endometrium scratching op een levendgeborene zeer onzeker door de zeer lage kwaliteit van het bewijs (tabel 1). Deze onzekerheid wordt onder andere veroorzaakt doordat er mogelijk sprake is van een overschatting van het effect (zie tabel 1 en 3.7.7) en doordat het 95% BI de klinische relevantiegrens van RR 1,25 overschrijdt.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 3: Aantal levendgeborenen

3.7.2

Doorgaande zwangerschap: surrogaatmarker voor levendgeborene

Voor deze uitkomstmaat zijn in de geïncludeerde studies geen gegevens opgenomen.

Belangrijke uitkomstmaten

De beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' berust in beginsel op de cruciale uitkomstmaten. De belangrijke uitkomstmaten worden alleen meegenomen in de beoordeling indien de cruciale uitkomstmaten onvoldoende conclusief zijn.

Aangezien wat betreft de cruciale uitkomstmaten alleen gegevens beschikbaar zijn voor de uitkomstmaat 'levendgeborenen', hebben wij besloten om de belangrijke uitkomstmaten ook mee te nemen in deze beoordeling, omdat deze uitkomstmaten (met uitzondering van 'complicaties') gerelateerd zijn aan de innesteling van het embryo.

3.7.3

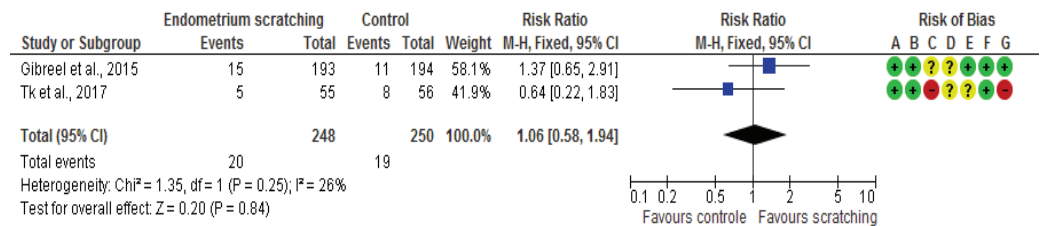
Meerlingzwangerschap

In de studie van Gibreel (2015) en in de studie van Tk (2017) wordt het aantal meerlingzwangerschappen bepaald. Endometrium scratching zou vergeleken met een placebobehandeling of geen behandeling voorafgaand aan de IVF/ICSI poging, niet tot een toename van het aantal meerlingzwangerschappen mogen leiden, gezien de risico's die een meerlingzwangerschap met zich meebrengt.³¹ De puntschatter zou daarom niet boven een relatief risico (RR) van 1,25 mogen uitkomen.

De data suggereren dat endometrium scratching niet leidt tot een verhoging of verlaging van het risico op een meerlingzwangerschap bij de studiepopulaties (effectschatting: RR 1,06; 95% CI: 0,58-1,94). Echter, vanwege de zeer lage

³¹ In het document 'Definitie IVF behandeling'(NVOG, 2006) wordt aangegeven dat 'single embryotransfer (SET)' in veel gevallen doelmatiger is dan 'dual embryotransfer' (DET) doordat meerlingen worden voorkomen. Verder blijkt dat tweelingzwangerschappen een zes keer verhoogd risico op mortaliteit en handicap met zich mee brengen. Ook maternale complicaties komen vaker voor. Bron: CVZ, 2010.

kwaliteit van het bewijs (tabel 1) is het effect van endometrium scratching op een meerlingzwangerschap zeer onzeker. Deze onzekerheid wordt onder andere veroorzaakt doordat er mogelijk sprake is van een overschatting van het effect (zie tabel 1 en 3.7.7) en doordat het 95% BI de klinische relevantiegrenzen (RR 0,75 en 1,25) aan beide zijden overschrijdt.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

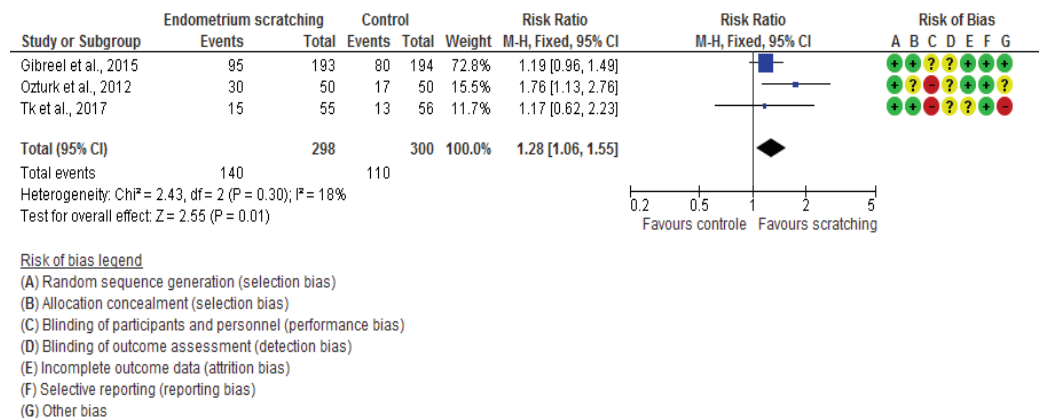
Figuur 4: Aantal meerlingzwangerschappen

3.7.4 Klinische zwangerschap

In de drie geïncludeerde studies wordt het aantal klinische zwangerschappen bepaald.³² Endometrium scratching zou, vergeleken met een placebobehandeling of geen behandeling voorafgaand aan de IVF/ICSI poging, tot een toename van het aantal klinische zwangerschappen moeten leiden. Voor de toename in het aantal klinische zwangerschappen wordt een relatief risico (RR) van 1,25 als klinische relevantiegrens gehanteerd.

Ondanks dat de data suggereren dat endometrium scratching leidt tot een verhoging van de kans op een klinische zwangerschap bij de studiepopulaties (effectschatting: RR 1,28; 95% CI: 1,06;1,55), is het effect van endometrium scratching op een klinische zwangerschap zeer onzeker door de zeer lage kwaliteit van het bewijs (tabel 1). Deze onzekerheid wordt onder andere veroorzaakt doordat er mogelijk sprake is van een overschatting van het effect (zie tabel 1 en 3.7.7) en doordat het 95% BI de klinische relevantiegrenzen van RR 1,25 overschrijdt.

³² In de studie van Gibreel (2015) wordt een klinische zwangerschap gedefinieerd als de aanwezigheid van een vruchtzak met foetale hartslag gedetecteerd op een echo 4 weken na embryo transfer. In de studie van Öztürk (2012) wordt een klinische zwangerschap gedefinieerd als de aanwezigheid van een hartslag (cardiac activity) op de echo. In de studie van Tk (2017) wordt een klinische zwangerschap gedefinieerd als de aanwezigheid van een vruchtzak op de echo.



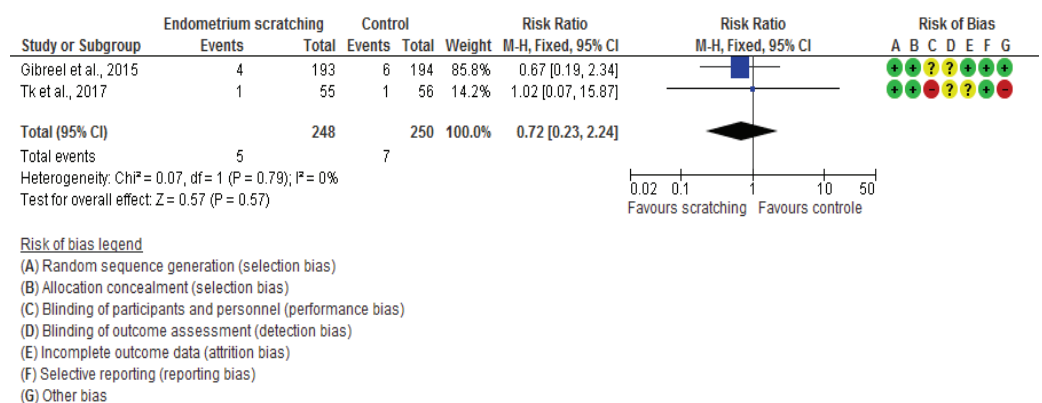
Figuur 5: Aantal klinische zwangerschappen

3.7.5

Verlies van de zwangerschap

In de studie van Gibreel (2015) en in de studie van Tk (2017) wordt het verlies van de zwangerschap beschreven.³³ Endometrium scratching zou, vergeleken met een placebobehandeling of geen behandeling voorafgaand aan de IVF/ICSI poging, niet tot een toename van het verlies van de zwangerschap mogen leiden. De puntsschatting mag daarom niet boven een relatief risico (RR) van 1.25 uitkomen.

De data suggereren dat endometrium scratching niet leidt tot een verhoging van het verlies van de zwangerschap en wellicht een beschermend effect heeft bij de studiepopulaties (effectschatting: RR 0,72; 95% CI: 0,23-2,24). Echter, vanwege de zeer lage kwaliteit van het bewijs (tabel 1) is het effect van endometrium scratching op het verlies van de zwangerschap zeer onzeker. Deze onzekerheid wordt onder andere veroorzaakt doordat er mogelijk sprake is van een overschatting van het effect (zie tabel 1 en 3.7.7) en doordat het 95% BI de klinische relevantiegrenzen (RR 0,75 en 1,25) aan beide zijden overschrijdt.



Figuur 6: Verlies van de zwangerschap

3.7.6

Complicaties

In de vastgestelde PICOT worden complicaties gedefinieerd als alle ongewenste effecten zoals infecties, pijn, abnormale bloedingen etc. In de drie geïncludeerde studies worden de complicaties van endometrium scratching niet beschreven.

³³ In de studie van Gibreel (2015) en Tk (2017) wordt het aantal miskramen bepaald. In de studie van Tk (2017) is een miskraam gedefinieerd als het verlies van de zwangerschap in de eerste 24 zwangerschapsweken.

3.7.7

Achtergrond downgraden indirectness en overschatting effect

Door de afwezigheid van studies met een onderzoekspopulatie die volledig overeenkomt met de PICO (één eerdere IVF/ICSI poging zonder doorgaande zwangerschap), is er gekozen om studies te includeren die aangaven hoeveel IVF/ICSI pogingen de patiënten vooraf hebben gehad en waarvan ongeveer 60% van de patiënten één eerdere niet-succesvolle IVF/ICSI poging hebben gehad zonder een doorgaande zwangerschap. Vanwege deze gemengde studiepopulaties hebben wij gedowngraded op 'indirectness' (tabel 1). Verder hebben wij ervoor gekozen om nog een tweede keer te downgraden voor 'indirectness' (tabel 1). De reden hiervoor is als volgt: De studie van Gibreel (2015)³⁴ laat zien dat endometrium scratching geen effect heeft op het aantal levendgeborenen bij vrouwen die op zijn minst één niet-succesvolle IVF/ICSI poging hebben gehad. Echter, een post hoc subgroepanalyse in deze studie suggereert dat endometrium scratching wel een gunstig effect lijkt te hebben op het aantal levendgeborenen bij vrouwen die twee of meer niet-succesvolle IVF/ICSI pogingen hebben gehad. Met andere woorden, de studie van Gibreel (2015) wekt de suggestie dat endometrium scratching wel een gunstig effect heeft bij vrouwen die twee of meer niet-succesvolle IVF/ICSI pogingen hebben gehad, maar niet bij vrouwen die slechts één niet-succesvolle IVF/ICSI poging hebben gehad.

Aangezien de studiepopulaties in alle geselecteerde studies bestaan uit zowel vrouwen die één IVF/ICSI poging hebben gehad als vrouwen die meerdere niet-succesvolle pogingen hebben gehad, is het mogelijk dat de resultaten uit deze studies een gunstiger effect laten zien dan in werkelijkheid het geval zou zijn voor vrouwen die slechts één niet-succesvolle IVF/ICSI poging hebben gehad.

De (overigens niet-geselecteerde) studies van Barash (2003), Karimzadeh (2009), Narvekar (2010), Nastri (2013) en Nastri (Cochrane review, 2015) suggereren ook dat endometrium scratching een meer positief effect heeft naarmate de patiëntpopulatie een hoger aantal niet-succesvolle IVF/ICSI pogingen heeft gehad. Bovendien wordt in enkele (niet-geselecteerde) studies juist een negatief effect gevonden (Aflatoonian 2016, Baum 2012).

Gebaseerd op bovenstaande is het waarschijnlijk dat het gevonden effect in dit standpunt een overschatting is van het werkelijke effect.

³⁴ De studie van Gibreel (2015) is tevens de studie met het meeste gewicht in de grade beoordeling.

Tabel 1: *Grade evidence profile*

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Endometrium scratching met Pipelle®	Gebruikelijke behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Levendgeborene												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^a	niet ernstig	zeer ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	127/298 (42.6%)	98/300 (32.7%)	RR 1.30 (1.06 tot 1.60)	98 meer per 1.000 (from 20 meer tot 196 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Meerlingzwangerschap												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^d	zeer ernstig ^b	zeer ernstig ^e	niet gevonden	20/248 (8.1%)	19/250 (7.6%)	RR 1.06 (0.58 tot 1.94)	5 meer per 1.000 (from 32 minder tot 71 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Klinische zwangerschap												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^f	niet ernstig	zeer ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	140/298 (47.0%)	110/300 (36.7%)	RR 1.28 (1.06 tot 1.55)	103 meer per 1.000 (from 22 meer tot 202 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Verlies van de zwangerschap												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^g	niet ernstig	zeer ernstig ^b	zeer ernstig ^e	niet gevonden	5/248 (2.0%)	7/250 (2.8%)	RR 0.72 (0.23 tot 2.24)	8 minder per 1.000 (from 22 minder tot 35 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

a. De studie van Gibreel (2015) heeft in vergelijking met de studie van Öztürk (2012) en Tk (2017) het meeste effect op de puntschatter (75,5% v 12,3% en 12,2%). Het risico op bias voor de studie van Gibreel (2015) is laag en daarom verwachten wij dat puntschatter geen over- of onderschatting is van het daadwerkelijke effect (wat betreft risico op bias).

b. Zie 3.7.7. 1) De patiëntenpopulatie komt maar gedeeltelijk met de PICOT overeen: In alle drie de studies bestaat de patiëntenpopulatie maar gedeeltelijk uit vrouwen die hun tweede IVF/ICSI poging ondergaan. In de studie van Gibreel (2015) onderging 67% van de vrouwen in de interventiegroep en 64% van de vrouwen in de controlegroep hun tweede IVF/ICSI poging. In de studie van Öztürk (2012) onderging 62% van de vrouwen in de interventiegroep en 76% van de vrouwen in de controlegroep hun tweede IVF/ICSI poging. In de studie van Tk (2017) onderging 62% van de vrouwen in de interventiegroep en 59% van de vrouwen in de controlegroep hun tweede IVF/ICSI poging. In alle drie de studies werden geen vrouwen geïncludeerd die minder dan één niet-succesvolle IVF/ICSI hebben gehad. 2) De studie van Gibreel (2015) suggereert dat endometrium scratching wel een gunstig effect heeft bij vrouwen die twee of meer niet-succesvolle IVF/ICSI pogingen hebben gehad, maar niet bij vrouwen die slechts één niet-succesvolle IVF/ICSI poging hebben gehad. Aangezien alle studiepopulaties uit de

studies bestaan uit zowel vrouwen die één IVF/ICSI poging hebben gehad als vrouwen met meerdere niet-succesvolle pogingen, is het mogelijk dat de resultaten uit deze studies een gunstiger effect laten zien (overschatting van het effect) dan in werkelijkheid het geval zou zijn voor vrouwen die slechts één niet-succesvolle IVF/ICSI poging hebben gehad.

c. Het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens van 1,25.

d. De studies bevinden zich aan weerszijden van de centrale (verticale) as, wat betekent dat de resultaten van de twee studies inconsistent zijn.

e. Het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt zowel de klinische relevantiegrens van 1,25 als 0,75.

f. De studie van Gibreel (2015) heeft in vergelijking met de studie van Öztürk (2012) en Tk (2017) het meeste effect op de puntschatter (72,8% v 15,5% en 11,7%). Het risico op bias voor de studie van Gibreel (2015) is laag en daarom verwachten wij ook dat de puntschatter geen over of onderschatting is van het daadwerkelijke effect (wat betreft risico op bias).

g. De studie van Gibreel (2015) heeft in vergelijking met de studie van Tk (2017) het meeste effect op de puntschatter (85,8% v 14,2%). Het risico op bias voor de studie van Gibreel (2015) is laag en daarom verwachten wij dat puntschatter geen over of onderschatting is van het daadwerkelijke effect (wat betreft risico op bias).

4 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

4.1 Bespreking van de relevante aspecten

Positionering endometrium scratching in het behandeltraject

Endometrium scratching met Pipelle® kan uitgevoerd worden voorafgaand aan de vruchtbaarheidsbehandelingen IVF en ICSI.

In geen van de huidige gevonden (Nederlandse en internationale) richtlijnen over geassisteerde voortplantingstechnieken, is de toepassing van endometrium scratching met Pipelle® voorafgaand aan IVF/ICSI opgenomen.

Werkingsmechanisme en doel endometrium scratching

Het werkingsmechanisme van endometrium scratching is niet bekend. Het doel van endometrium scratching is het vergroten van de kans op een zwangerschap met een levend geboren kind.

Gunstige effecten

Het effect van endometrium scratching op de uitkomstmaten 'levendgeborene' (levend geboren kind), 'klinische zwangerschap', 'meerling zwangerschap' en 'verlies van de zwangerschap' is zeer onzeker. Er zijn geen gegevens gevonden over de uitkomstmaat 'doorgaande zwangerschap'.

Ongunstige effecten

In de gevonden studies is geen informatie vermeld over mogelijke complicaties of bijwerkingen van endometrium scratching.

Onzekerheid effect endometrium scratching

Ondanks dat in deze beoordeling drie RCTs geïnccludeerd zijn met een matig risico op bias, is het effect van endometrium scratching zeer onzeker. Deze grote onzekerheid wordt veroorzaakt doordat de klinische relevantiegrenzen worden overschreden, de patiëntenpopulatie in de geïnccludeerde studies maar deels overeenkomt met de patiëntenpopulatie in het standpunt (PICOT) en het effect van endometrium scratching bij de patiëntenpopulatie in de geïnccludeerde studies verschilt van het effect bij vrouwen met één niet-succesvolle voorafgaande IVF/ICSI poging. Hierdoor is het niet zeker of endometrium scratching met Pipelle® voorafgaand aan de tweede IVF/ICSI poging een positief effect heeft op de kans op een levend geboren kind én is het zelfs mogelijk dat endometrium scratching deze kans verkleint bij vrouwen bij wie de eerste IVF/ICSI poging niet heeft geresulteerd in een doorgaande zwangerschap.

Lopende studies

Zowel in Nederland als internationaal lopen er op dit moment studies naar het effect van endometrium scratching door middel van een Pipelle®, toegepast bij IVF/ICSI. Een voor deze beoordeling relevante studie is de zogeheten SCRaTCH studie. Dit is een Nederlandse, multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie naar scratching bij vrouwen met één niet-succesvolle voorafgaande IVF/ICSI poging. Het beoogde aantal deelnemers is 900; op dit moment is de studie in de inclusiefase. De resultaten van deze studie worden in 2020 verwacht. Bij het beschikbaar komen van de resultaten van de SCRaTCH studie zal vermoedelijk inzicht ontstaan in de effectiviteit van endometrium scratching bij vrouwen die één niet-succesvolle IVF/ICSI poging hebben gehad.

Afweging van de relevante aspecten

Het doel van endometrium scratching is de kans op een levend geboren kind bij een IVF/ICSI behandeling te vergroten. Het effect van endometrium scratching bij vrouwen die één niet-succesvolle IVF/ICSI poging hebben gehad is zeer onzeker. Het is niet duidelijk of endometrium scratching met Pipelle® voorafgaand aan de tweede IVF/ICSI poging een positief effect heeft op de kans op een levend geboren kind én het is zelfs mogelijk dat endometrium scratching deze kans verkleint bij vrouwen bij wie de eerste IVF/ICSI poging niet heeft geresulteerd in een doorgaande zwangerschap. Daarom concludeert het Zorginstituut dat momenteel de effectiviteit van endometrium scratching met Pipelle® niet is aangetoond.

De verwachting is dat de momenteel lopende SCRATCH studie mogelijk meer duidelijkheid zal geven over de effectiviteit van endometrium scratching bij vrouwen die één niet-succesvolle IVF/ICSI poging hebben gehad.

4.2

Eindconclusie

Endometrium scratching met Pipelle® voorafgaand aan de tweede IVF/ICSI poging bij vrouwen die de geassisteerde voortplantingstechnieken IVF /ICSI ondergaan én waarbij de eerste IVF/ICSI poging niet heeft geresulteerd in een doorgaande zwangerschap, voldoet niet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' en kan niet worden vergoed dan wel verstrekt ten laste van de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

5 Beoordelingsproces en standpunt

5.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met de geassisteerde voortplantingstechnieken IVF/ICSI hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.

- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG);
- Freya;
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN).

5.2 Reacties conceptstandpunt

Op 16 oktober 2017 legden wij het conceptstandpunt ter consultatie voor aan de NVOG, Freya en ZN. Op hoofdlijnen zijn hieronder hun reacties samengevat en, indien nodig, voorzien van een reactie van het Zorginstituut. In bijlage 7 worden de volledige reacties van de NVOG, ZN (CZ namens ZN) en Freya weergegeven.

Naar mening van de NVOG heeft het Zorginstituut een compleet en gedegen rapport geschreven. De NVOG is het met het Zorginstituut eens dat er op dit moment onduidelijkheid bestaat over de effectiviteit van endometrium scratching. De NVOG is dan ook verheugd met de opzet van de SCRaTCH studie en is van mening dat pas na de analyse van de resultaten iets zinnigs gezegd kan worden over de toepassing van deze interventie in de Nederlandse situatie en eventuele implementatie in de richtlijnen. Verder geeft de NVOG inzicht in het gebruik, de kosten en de declaratiegegevens van endometrium scratching.

ZN heeft aangegeven zich te kunnen vinden in het concept advies. ZN geeft echter wel aan dat er verschillende manieren zijn om te scratchen (Pipelle®, (Novak®) curette en hysteroscoop), zoals ook in het conceptstandpunt wordt aangegeven. Het zou naar de mening van ZN completer zijn geweest als de vraag beantwoord was of endometrium scratching in zijn geheel onder de verzekerde zorg zou vallen. ZN suggereert dat de manier waarop endometrium scratching wordt uitgevoerd vermoedelijk geen invloed heeft op de uitkomsten. Verder is ZN van mening dat met dit standpunt de suggestie wordt gewekt dat behandeling met Pipelle® niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', maar de andere methodes om te scratchen wel.

Reactie ZIN: Bij het opstellen van de PICOT hebben we ons beperkt tot endometrium scratching met Pipelle®, omdat endometrium scratching met Pipelle® de in geschil zijnde behandeling is. Bovendien zijn de andere voor endometrium scratching gebruikte technieken (zoals de Novak® curette) anders qua vorm en gebruik, waardoor niet uitgesloten is dat de uitkomsten van deze technieken anders zijn dan die van scratching met Pipelle®. Omdat dit niet uitgesloten kan worden, zou er een aparte beoordeling gedaan moeten worden van alle verschillende technieken om te bepalen of deze allemaal voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de Nederlandse situatie lijkt het op dit moment toereikend te zijn om alleen naar endometrium scratching met Pipelle® te kijken, aangezien in de Nederlandse multicenter SCRaTCH studie alleen gescratcht wordt met een Pipelle®. Ten slotte willen wij benadrukken dat uit deze beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van endometrium scratching met Pipelle® niet logischerwijs volgt dat endometrium scratching met andere technieken wel zou voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Patiëntenvereniging Freya geeft aan dat de percentages (zwangerschappen) in de onderzochte literatuur suggereren dat endometrium scratching met Pipelle® het resultaat van een vruchtbaarheidsbehandeling kan verbeteren en dus zeer hoopgevend zijn. Freya geeft verder aan geen oordeel te kunnen uitspreken over de argumentatie van het Zorginstituut rond onvoldoende betrouwbaarheid van de geïncludeerde studies of de grootte van de onderzochte groep.

Reactie ZIN: De literatuur is niet eenduidig over het effect van endometrium scratching met een Pipelle®. Sommige studies laten weliswaar een positief effect zien, uit andere is echter op te maken dat endometrium scratching met Pipelle® juist een negatief effect kan hebben op de kans op een zwangerschap. Daarnaast blijkt uit wetenschappelijke studies dat het effect van endometrium scratching verschillend zou kunnen zijn voor vrouwen die geen, één, twee, drie, respectievelijk meer IVF/ICSI pogingen hebben gehad. Bovendien zijn er geen goede studies beschikbaar die onderzoeken of endometrium scratching bij vrouwen die één voorafgaande niet-succesvolle IVF/ICSI poging hebben gehad (onze PICO), effectief is. Er zijn daarmee dus onvoldoende wetenschappelijke gegevens om een conclusie te trekken over het effect van endometrium scratching bij vrouwen die één voorafgaande niet-succesvolle IVF/ICSI poging hebben gehad (effect van endometrium scratching met Pipelle® is zeer onzeker). Het effect kan positief, maar ook negatief zijn. De NVOG geeft dit ook aan (zie reactie van de NVOG) en bevestigt het belang om de resultaten van de SCRaTCH studie af te wachten.

Freya geeft aan dat door vele behandelaars in het buitenland gerapporteerd wordt dat endometrium scratching wordt toegepast en dit het voor de patiënt lastig te begrijpen maakt en uit te leggen is dat endometrium scratching in Nederland niet mogelijk is.

Reactie ZIN: Het Zorginstituut begrijpt dat het voor patiënten lastig te begrijpen en uit te leggen is dat endometrium scratching met Pipelle® niet vergoed dan wel verstrekt kan worden ten laste van de basisverzekering van de Zvw. Echter, het toepassen van endometrium scratching in het buitenland, betekent niet dat endometrium scratching voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Daarnaast kent ieder land een eigen zorgstelsel en vergoedingssysteem, en betekent de toepassing van bepaalde zorg in het buitenland niet altijd dat de betreffende zorg uit een collectieve zorgverzekering wordt vergoed.

Ten slotte geeft Freya aan dat wanneer de inclusie van de SCRaTCH studie is beëindigd het nog geruime tijd zal duren voordat de resultaten gepubliceerd zullen worden en er overgegaan wordt op eventuele vergoeding vanuit de basisverzekering. Volgens Freya ontstaat in die periode een vacuüm waarbinnen vrouwen de behandeling niet kunnen krijgen (nu kunnen ze de behandeling wel krijgen in het kader van onderzoeksverband), zelfs als de behandeling bewezen effectief blijkt. Een dergelijke gang van zaken rondom nieuwe ontwikkelingen vindt Freya niet meer bij deze tijd passen. Daarom betreurt Freya het dat endometrium scratching niet in aanmerking komt voor voorwaardelijke toelating (bijv. vanaf de datum dat de inclusie van de SCRaTCH studie is afgerond) en verzoekt zij het Zorginstituut dit te heroverwegen.

Reactie ZIN: Freya kaart een terecht punt aan, namelijk dat er een hiaat bestaat in de periode tussen onderzoek naar bepaalde zorg en de publicatie van de resultaten van dat onderzoek (een voorwaarde voor opname ervan in de basisverzekering). Dit is echter inherent aan zowel het doen van wetenschappelijk onderzoek naar zorg als aan de wet- en regelgeving binnen de Zvw. De 'voorwaardelijke toelating' zoals die in het Nederlandse zorgverzekeringssysteem bestaat, heeft als doel om bepaalde

zorg tijdelijk toe te laten tot het basispakket onder de voorwaarde dat binnen een bepaalde periode gegevens verzameld worden over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van deze zorg. Aan de hand van de verzamelde gegevens tijdens het (hoofd)onderzoek kan vervolgens, voor afloop van de periode van voorwaardelijke toelating, worden vastgesteld of de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Met andere woorden, voorwaardelijke toelating is bedoeld om gegevens over de (kosten)effectiviteit van bepaalde zorgvormen te verzamelen (wat in het geval van endometrium scratching op dit moment door de lopende SCRaTCH studie al gebeurt), en niet als vergoedingsmogelijkheid van zorg ter overbrugging van de periode tussen het bekend worden van de resultaten van onderzoek en mogelijke opname in het basispakket.

5.3 Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt en de van partijen ontvangen reacties daarop ter advisering op 11 december 2017 voorgelegd aan de WAR. De WAR heeft hier schriftelijk op gereageerd en ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt.

5.4 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 3 en 4 – dat endometrium scratching met Pipelle® voorafgaand aan de tweede IVF/ICSI poging bij vrouwen die de geassisteerde voortplantingstechnieken IVF/ICSI ondergaan én waarbij de eerste IVF/ICSI poging niet heeft geresulteerd in een doorgaande zwangerschap niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

6 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket

6.1 Bevoegdheid minister

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het basispakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel is van het verzekerde pakket.

Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket.³⁵

6.2 Komt de behandeling voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?

Aan de hand van de primaire en secundaire criteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – hebben wij beoordeeld of deze interventie geschikt lijkt (een mogelijke kandidaat is) voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.³⁶

Onze conclusie is dat deze interventie geen mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. De motivering die hieraan ten grondslag ligt is als volgt: Op basis van het feit dat zowel in Nederland als internationaal, op dit moment verschillende studies lopen, waarmee de pakketvraag mogelijk beantwoord kan worden, is onze conclusie dat endometrium scratching op dit moment niet in aanmerking komt voor de top-down procedure van voorwaardelijke toelating.

Bovendien, gezien het feit dat endometrium scratching een relatief goedkope behandeling betreft, verwachten wij dat via andere financieringsbronnen voldoende financiering kan worden gevonden om eventueel aanvullend onderzoek te verrichten.

³⁵ De Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket van 8 augustus 2014 kan geraadpleegd worden via de website van het Zorginstituut www.zorginstituutnederland.nl

³⁶ Wij hebben in overleg met VWS een set criteria vastgesteld aan de hand waarvan kan worden bepaald of een onderwerp geschikt is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Deze criteria zijn te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief is terug te vinden op onze website www.zorginstituutnederland.nl.

7 Consequenties voor de praktijk

7.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcode

Omdat endometrium scratching met Pipelle® medisch specialistische zorg betreft, verlopen de declaratie en de vergoeding van de zorg via de DBC-systematiek. In dit desbetreffende geval betreft het behandelend specialisme obstetrie en gynaecologie (0307). De bijbehorende diagnose betreft 'gespecialiseerde technieken' (F21). Voor endometrium scratching hebben wij geen unieke prestatieomschrijving en zorgactiviteitcode gevonden. Indien een zorgaanbieder een dergelijke code nodig heeft om de prestatie te kunnen factureren, kan de beroepsgroep hiervoor een wijzigingsverzoek indienen bij de NZa. Indien de NZa een dergelijke code aanmaakt, moet deze een rode aanspraakcode³⁷ toegekend krijgen, gezien het feit dat endometrium scratching niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

7.2 Financiële paragraaf

Voor de berekening van de kosten gaan wij er vanuit dat er in Nederland circa 4.500 vrouwen per jaar in aanmerking komen voor endometrium scratching met Pipelle®. Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van een geschat bedrag van € 100 per ingreep.³⁸ Op basis van voorgaande gegevens komen de kosten voor de behandeling neer op € 450.000 (4.500 x € 100) per jaar. In deze kosten zijn eventuele complicaties en de indirecte kosten niet meegenomen.

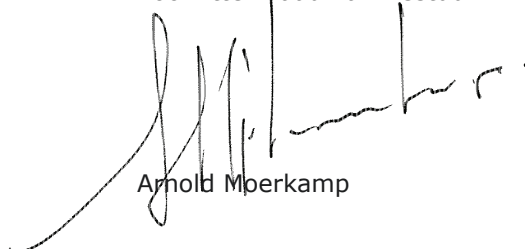
7.3 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal met belangstelling de toekomstige wetenschappelijke publicaties volgen over de effectiviteit en veiligheid van endometrium scratching bij vrouwen bij wie een eerste IVF/ICSI poging niet resulteerde in een doorgaande zwangerschap. Indien de toekomstige data daar aanleiding toe geven, zullen wij een herbeoordeling overwegen.

De Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland heeft het standpunt ondertekend op 21 december 2017.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur



Arnold Mberkamp

³⁷ Een rode aanspraakcode (1602) betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering niet mogelijk is.

³⁸ Volgens schatting van de NVOG (schriftelijke mededeling NVOG, per email van 14 november 2017, zie bijlage 7).

Referenties

Aflatoonian A, Bagheri RB, Hosseinisadat R. The effect of endometrial injury on pregnancy rate in frozen-thawed embryo transfer: A randomized control trial. *Int J Reprod BioMed*. 2016;14(7): 453-8.

Barash A, Dekel N, Fieldust S, et al. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2003; 79(6): 1317-22.

Baum M, Yerushalmi GM, Maman E, et al. Does local injury to the endometrium before IVF cycle really affect treatment outcome? Results of a randomized placebo controlled trial. *Gynaecological Endocrinology*. 2012; 28(12): 933-6.

CVZ. In-vitrofertilisatiebehandelingen. Een verkenning. 2010, Diemen.

Gibreel A, El-Adawi N, Elgindy E, et al. Endometrial scratching for women with previous IVF failure undergoing IVF treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 31(4): 313-6.

Karimzadeh MA, Ayazi Rozbahani M, Tabibnejad N. Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilisation / intra cytoplasmic sperm injection: A randomised clinical trial. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009; 49: 677-80.

Lensen S, Martins W, Nastri C, Sadler L, Farquhar C. Pipelle for Pregnancy (PIP): study protocols for three randomised controlled trials. *Trials*. 2016 Apr 27;17(1): 216.

Mak JSM, Chung CHS, Chung JPW, et al. The effect of endometrial scratch on natural-cycle cryopreserved embryo transfer outcomes: a randomized controlled study. *Elsevier, reproductive biomedicine online*. 2017; 35: 28-36.

Narvekar SA, Gupta N, Shetty N, et al. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized controlled pilot study. *Journal of human reproductive sciences*. 2010; 3(1): 15-9.

Nastri CO, Ferriani RA, Raine-fenning N. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 43: 375-82.

Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 3. CD009517 (Art.No).

SCRaTCH studie – onderzoeksprotocol. Does endometrial scratching in women with implantation failure after a first IVF/ICSI cycle lead to lower costs due to a reduction in the number of subsequent IVF/ICSI cycles needed to achieve a live birth? Geraadpleegd in juli 2017 via: http://www.studies-obsgyn.nl/upload/C1.%20Onderzoeksprotocol%20NL54552_041_15%20Scratching%20versie%204.11%20met%20TC_Ondertekend.pdf

NVOG. Definitie IVF behandeling. 2006.

NVOG. In Vitro Fertilisatie. 2011.

NVOG. Landelijke netwerkrichtlijn subfertiliteit. 2010. Geraadpleegd via: www.nvog-documenten.nl/uploaded/docs/Landelijke%20netwerkrichtlijn%20Subfertiliteit%20def.pdf

Oztürk Inal Zh, Görkemli H, Ali Inal H. The effect of local injury to the endometrium for implantation and pregnancy rates in ICSI-ET cycles with implantation failure: a randomised controlled study. *Eur J Gen Med.* 2012; 9(4): 223-9.

Panagiotopoulou N, Karavolos S, Choudhary M. Endometrial injury prior to assisted reproductive techniques for recurrent implantation failure: a systematic literature review. *European journal of obstetrics & gynaecology and reproductive biology.* 2015; 193: 27-33.

Shahrokh-Tehranejad E, Dashti M, Hossein-Rashidi B, et al. A randomized trial to evaluate the effect of local endometrial injury on the clinical pregnancy rate of frozen embryo transfer cycle in patients with repeated implantation failure. *Journal of family and reproductive health.* 2016; 10(3): 108-14.

Singh N, Toshiyan V, Kumar S, et al. Does endometrial injury enhances implantation in recurrent in-vitro fertilization failures? A prospective randomized control study from tertiary care center. *J Hum Reprod Sci.* 2015; 8(4): 218-23.

Tk A, Singhal H, Premkumar PS. Local endometrial injury in women with failed IVF undergoing a repeat cycle: A randomized controlled trial. *European journal of obstetrics & gynaecology and reproductive biology.* 2017; 214: 109-14.

Van Asselt KM, Hinloopen RJ, Silvijs AM., et al. NHG-Standaard Subfertiliteit. *Huisarts Wet.* 2010; 53: 203-14, geraadpleegd augustus 2017 via: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-subfertiliteit#noteref-4>

World Health Organisation. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011. 2013. Geraadpleegd in september 2017 via: http://cdrwww.who.int/healthinfo/statistics/GlobalDALYmethods_2000_2011.pdf

Yeung TWY, Chai J, Li RHW, et al. The effect of endometrial injury on ongoing pregnancy rate in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Human reproduction.* 2014; 29(11): 2474-81.

Zygula A, Szymusik I, Grzechocinska B, et al. Endometrial injury for women with previous in vitro fertilization failure – does it improve pregnancy rate? *Neuroendocrinol Lett.* 2016; 37(6): 419-26.

Bijlage 1 – Relevante wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) - is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan:

a. Geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden;

[...]

Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering

2. De inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden mede 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 2.4 Besluit zorgverzekering

1. Geneeskundige zorg omvat zorg zoals huisartsen, medisch specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, zintuiglijk gehandicaptenzorg als bedoeld in artikel 2.5a, zorg bij stoppen-met-rokenprogramma als bedoeld in artikel 2.5b, geriatrische revalidatie als bedoeld in artikel 2.5c en paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6.

[...]

Bijlage 2 – Zoekstrategie search

Zoekstrategie literatuur

Wij hebben in juli 2017 een literatuursearch met de volgende zoekstrategie:

```
(endometri*[tiab] OR "Endometrium"[Mesh])
AND
(Pipelle[tiab] OR scratch*[tiab] OR injury[tiab] OR injuries[tiab])
AND
("Reproductive Techniques, Assisted"[Mesh] OR ART[tiab] OR IVF[tiab] OR
ICSI[tiab] OR insemination[tiab] OR fertilization[tiab] OR fertilisation[tiab])
AND
fail*[tiab]
```

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE en de Cochrane Library voor de periode tot en met juli 2017. Vervolgens werd een selectie gemaakt van de klinische studies en systematische reviews.

Inclusie en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde in eerste instantie op basis van de abstracts. Alleen studies die overeen kwamen met de PICOT werden geselecteerd. Als artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd, zijn de gehele artikelen bekeken.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over endometrium scratching met een Pipelle®: Aetna, Athem, ASERNIP-S, Cigna, EUnetHTA, KCE, kennisplein, NHS Scotland, Regence group, RIZIN en SIGN.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op richtlijnen over endometrium scratching met een Pipelle®: Zorginzicht, NVOG, NHG, GIN, NCG, Dynamed, NICE, Richtlijndatabase, KCE, SIGN, BC guidelines, Ministry of health NZ, NHMRC, NSW health.

In het trialregister clinicaltrials.gov is (augustus 2017) met de zoektermen 'scratching' en 'Pipelle' gezocht naar lopende klinische trials. Daarnaast is in bovenstaande search gekeken naar eventuele lopende studies.

Bijlage 3 – Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Aflatoonian (2016)	Het aantal niet-succesvolle IVF pogingen van de in de studie geïnccludeerde patiënten is niet bekend. Slechts het aantal voorafgaande embryotransfers wordt benoemd, waarbij het merendeel om 1 tot 2 embryo terugplaatsingen gaat (dus mogelijk betreft het nog de eerste IVF cyclus). Het is onduidelijk in hoeverre deze studie overeenkomt met de vastgestelde PICOT.
Barash (2003)	Patiënten met één of meer niet-succesvolle IVF-ET cyclussen werden geïnccludeerd. In respectievelijk de interventie – en controlegroep bleek het gemiddelde aantal niet-succesvolle IVF-ET cycli 4,0 (2,0) en 3,9 (2,1) te zijn (met een range tussen de 1-10). Dit komt niet overeen met de vastgestelde PICOT.
Baum (2012)	In deze studie werden vrouwen met RIF geïnccludeerd, waarbij RIF was gedefinieerd als drie of meer niet-succesvolle IVF-ET cyclussen met een goede ovariële respons in de vorige cyclus. Het gemiddelde aantal niet-succesvolle cycli in respectievelijk de interventie- en controlegroep bleek 8,5 (3,5) en 8,8 (4,6) te zijn, waardoor deze studie niet overeenkomt met de vastgestelde PICOT.
Karimzadeh (2009)	In deze studie werden patiënten met RIF geïnccludeerd, waarbij RIF was gedefinieerd als 2-6 niet-succesvolle IVF-ET cycli en het terugplaatsen van ten minste tien kwalitatief goede embryo's per patiënt zonder dat hierdoor een klinische zwangerschap ontstond. Vrouwen met een eerste niet-succesvolle IVF poging werden niet in deze studie geïnccludeerd, waardoor deze studie niet overeenkomt met de vastgestelde PICOT.
Mak (2017)	In deze studie werden patiënten met een variabel aantal niet-succesvolle IVF pogingen geïnccludeerd. Bij meer dan 90% van de patiënten was sprake van 1 of 2 niet-succesvolle IVF pogingen. Echter hoeveel geïnccludeerde patiënten hiervan één niet-succesvolle IVF poging hadden doorgemaakt, is niet bekend. Hierdoor is onduidelijk in hoeverre deze studie overeenkomt met de vastgestelde PICOT.
Narvekar (2010)	Patiënten in respectievelijk de interventie – en controlegroep hadden gemiddeld 2,3 (0,52) en 2,5 (0,7) niet-succesvolle IVF pogingen op baseline. Het is niet duidelijk hoeveel patiënten met één niet-succesvolle IVF pogingen werden geïnccludeerd. We kunnen dus niet bepalen of deze studie overeenkomt met de vastgestelde PICOT.
Nastri (2013)	De patiëntenpopulatie bestaat uit ongeselecteerde vrouwen die ART ondergaan. Het aantal niet-succesvolle IVF pogingen van de in de studie geïnccludeerde patiënten is niet bekend. Slechts het aantal voorafgaande (niet succesvolle) embryotransfers wordt benoemd, waarbij het grotendeels om 1 tot 2 embryo terugplaatsingen gaat (dus mogelijk betreft het nog de eerste IVF cyclus). Het is dus onduidelijk in hoeverre deze studie overeenkomt met de vastgestelde PICOT.
Nastri (2015)	De selectie van de studies werd niet beperkt tot endometrium scratching met een Pipelle® (I). Studies waarin endometrium scratching met een Novak Curette werden uitgevoerd, werden ook geïnccludeerd. Studies met patiënten die hun eerste IVF poging ondergingen, werden ook geïnccludeerd (P). In deze systematische review worden dus studies geïnccludeerd die niet voldoen aan de vastgestelde PICOT.
Panagiotopoulou (2015)	In deze systematische review worden studies geëxcludeerd met vrouwen die ART ondergaan en één of nul niet-succesvolle implantatie pogingen hadden. ³⁹ Daarnaast werd de selectie van de studies niet beperkt tot endometrium scratching met een Pipelle®. Studies waarin endometrium scratching met een Novak Curette werden uitgevoerd, werden ook geïnccludeerd. De selectiecriteria van deze systematische review komen dus niet overeen met de vastgestelde PICOT.
Shahrokh-	De in deze studie geïnccludeerde vrouwen hebben ten minste twee niet-succesvolle gefaalde IVF/ICSI cycli doorgemaakt. Het gemiddeld aantal

³⁹ Recurrent implantation failure (RIF) wordt in deze studie gedefinieerd als het falen om een zwangerschap te bereiken na twee volledige verse ART-embryo transfer cyclussen met een goede kwaliteit embryo's bij gezonde vrouwen.

Tehranejad (2016)	niet-succesvolle IVF pogingen in de interventie – en controlegroep was respectievelijk 2,3 (0,5) en 2,8 (0,7) (range tussen 2 en 4). Dit komt niet overeen met de vastgestelde PICOT.
Singh (2015)	Patiënten met meer dan één niet-succesvolle IVF poging werden in deze studie geïncludeerd. De patiëntenpopulatie komt dus niet overeen met de vastgestelde PICOT.
Yeung (2014)	Ongeveer 70% van de vrouwen geïncludeerd in deze studie ondergaan hun eerste IVF poging. De patiëntenpopulatie komt grotendeels niet overeen met de vastgestelde PICOT.
Zygula (2016)	Geen systematische literatuurreview. Beschrijving van de methode van de literatuursearch ontbreekt, in-en exclusiecriteria om literatuur te selecteren ontbreken, methodologische kwaliteit van de artikelen wordt onvoldoende beoordeeld en studiekarakteristieken worden onvoldoende besproken.

Bijlage 4 - Overzicht kenmerken geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, type analyse	Aantal patiënten	Patiëntenkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Primaire/secundaire uitkomstmaat en follow-up duur	Commentaar
Gibreel (2015)	Multicenter RCT, sham gecontroleerd. ITT analyse.	387, waarvan 193 in de interventiegroep en 194 in de controlegroep.	<p>Inclusie criteria: Vrouwen onder de 40 jaar die op zijn minst één niet-succesvolle IVF poging hebben gehad.</p> <p>Exclusie criteria: Vrouwen die na hun vorige IVF behandeling werden geclassificeerd als 'slechte responders', vrouwen met endocrinopathie, vrouwen met afgesloten eileiders door hydrosalpinx, vrouwen die binnen drie maanden van de studie endometrium curettage ondergaan, vrouwen met vleesbomen en andere uterine factoren zoals poliepen of adhesies.</p>	<p>Interventie: Patiënten in de interventiegroep kregen twee endometrium biopsies met een Pipelle®: op dag 21 in de cyclus voorafgaande aan IVF en na 2-3 dagen na de eerste endometrium biopsie.</p> <p>Controle: patiënten in de controlegroep kregen een placebobehandeling, waarbij een sonde werd ingebracht in de baarmoederhals (cervix; tot net vóór het zogeheten os internum).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Levendgeborene: de geboorte van één of meer levende kinderen na een zwangerschap van 24 weken. - Klinische zwangerschap: de aanwezigheid van een vruchtzak met een foetale hartslag gedetecteerd op de echo 4 weken na embryo transfer. - Miskraam - Meerling zwangerschap 	<ul style="list-style-type: none"> - Het doel van de studie is om te onderzoeken of endometrium scratching de kans op een levendgeborene, in vrouwen bij wie eerder IVF pogingen niet resulteerde in een zwangerschap, zou verbeteren. - Endometrium scratching wordt uitgevoerd in de luteale fase in de cyclus voorafgaande aan de IVF behandeling bij vrouwen met ten minste één niet-succesvolle IVF poging. - Alle vrouwen kregen COCP (combined oral contraceptive pills) vanaf dag 5 van de voorgaande cyclus. - Alle vrouwen ondergingen gecontroleerde stimulatie van eierstokken met een lang luteaal downregulatie protocol. - Een blastocyste of twee embryo's in het klievingstadium werden teruggeplaatst, wanneer deze beschikbaar waren, 72-100 uur na de afname van de oocyt. - In de luteale fase kregen de patiënten twee keer per dag progesteron. Hiermee werd gestopt als de zwangerschapstest negatief was of na de 12^e week van de zwangerschap. - Bij vrouwen in de interventiegroep werden 2 endometrium biopsies uitgevoerd met een Pipelle® (op dag 21 van de voorgaande cyclus en dag 2-3 na IVF). - Indien bij vrouwen moeilijkheden waren bij het inbrengen van de Pipelle® of de sonde dan kregen de vrouwen een hysteroscopie 2 of 3 dagen na de eerste behandeling. 15 vrouwen in de interventietroep en 12 vrouwen in de controlegroep kregen een hysteroscopie.

Öztürk (2012)	Singel center RCT, niet sham gecontroleerd, ITT analyse.	100, waarvan 50 in de interventiegroep en 50 in de controlegroep.	<p>Inclusie criteria: Vrouwen die goed reageerde op hormonale stimulatie (good responders) en waarbij één of meerdere IVF-ET (embryo transfer) cycli niet resulteerde in een zwangerschap.</p> <p>Exclusie criteria: vrouwen met hydrosalpinx, trombofilie, submucosus myoom en andere factoren die een negatieve impact hebben op de implantatie.</p>	<p>Interventie: Patiënten in de interventiegroep ondergingen twee endometrium biopsies met een interval van 1 week in de luteale fase van de cyclus voorafgaande aan embryo transfer. De endometrium biopsie werd uitgevoerd met een Pipelle®.</p> <p>Controle: geen behandeling</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Levendgeborene (rate): de geboorte van een levend kind. - Klinische zwangerschap (rate): de aanwezigheid van (positieve) hart activiteit. - Implantatie (rate). 	<p>- Het doel van deze studie was om te onderzoeken of lokale schade aangebracht aan het endometrium voorafgaande aan gecontroleerde ovarium hyperstimulatie (COH) in vrouwen met implantatie falen de implantatie, klinische zwangerschap en levendgeborene rates zou verbeteren.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle vrouwen kregen een lang protocol voor COH. - Endometrium biopsies werden uitgevoerd met een Pipelle®. De Pipelle® werd door de cervix in de baarmoeder gebracht, waar deze 3-4 keer werd geroteerd na het verwijderen van de zuiger. - Na de behandeling kregen de patiënten antibiotica toegediend, zodat geen infecties of complicaties zouden plaatsvinden. - Alle vrouwen werden beschermd met niet hormonale anticonceptie. - Intracytoplasmatische sperma injectie werd in alle cyclussen uitgevoerd. - Op de 2^e, 3^e of 4^e dag na het vrijkomen van de oocyten werden maximaal 3 embryo's met de hoogste kwaliteitscores geselecteerd en bij de vrouw ingebracht onder begeleiding van een echoscopie. - Follikel aspiratie en embryo transfer werd uitgevoerd door 1 senior arts. - Om de luteale fase te ondersteunen kregen vrouwen o.a. progesteron toegediend. - Vrouwen met een positieve zwangerschapstest kregen wekelijks een echoscopie om het aantal vruchtzakken en de aanwezigheid van de hartactiviteit te bepalen.
Tk (2017)	Singel center, RCT, niet sham gecontroleerd, ITT analyse.	101, waarvan 55 in de interventiegroep en 56 in de controlegroep.	<p>Inclusie criteria: Vrouwen die IVF ondergingen en ten minste 1 niet-succesvolle IVF poging hebben gehad, waarbij minimaal twee goede kwaliteit embryo's werden teruggeplaatst. Daarnaast waren de inclusiecriteria: vrouwen van 38 jaar of jonger,</p>	<p>Interventie: vrouwen ondergingen twee endometrium biopsies met een Pipelle® binnen een tijdsbestek van 48 uur in de luteale fase voorafgaande aan gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Klinische zwangerschap (rate): de aanwezigheid van een vruchtzak op de echo. - Levendgeborene: de geboorte van een levende foetus na een zwangerschap van 24 weken. - Implantatie (rate): het aantal vruchtzakken die 	<p>- Het doel van deze studie was het onderzoeken van de rol van lokale endometrium schade in vrouwen die op zijn minst 1 niet-succesvolle IVF poging hebben gehad.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tussen 1 en 3 embryo's werden teruggeplaatst in het klievingsstadium of het blastocyst stadium. - Om de luteale fase te ondersteunen kregen vrouwen progesteron toegediend. - Vrouwen konden een lang, antagonist, kort of ultralang IVF protocol volgen.

			<p>BMI van 29 of minder en FSH level van <10 mIU/ml.</p> <p>Exclusiecriteria: vrouwen met een slechte response < 3 oocyten vrijgekomen in de vorige cyclus, vrouwen met lokale endometrium pathologie, vrouwen met uterine malformaties, vrouwen met ernstige endometriose, vrouwen met (gross) adenomyosis, vrouwen met een systematische ziekte zoals een auto-immuun ziekte.</p>	<p>Controle: geen behandeling</p>	<p>gezien worden op de echo gedeeld door het aantal embryo's dat is teruggeplaatst.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Meerling zwangerschap: de aanwezigheid van meer dan één vruchtzak op de echo. - Miskraam (rate): het aantal miskramen dat plaats vond voor een zwangerschap van 24 weken gedeeld door het aantal klinische zwangerschappen. - Premature bevallingen: een bevalling tussen de 24 en 37 weken. 	<p>- Geen van de deelnemende vrouwen ondergingen meer dan één IVF cyclus tijdens de studieperiode.</p>
--	--	--	---	-----------------------------------	--	--

Bijlage 5 - Baselinekenmerken geïncludeerde studies

Variabele	Gibreel (2015) (n = 193 / 194)	Özturk (2012) (n = 50 / 50)	TK (2017) (n = 55 / n = 56)
Leeftijd (jaren)	30,2 (4,2) / 30,6 (3,9)	29,6 (3,8) / 30,8 (4,5)	31,35 (4,2) / 32,02 (3,19)
BMI (mediaan)	26,2 (2,5) / 26,3 (2,6)		25,37 (4,04) / 24,64 (3,17)
Aantal niet-succesvolle IVF pogingen			
- 1 niet-succesvolle IVF poging	129 (67%) / 124 (64%)	31 (62%) / 38 (76%)	34 (62%) / 33 (59%)
- 2 of meer niet-succesvolle IVF pogingen	64 (33%) / 70 (36%)	19 (38%) / 12 (24%)	21 (38%) / 23 (41%)
Gemiddeld aantal embryo's die in het verleden zijn teruggeplaatst.		2,42 (1,2) / 2,68 (1,3)	
FSH niveau op dag 2	5,9 (2,8) / 6,3 (1,5)		
Duur van de hormonale stimulatie (d)		10,48 (1,0) / 10,52 (1,1)	
Totale gonadotropine hoeveelheid (IU)		3075 (461,9) / 3087,7 (498,2)	2025 (1300-2800) / 2600 (1875-3600) – mediaan en IQR
hCG toediening (pg/ml)		2025,9 (414,2) / 2003,3 (410,9)	
Gemiddelde hoeveelheid hMG gebruik	33,44 (6,8) / 32,79 (6,5)		
(Gemiddeld) aantal oocyten verkregen		8,4 (1,8) / 8,5 (1,6)	9 (5-18) / 8 (4-11,5) – mediaan en IQR
Gemiddeld aantal embryo's teruggeplaatst	1,7 (0,42) / 1,8 (0,38)		2,5 (0,66) / 2,4 (0,77)
Type embryo's teruggeplaatst			
-Klievingstadium	98 / 101		
-Blastocyst	95 / 93		

Bijlage 6 – Lopende studies

Naam, trialnummer	Design	Interventie	Vergelijkende behandeling	Inclusiecriteria + aantal	Primaire uitkomstmaat	Secundaire uitkomstmaat
SCRaTCH studie (Nederland), NL54552.041.15	Multicenter RCT	Scratching d.m.v. Pipelle®, tussen 5 en 10 dagen voor de verwachte menstruatie bij natuurlijke of door orale anticonceptiva geïnduceerde menstruatiecyclus, direct voorafgaand aan een tweede IVF/ICSI cyclus	Standaard IVF/ICSI zonder scratching	Vrouwen met niet-succesvolle innesteling / implantatie na een eerste volledige IVF/ICSI poging Beoogd aantal: n=900	Doorgaande zwangerschap, resulterend in een levendgeborene na de tweede fresh IVF/ICSI cyclus	Cumulatieve levendgeborene na de tweede volledige IVF/ICSI cyclus (fresh en frozen) Miskraam Stopzetting cyclus Tweelingzwangerschap Kosten
NCT02093442 (Brazilië) studie naar verwachting febr 2019 afgerond	RCT, niet geblindeerd NB: betreft terugplaatsing gecryopreserveerde embryo's; deelname op uitnodiging	Scratching d.m.v. Pipelle®	Geen scratching	Leeftijd 18-40 jaar, ten minste 1 gecryopreserveerd embryo Beoogd aantal: n=300 Verder geen in- of exclusiecriteria genoemd	Levendgeborene (time frame 10 maanden)	Klinische zwangerschap (time frame drie maanden) Miskraam (5 maanden)
NCT02180256 (Brazilië) studie naar verwachting febr 2018 afgerond	RCT, niet geblindeerd NB deelname op uitnodiging	Scratching, d.m.v. Pipelle®, in de eerste zeven dagen van de menstruatiecyclus, net voor start ovariumstimulatie	Geen scratching	Vier armen: twee interventie- en twee controlegroepen, onderverdeeld in niet-RIF, d.w.z. niet meer dan 1 voorafgaande niet-succesvolle ET, respectievelijk wel RIF: 2 of meer voorafgaande niet-succesvolle ET; n = 600	Levendgeborene (time frame: 1 jaar)	Klinische zwangerschap (8 weken) Miskraam (20 weken) Meerlingzwangerschap

NCT02061228 (België) studie naar verwachting in juni 2018 afgerond	RCT	Scratching d.m.v. Pipelle® op dag 6 van de ovariële stimulatie	Geen scratching	Leeftijd 18-40 jaar Inclusie: IVF/ICSI cyclus met vers embryo Exclusie: specifieke oorzaken voor gestoorde innesteling; eiceldonatie; gecryopreserveerde ET Beoogd aantal n = 360	Klinische zwangerschap (12 weken)	Levendgeborene (42 weken) Complicaties (42 weken) Effect op histologie van het endometrium (2 weken)
Lensen et al., 2016 (Nieuw- Zeeland)	Multicenter, drie RCT's, waarvan één naar scratching bij IVF.	Scratching d.m.v. Pipelle®, tussen dag 3 van de cyclus voorafgaand aan de IVF cyclus, en dag 3 van deze IVF cyclus	Geen scratching	Vrouwen die IVF zullen ondergaan (leeftijd niet genoemd). Bij een klein deel (<20%) van deze vrouwen mogen twee embryotransfers (i.p.v. één) gepland zijn. Beoogd aantal n=752	Levendgeborene	o.a.: Doorgaande zwangerschap (vanaf 12 weken, echografisch vastgesteld) Klinische zwangerschap (vruchtzak zichtbaar op echo) Miskraam (spontaan verlies zwangerschap voor 20 weken)

NB er zijn meer lopende studies naar endometrium scratching; deze zijn niet in dit overzicht opgenomen omdat het andere patiëntengroepen of interventies betreffen (studies nr. NCT01955356 en NCT03108157 betreffen IVF met gedoneerde eicel; bij NCT02084914 is behalve scratching geen sprake van een geassisteerde voortplantingstechniek), of omdat de beschrijving van de studie onvoldoende informatie geeft, de status onbekend is en/of de studie nog in de voorbereidingsfase is (NCT00411021, NCT01800513, NCT01933893, NCT02409745, NCT03157765).

Bijlage 7 – Reacties partijen op conceptstandpunt

Hieronder hebben wij de volledige reactie van de NVOG, ZN (namens CZ) en Freya op het conceptstandpunt weergegeven.

Beste Lenneke,

Bij deze de reactie namens CZ. Hieronder volgt de officiële tekst:

In algemene zin kan CZ zich vinden in het concept advies wat is opgesteld. Echter er zijn verschillende manieren om te scratchen (Pipelle, curette en hysteroscoop), zoals ook in het advies wordt aangegeven. In het advies is alleen gekeken naar studies met een Pipelle. Hierdoor wordt de indruk gewekt dat de andere methodes wel Stand van Wetenschap en Praktijk zijn. Het zou completer zijn geweest als onderzocht was of sratches onder de verzekerde zorg zou vallen. Dan hadden ook meer studies in de beoordeling meegenomen kunnen worden. (De manier waarop het sratches gebeurd zal mogelijk van ondergeschikt belang zijn.)

Met vriendelijke groeten,

Anja Lenssen, arts Beleid en Advies
Medisch adviseur
Innovatie & Advies CZ



Denk aan het milieu voordat u deze e-mail print.

Geachte mevrouw Sicking,

Namens het bestuur van Freya, stuur ik u onze reactie op uw conceptstandpunt 'endometrium scratching met Pipelle bij vrouwen die de geassisteerde voortplantingstechnieken IVF/ICSI ondergaan'.

Als patiëntenvereniging begrijpen wij enerzijds dat niet elke nieuwe behandeling direct aan de te vergoeden zorg kan worden toegevoegd en dat zorgvuldig gekeken moet worden naar de veiligheid en werkzaamheid. Anderzijds is het voor ons moeilijk dat patiënten gefrustreerd raken omdat nieuwe mogelijkheden, die hun kansen positief kunnen beïnvloeden, niet benut kunnen worden en dat zij denken dat de fertiliteitszorg in Nederland achterloopt met nieuwe ontwikkelingen ten opzichte van het buitenland.

Als wij in het geval van de Pipelle-behandeling naar de percentages in de onderzochte literatuur kijken, geven deze in principe aan dat de Pipelle-behandeling het resultaat van een vruchtbaarheidsbehandeling verbetert. Zeer hoopgevend dus. Maar doordat (in uw concept-standpunt) de betrouwbaarheid van de onderzoeken of de grootte van de onderzochte groep als niet goed genoeg beoordeeld wordt, zijn de cijfers niet doorslaggevend. Wij kunnen daarover geen oordeel uitspreken. Dat de behandeling nog nergens genoemd wordt in (buitenlandse) behandelrichtlijnen vinden wij niet vreemd, want het proces van richtlijnontwikkeling is heel rigide.

Er wordt echter wel door vele behandelaars in het buitenland gerapporteerd dat het toegepast wordt en dat maakt het voor de patiënt onbegrijpelijk en lastig uit te leggen dat het hier niet mogelijk is. (<https://academic.oup.com/humrep/article/31/6/1241/1749645/Endometrial-scratching-for-subfertility-everyone-s>)

De Pipelle-behandeling zelf is een vrij eenvoudige ingreep en voor zover ons bekend met een zeer laag risico. Op dit moment is het mogelijk om deze behandeling te krijgen binnen het onderzoeksverband, maar dat geldt alleen voor vrouwen die in deelnemende centra in behandeling zijn. Wij zien het belang van deze studie zeker en willen die niet in gevaar brengen. Maar als de inclusie voor de studie straks is beëindigd zal het nog geruime tijd duren voordat de publicatie van de resultaten een feit is. Dan moet er wellicht nog een nieuwe procedure opgestart worden voor vergoeding en eventuele aanpassing van de richtlijn. In die periode ontstaat er een vacuüm waarbinnen vrouwen de behandeling niet kunnen krijgen, zélf als het bewezen werkzaam blijkt. Zulk een trage gang van zaken rond nieuwe ontwikkelingen passen ons inziens niet meer in deze tijd.

Daarom betreuren wij dat u in het concept-standpunt besluit om niet over te gaan tot voorwaardelijke toelating, bijvoorbeeld vanaf de datum dat de inclusie voor de studie is afgerond, en verzoeken u dit te heroverwegen.

met vriendelijke groet,

José Knijnenburg
Directeur



Zorginstituut Nederland
Mevrouw L. Sicking MSc, Sector Zorg
L.Sicking@zinl.nl

POSTADRES NVOG
POSTBUS 26075
3002 LB UTRECHT

REGIOADRES NVOG
MERCATORLAAN 1300
RE ETAGE, B-2100
3002 LB UTRECHT

T +31 (0)43 25 23 012
E INFO@NVOG.NL
V WWW.NVOG.NL

RVB 4002588
ING BANK 11.25.75
IBAN NL78000090112876
BIC INGBNL2A
STW NL2005 00 041001

Verzoek reactie op PICOT: endometrium scratching met Pipelle bij vrouwen die de geassisteerde voortplantingstechnieken IVF/ICSI ondergaan – (onze brief 17-035)
Ref.: BH/17-051/WvB
Utrecht, 13 november 2017

Geachte mevrouw Sicking,

Hartelijk dank voor het toesturen van het conceptstandpunt 'Endometrium scratching met Pipelle® bij vrouwen die de geassisteerde voortplantingstechnieken IVF/ICSI ondergaan'. Het is naar de mening van het NVOG bestuur een redenen en compleet rapport geworden.

[NVOG_A4_Briefpap_voorbeeld_F.jpg](#)

Wij lieten u in een eerdere reactie al weten dat het ons bekend is dat er op dit moment onduidelijkheid bestaat over het nut van deze interventie en dat wij als NVOG bestuur dan ook verheugd zijn over de opzet van de SCRaTCH studie. Pas na de analyse van de resultaten hiervan kan o.i. daadwerkelijk iets zinnigs worden gezegd over de toepassing van deze interventie in de Nederlandse situatie, met eventuele implementatie in onze richtlijnen. Mogelijk dat endometrium scratching met Pipelle® dan wel gaat voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Ten aanzien van uw vragen ten behoeve van de kostenconsequentie raming kan ik u het volgende berichten:

1a. Kunt u een schatting geven van het aantal vrouwen (die de geassisteerde voortplantingstechnieken IVF/ICSI ondergaan) die per jaar in Nederland in aanmerking komen voor endometrium scratching met Pipelle®?

Op basis van ca. 15.000 gestarte IVF cycli per jaar en de zwangerschapekans per cyclus schatten wij het aantal vrouwen dat in aanmerking zou komen voor endometrium scratching op ca. 4.500 per jaar. Zie voor brongegevens de NVOG site : http://www.nvog.nl/Sites/Files/0000005105_IVFlandelijk2015.pdf

1b. Kunt u een schatting geven van de kosten voor endometrium scratching met Pipelle®?

De kosten van de pipelle zijn globaal opgebouwd uit:

- Pipelle zuigbuisje van geschat €10
- Extra tijd voor gynaecoloog om het af te nemen
- Ondersteunend personeel

De totale kosten schatten wij op een bedrag rond de €100.



2) *Declaratiegegevens:*

- *Welke diagnosecodes worden vastgelegd?*
- *Welke zorgactiviteiten worden vastgelegd?*
- *Naar welk zorgproduct(en) leiden de registraties af?*

Op dit moment kunnen alleen de gebruikelijke verrichtingen en zorgproducten geregistreerd worden. Indien scratchen uiteindelijk effectief wordt bevonden, zal het DBC-tarief moeten worden herzien en zal er een apart zorgproduct worden aangevraagd.

Wij hopen u met deze antwoorden van dienst te zijn geweest.
Mocht u verder nog vragen hebben, neemt u dan gerust contact met ons op.

Met vriendelijke groeten,

Bart Hellebrekers
Bestuurslid NVOG