

Onderwerp:	Cryopreservatie van ovariumweefsel is geen te verzekeren prestatie
Samenvatting:	Op basis van alle gevonden relevante evidence moet geconcludeerd worden dat cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel voor behoud van de ovariumfunctie of fertiliteit nog geen gebruikelijke behandeling is.
Soort uitspraak:	AaA = adviesaanvraag AWBZ
Datum:	28 februari 2007
Uitgebracht aan:	zorgverzekeraar

Onderstaand de volledige uitspraak.

Adviesaanvraag

Behoort cryopreservatie van ovariumweefsel tot een te verzekeren prestatie?

Medisch-inhoudelijke beoordeling

Na kennisneming van het geschil heeft het College dit dossier voor een medische beoordeling vorgelegd aan zijn medisch adviseur. Deze heeft de stukken bestudeerd.

Op basis daarvan heeft de medisch adviseur het volgende meegedeeld:

Verzekerde vraagt om in aanmerking te komen voor vergoeding van de kosten voor cryopreservatie in Brussel.

Verzekerde wordt behandeld met chemotherapie als gevolg van Morbus Hodgkin.

Om de fertiliteit te behouden is voorgesteld om weefsel van één van de eileiders in te vriezen en dat later terug te plaatsen in de hoop dat dit weefsel nog eicellen zal kunnen produceren.

Omdat de ingreep in Nederland niet wordt gedaan is verzekerde verwezen naar Brussel.

Daarvoert men deze behandeling wel uit, ook indien de betrokkene reeds behandeld is met chemotherapie ter bestrijding van maligne gevallen zoals bij verzekerde het geval is.

De medisch adviseur van het ziekenfonds heeft met de aanvragende gynaecoloog gesproken.

De gynaecoloog gaf aan dat er drie mogelijkheden zijn om voorafgaand aan een behandeling met chemotherapie eicellen in te vriezen om de vruchtbaarheid te bewaren:

1. Invriezen van rijpe eicellen na stimulatie van de eierstok. Studies hierna geven aan dat hierbij veel aangeboren afwijkingen ontstaan.
2. Invriezen van strips van ovariumweefsel waarbij zich onrijpe eicellen bevinden. Deze strips kunnen gereïmplanteerd worden waarna bij stimulatie rijpe eicellen ontwikkelen (deze methode is in casu aan de orde en toegepast).
3. Invriezen van de eierstok; deze methode is het meest experimenteel.

Op basis van literatuuronderzoek komt de medisch-adviseur van de zorgverzekeraar tot het bestreden besluit.

Vele artsen noemen de ethisch problemen die hieraan verbonden zijn en de mogelijkheid dat bijvoorbeeld maligne cellen mee gereïmplanteerd worden met het ovariumweefsel.

In dierexperimenten zijn er nakomelingen geboren, in september 2004 is een gezond kind ter wereld gekomen. In een ander artikel uit 2005 wordt ook een gezond kind genoemd, het is niet duidelijk of dit om hetzelfde kind gaat. De artikelen beschrijven de methode als veelbelovend maar nog experimenteel. Ook is niet duidelijk of het mogelijk om *herstelde natuurlijke* fertiliteit gaat. Conclusie; cryopreservatie van ovariumweefsel is nog in een experimentele fase. Het is geen verstrekking in de zin van de ziektenwet omdat het geen behandeling is die gebruikelijk is in de kring der beroepsgenoten.

Achtergrondinformatie/afbakening beoordeling

Het cryopreserveren van ovariumweefsel en het daarna ontdooien en transplanteren, is een ontwikkeling die een mogelijkheid biedt aan jonge vrouwen/meisjes die door bijvoorbeeld een chemo-behandeling onvruchtbaar worden, om later toch zelf met eigen genetisch materiaal een kind te kunnen krijgen.

Sedert ongeveer 10 jaar worden er strips van ovariumcortex/ovariumweefsel ingevroren, pas recent zijn de eerste zwangerschappen bij mensen beschreven. Dit komt o.a. door het feit dat de meerderheid van de patiënten die ovariumweefsel hebben laten invriezen nog te jong zijn om kinderen te wensen of te kort geleden kankerbehandelingen ondergingen.

Het cryopreserveren en het transplanteren van ovariumweefsel is een behandeling waarbij verschillende aspecten een rol spelen, bijvoorbeeld de techniek en het gebruik van specifieke materialen voor het cryopreserveren op zich.

Ook ethische kwesties spelen een rol, zoals het gebruik van weefsel in de toekomst in de zin van prognose van de patiënten, in hoeverre worden mogelijk belaste eicellen teruggeplaatst? (veiligheid).

Dit soort aspecten wordt aan de desbetreffende experts en behandelaars overgelaten. Het transplanteren van het ovariumweefsel kan geschieden naar de plek waar het ovarium normaal voorkomt (orthotope autologe transplantatie), maar het ovariumweefsel kan ook worden getransplanteerd naar een plek waar normaliter geen ovariumweefsel voorkomt zoals de bovenarm (heterotope autologe transplantatie).

De vraagstelling waar wij ons hiertoe beperken in het kader van gebruikelijkheid is, of het invriezen en transplanteren van ovariumweefsel ter behoud van ovariumfunctie en fertiliteit een gebruikelijke behandeling is?

Search

Op 5-02-2007 is een literatuursearch uitgevoerd in Med-line.

Zoektermen ("cryopreservation"[MeSH Terms] OR cryopreservation[Text Word])

AND

("ovary"[MeSH Terms] OR ovary [Text Word]) OR ovarian[All Fields])

AND

("pregnancy"[MeSH Terms] OR Pregnancy [Text Word] OR "live birth"[MeSH Terms] OR live birth[Text Word] OR "Menstrual Cycle"[MeSH Terms])

AND Human NOT editorials or letters.

Resultaat 91 artikelen (zie referenties in bijlage literatuursearch).

Inclusiecriteria: studies waarin het herstel van ovariumweefsel dus het (weer) functioneren van ovariumweefsel na transplantatie, of het ontstaan van een zwangerschap of geboorte na transplantatie van het ontdooide ovariumweefsel wordt beschreven.

Exclusie criteria; artikelen over de techniek en methodieken van het invriezen en transplanteren van ovariumweefsel, artikelen over de uitkomst na cryopreservatie van ingevroren oöcyten of embryo's, al dan niet in combinatie met IVF/ICSI.

Omdat de zoekterm *menstrual cycle* mogelijk niet alle artikelen oplevert over het herstel van de ovariumfunctie is ook via citatie-analyse gezocht naar artikelen over het herstel van ovariële functie.

Hierdoor worden nog twee artikelen gevonden over het transplanteren van ovariumweefsel na ontdooiing {Otkay K, Karlikaya G (2000) en Woner-Hanssen P, Häggglund L (2004) et al}.^{1,2}

Beschouwing

Van de analyse van in totaal 91 artikelen blijken drie artikelen, namelijk drie case reports een zwangerschap en geboorte te beschrijven bij drie vrouwen na cryopreservatie, ontdooien en transplantatie van ovariumweefsel (Ref 16, 27, en 30).

In twee artikelen (ref 27 en 30) wordt vermeld dat niet met zekerheid is te stellen dat de zwangerschappen zijn ontstaan uit het getransplanteerde ovariumweefsel. De kans dat de zwangerschap uit het herstel van het natieve ovarium ontstond, wordt weliswaar klein geacht maar kan niet met zekerheid worden uitgesloten.

Ref 16 beschrijft duidelijk dat de zwangerschap niet ontstond uit het getransplanteerde ovariumweefsel, maar uit het natieve. Het mechanisme hiervoor blijft onopgehelderd.

Er zijn 7 artikelen (ref 10, 11, 17, 24, 30, 60 en 64) naast de twee die via citatie analyse gevonden zijn, die rapporteren over enig herstel van de ovariële functie.

Demeestere et al (ref 10) rapporteert over het ontstaan van 6 menstruele cycli na transplantatie van het ontdoode ovariumweefsel en een spontane zwangerschap, die eindigde in een miskraam.

Ref 17 beschrijft een vrouw bij wie na de transplantatie hormoonveranderingen optraden en twee oöcyten konden worden geaspireerd waarbij één behandeling resulteerde in één biochemische zwangerschap na ICSI, 14 dagen na de transfer. Een klinische zwangerschap ontstond niet.

De uitkomst van het ovariële herstel wisselt tussen meestal kortdurende aantoonbare hormonale of echo veranderingen. Hierbij zijn er enige ovulatoire cycli. In één studie was het langst durende herstel van de ovariumfunctie 6 maanden (ref 10).

De overige artikelen gaan over technieken van invriezen, ontdooien en transplanteren, over invriezen van oöcyten en embryo's, overzichtsartikelen over wat er tot nu toe aan strategie is gevolgd en over opties die er wel/niet zijn.

Voor de laatste actuele algemene informatie wordt ook een algemene review uit 2006 geïncludeerd voor beschrijvingen over de laatste ontwikkelingen (ref 12).

Hier is te lezen dat, hoewel hoopvol, er nog veel op dit gebied aan onderzoek moet gebeuren.

Er is ook een algemeen overzichtsartikel gevonden van Simons en Brink: succesvol gebruik van vers en ontdooid humaan ovariumweefsel voor onderzoek en therapie (Tijdschr Fertilit 2006; 20:2-11). In dit artikel is te lezen dat hoewel de resultaten bemoedigend zijn, er nog veel problemen zijn in de kliniek en het laboratorium.

Overige resultaten

In Cochrane library zijn geen resultaten te vinden.

CBO

Cryopreservatie van ovariumweefsel wordt verwacht in voorjaar 2007.

Nice

Guidance uit 2004 (evidence level 3-4): Cryopreservatie van ovariumweefsel kan een optie zijn, maar de klinische consequenties na transplantatie moeten verder worden ontwikkeld en geëvalueerd.

De richtlijn is overigens van voor het ontstaan van zwangerschappen bij de mens.

Guidelines

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.

Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London: RCOG Press; 2004 Feb. 216 p. Over cryopreservatie van ovariumweefsel:

vrouwen die behandelingen ondergaan waardoor er infertiliteit ontstaat, moeten geïnformeerd worden dat cryopreservatie van ovariumweefsel beperkt succes heeft en zich nog in een vroeg stadium van ontwikkeling bevindt.

American society of clinical oncology

Ovarium cryopreservatie en transplantatie procedures moeten alleen plaats vinden in centra waar de nodige expertise onder speciale IRB protocollen aanwezig is. Dat houdt o.a. een follow-up onderzoek in van het mogelijk herintroduceren van kankercellen. Weliswaar bestaat een kans voor het herintroduceren van kankercellen maar in minder dan de 20 gerapporteerde procedures, is er nog geen melding over het opnieuw ontstaan van de kanker. (Case report twee geboorten in 2005).

Amerikaanse zorgverzekeraars

Cigna en Aetna beschouwen cryopreservatie en ontdooiing van ovarieel weefsel nog als experimenteel.

Blue Cross Shield/Regence Group

Gezien de onzekerheden van het invriezen van ovariumweefsel, kan deze zorgvorm alleen worden aangeboden onder het IRB protocol met volledige uitleg over de risico's, en de onzekere voordelen voor de patiënt. Pogingen voor ontdooien en transplantatie van het ovariumweefsel moeten ook onder het protocol vallen totdat de veiligheid en effectiviteit van transplantatie of ander gebruik van het ovariumweefsel zijn vastgesteld.

Conclusie

De buitenlandse richtlijnen en zorgverzekeraars geven aan dat het stadium van cryopreservatie, ontdooien en transplanteren nog experimenteel is.

Bij de beoordeling van de gebruikelijkheid laten we dit aspect over aan de betrokken experts/behandelaars en beoordelen alleen of na transplantatie het ovariumweefsel functioneert.

Er zijn twee patiënten beschreven waarbij toch enige twijfel bestaat of de zwangerschap wel is ontstaan uit het getransplanteerde ovariumweefsel. De mogelijkheid dat het natieve weefsel herstel vertoonde en daar de zwangerschap uit ontstond, is niet met zekerheid uit te sluiten.

Bij één patiënt is het duidelijk dat de zwangerschap uit het natieve functionerende ovarium is ontstaan; het mechanisme is weliswaar niet opgehelderd.

Er zijn 9 studies waarbij activiteit van ovarieel weefsel gedurende korte tijd wordt beschreven.

Op basis van alle gevonden relevante evidence moet geconcludeerd worden dat cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel voor behoud van de ovariumfunctie of fertiliteit nog geen gebruikelijke behandeling is.

In het voorjaar wordt een CBO richtlijn¹ verwacht en zal geëvalueerd worden of er een heroverweging van dit standpunt nodig is².

Juridische beoordeling

Op basis van de regelgeving die in dit geval van toepassing is en het advies van de medisch adviseur is het College van oordeel dat de behandeling niet gebruikelijk is in de kring der beroepsgenoten/niet voldoet aan de stand van de wetenschap en de praktijk.

¹ Contact met het CBO:

Er mag niet geciteerd worden omdat de richtlijn nog in ontwikkeling is. In principe is de gebruikte literatuur basis dezelfde.

² **Literatuurreferentie**

1. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med* 342, 1919.
2. Woner-Hanssen P, Hägglund L, Ploman F et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue to the right forearm 4 1/2 years after autologous stem cell transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84, 695-98.