

Onderwerp:	Een IVF-ICSI behandeling met assisted hatching is geen verzekerde prestatie
Samenvatting:	De medisch adviseur heeft de IVF-ICSI behandeling met assisted hatching (AH) beoordeeld. AH is een onderdeel van de totale IVF met ICSI behandeling. De beroepsgroep in Nederland voert dit niet uit. In juli 2007 is een literatuursearch gedaan, die beoordeeld is. Tevens zijn de overige bronnen geraadpleegd. Op basis daarvan concludeert het CVZ dat assisted hatching geen behandeling is conform de stand van de wetenschap en praktijk.
Soort uitspraak:	AaZ = adviesaanvraag Zvw
Datum:	26 juli 2007

Onderstaand de volledige uitspraak.

De adviesaanvraag

Verzoeker en verweerder hebben een geschil over kostenvergoeding van een IVF-ICSI behandeling *met assisted hatching*.

Het College is het met verweerder eens – zij het op andere gronden – dat verzekerde niet voor kostenvergoeding in aanmerking komt. Dit wordt hieronder toegelicht.

Relevante bepalingen in de polis

In artikel 2, lid 4 van de Algemene Voorwaarden van de CZ Zorgkeuzepolis is bepaald dat de aanspraak op vergoeding van kosten van zorg als in de zorgpolis omschreven, naar inhoud en omvang mede wordt bepaald door de stand der wetenschap en praktijk, dan wel, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

Bij medisch-specialistische zorg geldt de maatstaf van de stand der wetenschap en praktijk. Voor de beoordeling van het geschil is het dan ook noodzakelijk om eerst vast te stellen dat de IVF-ICSI behandeling met assisted hatching al dan niet behoort tot de stand van de wetenschap en praktijk.

Bij de beoordeling of zulks het geval is, worden alle relevante gegevens in aanmerking genomen, waaronder met name literatuur, wetenschappelijke onderzoeken en gezaghebbende meningen van specialisten. Het College laat zich daarbij adviseren door zijn medisch adviseur die daarbij de volgende werkwijze hanteert.

Werkwijze

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

Een systematische zoekstrategie vindt plaats in

- de internationale medisch-wetenschappelijke databases, bijv. "MEDLINE" (via Pubmed), de Cochrane library en het "International network of agencies for health technology assessment" (INAHTA).

Er wordt gezocht met behulp van de MESH (medical subject headings); er wordt niet gelimiteerd gezocht dat wil zeggen; er vindt geen uitsluiting plaats van primaire onderzoeken, editorials, letters, of case reports. Ook wordt (daar het vaak om nieuwe behandelingen gaat) free text gezocht naar referenties waaraan nog geen trefwoorden zijn toegekend.

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

- Verder wordt ook altijd gezocht naar Nederlandse en buitenlandse richtlijnen en adviezen.
- Via Google wordt naar opvattingen van buitenlandse (bijv. Engelse, Amerikaanse) zorgverzekeraars of andere instanties gezocht.

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

Selectie en Beoordeling

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

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

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

De uiteindelijke conclusie:

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

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

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

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

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

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

Indien geen (afgeronde) studies op 'fase 3 niveau' gepubliceerd zijn, betreft de medisch adviseur ook evidence van lagere orde en publicaties van gezaghebbende meningen van medisch specialisten in zijn beoordeling. De mate van consistentie van deze onder-

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

zoeken of publicaties is dan bepalend voor het antwoord op de vraag of de behandeling in kwestie als "voldoende beproefd en deugdelijk" moet worden bevonden.

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

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

Medische beoordeling

De medisch adviseur heeft volgens bovenstaande werkwijze de IVF-ICSI behandeling met assisted hatching beoordeeld. Zij komt tot de conclusie dat assisted hatching geen behandeling is conform de stand van de wetenschap en praktijk. Hieronder vindt u de bevindingen van de medisch adviseur van het College:

Vraagstelling

Het betreft een verzoek van een 44 jarige vrouw die ICSI met Assisted hatching wil ondergaan. Een deel van de behandeling wordt in Nederland gedaan zoals de stimulatie, de controle van de follikels, metingen en de punctie. De laboratoriumfase - de in vitro fertilisatie in engere zin - en het toepassen van assisted-hatching op de embryo's en de terugplaatsing wordt in Gent gedaan. Assisted hatching wordt in Nederland niet uitgevoerd, zodoende is uitgeweken naar Gent.

Afwijzingsgrond verzekeraar

De reden van afwijzing is gebaseerd op het ontbreken van internationale evidence voor assisted hatching (AH). AH is een onderdeel van de totale IVF met ICSI behandeling. De beroepsgroep in Nederland voert dit niet uit.

Beschrijving methode Assisted Hatching (AH) bij IVF met ICSI.

Het falen van implantatie en conceptie kan veroorzaakt worden door een onmogelijkheid van de blastocyt (16 cellig embryo, 4 dagen oud) om te ontsnappen uit de zona pellucida, de buitenste zone rond de blastocyt. AH is de handeling waarbij een artificiële beschadiging van de zona pellucida waardoor een verbetering zou optreden van het percentage succesvolle innestelingen. De wijze waarop AH wordt uitgevoerd is divers, mechanisch door aanprikken, m.b.v. laser en ondersteund door specifieke antibiotica.

Stand van wetenschap en praktijk

Searchdatum: 17-07-2007

Search termen:

((assisted hatching) AND

("Sperm Injections, Intracytoplasmic"[MeSH] OR ICSI))

Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review

OR ((assisted hatching) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]))

Limit: Entrez Date from 2003/06 (in verband met searchdatum medline tot 2003

Cochrane zie nr. 4)

Zoals zal blijken uit de onderstaande literatuur is er sprake van een recente cochrane meta-analyse gepubliceerd in 2006 (4). Deze omvat de literatuur: Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group trials register (1 June 2005), the Cochrane Controlled Trials Register (Cochrane Library Issue 2, 2005), MEDLINE (1996 tot Juni 2003), EMBASE (1980 tot Juni 2005) and referentie artikelen).

De conclusie van de Cochrane was dat de trials onvoldoende data opleverden om het effect van AH op belangrijke uitkomstmaten als monozygote tweelingen, embryo

beschadiging, aangeboren afwijkingen en afwijkingen aan het erfelijk materiaal (chromosomen) en in vitro blastocytontwikkeling na te kunnen gaan. De conclusie van de Cochrane is dat ondanks significant verhoogde Odds ratio's voor het ontstaan van zwangerschap er nog onvoldoende bewijs is ten aanzien van het effect van AH op de ratio van het aantal levend geboren in vergelijking met ICSI (en IVF) zonder AH. Een extra aandachtspunt is de toename van het aantal meerling zwangerschappen. Aangegeven wordt dat dat mogelijk oplosbaar is door per keer één embryo terug te plaatsen. Op dit moment is er onvoldoende bewijs om AH aan te bevelen als onderdeel van de behandeling van ICSI en IVF.

In de cochrane review is literatuur tot juni 2003 meegewogen. Sindsdien zijn er nog een aantal publicaties verschenen. De voor de vraagstelling relevante artikelen worden hieronder beschreven.

(5) Het artikel van Edi et al, een meta-analyse gepubliceerd in 2003 geeft aan dat AH mogelijk de zwangerschapskans verhoogd, speciaal bij vrouwen met eerdere problemen met IVF en bij oudere vrouwen. De trials zijn van slechte kwaliteit en vertonen mogelijk Bias. Het is noodzakelijk dat er betere trials worden opgezet gericht op het aantal levend geboren zodat er een uitspraak gedaan kan worden over de harde uitkomstmaat van IVF, de "baby take home rate". Betere trials zijn noodzakelijk om positieve effecten op de "baby take home ratio" te kunnen vaststellen.

Het artikel van Makrakis (6) 2006, beschrijft een vergelijkend onderzoek tussen laser geassisteerde en mechanische assisted hatching. Er wordt niet gewerkt met een controlegroep vrouwen zonder AH. Voor de beantwoording van de voorliggende vraag is dit artikel niet relevant.

Het artikel van Frydman et al (7), gepubliceerd in april 2006, is een gerandomiseerde dubbel blinde gecontroleerde studie naar de effectiviteit van laser geassisteerde AH naar het aantal levend geboren bij vrouwen op gevorderde leeftijd (> 37 jaar). Het betrof 103 IVF- ICSI behandelingen, gerandomiseerd werden vrouwen toegewezen aan de IVF ICSI met AH (N= 49) of de controlegroep ICSI zonder AH (N= 54). De conclusie was dat AH geen verbetering geeft van IVF resultaten bij vrouwen boven de 37 jaar zowel niet naar de ratio voor innesteling als naar het aantal levend geboren.

Het artikel van Balaban et al (8) (2006) beschrijft een prospectieve, gerandomiseerde studie naar het effect van Laser Assisted hatching (LAH) bij de terugplaatsing van gecryopreserveerde embryo's. Zij geven aan dat er sprake is van toename van innestelingsratio en klinische zwangerschap ratio bij vrouwen waarbij plaatsing van gecryopreserveerde embryo's in de baarmoeder plaats vond. Het betrof een homogene groep, alleen ICSI met IVF, alleen de embryo's die bewezen hebben in staat te zijn tot deling werden meegenomen. Laboratorium effecten zijn voorkomen door uit te gaan van één centrum. Het was geen geblindeerde studie, de dikte van de Zona Pellucida is niet gemeten en subgroepenanalyse (oudere leeftijd) was, vanwege de kleine aantallen in deze groep, niet mogelijk. Overigens is hier niet de harde uitkomstmaat, het aantal levend geboren of de "baby take home rate", gewogen.

Het laatste artikel uit 2006, Sai Ma et al (9) is een RCT, prospectief gerandomiseerd naar het effect van AH op de innesteling, doorgaande zwangerschap en levend geboren ratio van vrouwen die ICSI met IVF ondergaan. Daarnaast is gekeken naar de cytogenetische uitkomst van de zwangerschap. In totaal deden 172 koppels mee. De conclusie was dat AH de innestelingsratio verbeterde. AH was het meest effectief bij vrouwen van 35 jaar en ouder. Er kan geen uitspraak worden gedaan over de "baby take home rate" door de te kleine aantallen. Er waren overigens geen aanwijzingen voor chromosomale afwijkingen bij de levend geboren in deze studie.

Het artikel van Primi et al uit 2004, een Europese multicentre studie, een prospectieve gerandomiseerde studie naar het gebruik van AH in combinatie met medicatie,

(immunosuppressie/ antibiotica). Er is gebruik gemaakt van een controlegroep met placebo. Duidelijk was dat bij AH het van belang was bij de terugplaatsing gebruik te maken van gelijktijdige toediening van immunosuppressiva/antibiotica. Overigens is niet gebleken voor welke groep patiënten AH zinvol is of welke morfologische kenmerken van embryo's relevant zijn voor innestelingsproblemen.

AH waarde moet worden gewogen ten opzicht van diverse confounders en met de eis dat het embryo geen schade oploopt, de incidentie van monozygote tweelingen niet toeneemt en dat de innesteling niet wordt geremd. Uit de resultaten blijkt dat de indicatiestelling en de noodzaak voor AH nog onvoldoende duidelijk is.

In het onderzoek van Dayal et al (1) is gekeken naar de waarde van AH gemeten naar zwangerschapsratio, klinische zwangerschapsratio en innestelingsratio na een eerste mislukte IVF poging met verse embryo's. Betreft kleine aantallen patiënten met name in de controlegroep (N=17) versus de onderzoeksgroep (N= 69). De conclusie is dat geen uitspraak te doen is over de "baby take home rate". Nader onderzoek (RCT) is noodzakelijk.

Overige bronnen:

NICE: Assisted hatching is geen aanbevolen behandeling omdat niet bewezen is dat het bijdraagt aan de verbetering van zwangerschapsratio.

AETNA- CIGNA accepteren AH voor vrouwen met een aantal selectie- en indicatiecriteria: leeftijd 38 jaar en ouder, frequente (2 of meer) IVF pogingen in de voorgeschiedenis zonder zwangerschap en een verdikte zona pellucida. De Regence Group sluit hierbij aan maar met een leeftijdsgrens v.a. 40 jaar.

Allen wijzen routine AH bij IVF met ICSI af op grond van de literatuur.

Informatie NVOG

De wetenschappelijke vereniging, de NVOG wijst AH af op basis van de internationale literatuur. In Nederland wordt AH niet uitgevoerd.

Conclusie:

Op basis van de internationale literatuur moet geconcludeerd worden dat AH als onderdeel van de behandeling IVF en ICSI, geen behandeling is conform de stand van wetenschap en praktijk.

Juridische beoordeling

Het College heeft kennisgenomen van de stukken en beoordeeld of verweerder terecht het gevraagde heeft afgewezen. Op basis van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering, is het College het met verweerder eens dat verzoeker niet in aanmerking komt voor het gevraagde.

Verweerder heeft zijn afwijzing gebaseerd op artikel 9, eerste lid van de Algemene Voorwaarden van de CZ Zorgkeuzepolis (hierna: Algemene Voorwaarden): "De omvang van de te verlenen zorg wordt begrensd door hetgeen medisch-specialisten als zorgplegen te bieden."

Daargelaten de vraag of assisted hatching al dan niet behoort tot datgene wat medisch-specialisten als zorgplegen te bieden, vast staat dat deze techniek als onderdeel van de totale behandeling, niet conform de stand van de wetenschap en praktijk is.

Daarmee is voor dat onderdeel niet voldaan aan het criterium voor de omvang en inhoud van de aanspraken uit de zorgverzekering, zoals dat is bepaald in artikel 2, lid 4 van de Algemene Voorwaarden.

Nu uit de dossierstukken blijkt dat de eerste fase van de behandeling in Nederland is begonnen met het oog op de vervolgfase in België omdat daar assisted hatching zou worden toegepast, het onderdeel van de behandeling dat niet conform de stand van de wetenschap en praktijk is, is het College van mening dat ook de voorfase niet voor vergoeding in aanmerking kan komen. Strikt genomen kon verzekerde daarop immers redelijkerwijs niet aangewezen worden geacht (artikel 2, lid 5 van de Algemene Voorwaarden).

Het bepaalde in artikel 2, leden 4 en 5 van de Algemene Voorwaarden komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald.

Literatuur:

Assisted hatching i.c.m. ICSI

Searchdatum: 17-07-2007

Meta-analyses, RCT's, Reviews, Clinical Trials

Zaaknr. 27008974

Opm: Met de zoekopdracht Assisted hatching AND ("Sperm Injections, Intracytoplasmic" [MeSH] OR ICSI) werden te veel studies gemist. Daarom uitgebreid met RCT' of Meta-analyses van assisted hatching zonder combinatie met ICSI.

Recente, nog niet geïndexeerde artikelen over assisted hatching:

(assisted hatching) AND

(in process[*sb*] OR publisher[*sb*])

1. Dayal MB, Dubey A, Frankfurter D, et al. Second cycle: to hatch or not to hatch? Fertil Steril 2007; Feb 22 [epub ahead of print].

Abstract: The objective of this study was to assess the impact of assisted hatching (AH) on pregnancy rate (PR), clinical pregnancy rate (CPR), and implantation rate (IR) after a single failed, fresh, nondonor IVF cycle. Accordingly, we report that patients with one prior implantation failure benefit from AH with improved PR, CPR, and IR in a subsequent cycle

Pub. type: JOURNAL ARTICLE

ISSN: 1556-5653 (Electronic)

2. The Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The role of assisted hatching in in vitro fertilization: A review of the literature. A Committee opinion. Fertil Steril 2006; 86 Suppl 5, S124-S126.

Pub. type: Journal Article

ISSN: 1556-5653 (Electronic)

3. Gosden LV and Yin H. Micromanipulation in assisted reproductive technology: intracytoplasmic sperm injection, assisted hatching, and preimplantation genetic diagnosis. Clin Obstet Gynecol 2006; 49(1): 73-84.

Pub. type: Journal Article

Review

ISSN: 0009-9201 (Print)

((assisted hatching) AND

("Sperm Injections, Intracytoplasmic"[MeSH] OR ICSI))

Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review

OR

((assisted hatching) AND (Meta-Analysis[*ptyp*] OR Randomized Controlled Trial[*ptyp*]))

Limit: Entrez Date from 2003/06 (in verband met searchdatum Cochrane zie nr. 4)

Meta-analyses:

4. [Seif](#) MM, Edi-Osagie EC, Farquhar C, et al. Assisted hatching on assisted conception (IVF & ICSI). Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD001894.

Abstract: BACKGROUND: Failure of implantation and conception may result from an inability of the blastocyst to escape from its outer coat, known as the zona pellucida. In vitro culture conditions and/or advancing maternal age may alter the architecture of the zona pellucida and result in hatching difficulties. Artificial disruption of this coat is

known as assisted hatching (AH) has been proposed as a method of improving the success of assisted conception. OBJECTIVES: To determine whether assisted hatching (AH) of embryos facilitates live births and clinical pregnancy and whether it impacts on negative outcomes (such as multiple pregnancy and miscarriage). SEARCH STRATEGY: We searched the Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group trials register (1 June 2005), the Cochrane Controlled Trials Register (Cochrane Library Issue 2, 2005), MEDLINE (1996 to June 2003), EMBASE (1980 to June 2005) and reference lists of articles. Authors were contacted for missing and/or unpublished data. SELECTION CRITERIA: Trials were identified and independently screened by two reviewers. Randomised controlled trials of AH (mechanical, chemical or laser disruption of the zona pellucida prior to embryo replacement) versus no AH that reported live birth, clinical pregnancy or implantation rates were included. DATA COLLECTION AND ANALYSIS: Qualitative assessments and data extraction were performed independently by two reviewers. Outcomes were extracted as rates and combined using random effects meta-analysis, sensitivity analysis, sub grouping and meta-regression where appropriate. MAIN RESULTS: Twenty-three randomised controlled trials consisting of 2668 women reported on 849 pregnancy outcomes. There was no significant difference in the odds of live births in the AH compared with control groups (6 RCTs; OR 1.19 95% CI 0.81 to 1.73; 163 births from 516 women). Women undergoing assisted hatching were significantly more likely to achieve clinical pregnancy (23 RCTs, OR 1.33, 95% CI 1.12 to 1.57). Miscarriage rates per woman were similar in both groups (12 RCTs OR 1.23 (95% CI 0.73 to 2.05). Multiple pregnancy rates per woman was increased in women who were randomised to AH compared with control women (9 RCTs OR 1.83 (95% CI 1.19 to 2.83). The improvement in clinical pregnancy rate means for a clinic with a success rate of 25% could anticipate improving the CPR to between 28 and 39%, all things being equal. The trials provided insufficient data to investigate the impact of assisted hatching on several important outcomes, including monozygotic twinning, embryo damage, congenital and chromosomal abnormalities, and in vitro blastocyst development. AUTHORS' CONCLUSIONS: Despite significantly improved odds of clinical pregnancy, there is insufficient evidence to determine any effect of AH on live birth rates. The increased multiple pregnancy rate is of concern although it likely that with a policy of single embryo transfer this may be lowered. Currently, there is insufficient evidence to recommend assisted hatching

Pub. type: Journal Article

Meta-Analysis

Review

ISSN: 1469-493X (Electronic)

5. [Edi-Osagie](#) E, Hooper L, Seif MW. The impact of assisted hatching on live birth rates and outcomes of assisted conception: a systematic review. *Hum Reprod* 2003; 18(9): 1828-35.

Abstract: BACKGROUND: During the past decade in the UK, only one in six cycles of assisted conception has resulted successfully in a live birth. Assisted hatching (AH) has been proposed to improve outcome. This systematic review of randomized controlled trials addresses primary outcomes of live birth, clinical pregnancy and embryo implantation. METHODS: Trials on post-fertilization disruption of the zona pellucida were identified from the Cochrane Controlled Trials Register, MEDLINE, EMBASE and published bibliographies. Outcomes were analysed using random effects meta-analysis, sensitivity analysis, sub-grouping and meta-regression. RESULTS: Of 23 included trials recruiting 2572 women, only six reported live birth data. AH had no significant effect on live birth (OR 1.21, 95% CI 0.82-1.78). There was a significant benefit of AH on clinical pregnancy (OR 1.63, 95% CI 1.27-2.09), especially in the sub-group of women with previous failure of assisted conception (OR 2.33, 95% CI 1.63-3.34). Meta-regression suggested that AH might be more useful in older women. Implantation data were not considered valid for statistical analysis. The methodological quality of included trials was sub-optimal. CONCLUSIONS: AH probably enhances clinical pregnancy, especially in women with previous failure of assisted conception treatment and in older women; however, trials were of poor quality and so may be biased. Better quality trials reporting live birth are required to confirm any positive effects on the 'take-home-baby rate'

Pub. type: Journal Article
Meta-Analysis
Research Support, Non-U.S. Gov't
Review
ISSN: 0268-1161 (Print)

RCT's

6. [Makrakis](#) E, Angeli I, Agapitou K, et al. Laser versus mechanical assisted hatching: a prospective study of clinical outcomes. *Fertil Steril* 2006; 86(6): 1596-600. Abstract: OBJECTIVE: To compare clinical outcomes after laser or mechanical techniques of assisted hatching (AH) in women of advanced age undergoing IVF or intracytoplasmic sperm injection (ICSI). DESIGN: Prospective randomized study. SETTING: Center for Human Reproduction, Genesis Clinic, Athens, Greece. PATIENTS: Three hundred and sixteen consenting women of advanced age (> or =39 years) with primary infertility undergoing IVF/ICSI programs and having available embryos for transfer on day 3. Patients were randomized into laser or mechanical AH of their transferred embryos. INTERVENTIONS: Controlled ovarian hyperstimulation, oocyte retrieval, IVF/ICSI, laser or mechanical AH, and embryo-transfer. MAIN OUTCOME MEASURES: Implantation rate, clinical pregnancy rate, and viable pregnancy rate. RESULTS: The implantation rate was significantly higher in the laser AH group. Clinical and viable pregnancy rates were higher (but not significantly) in the laser AH group. CONCLUSIONS: Laser AH of embryos may result in better clinical outcomes when compared to the mechanical technique in women of advanced age undergoing IVF or ICSI

Pub. type: Journal Article
Randomized Controlled Trial
ISSN: 1556-5653 (Electronic)

7. [Frydman](#) N, Madoux S, Hesters L, et al. A randomized double-blind controlled study on the efficacy of laser zona pellucida thinning on live birth rates in cases of advanced female age. *Hum Reprod* 2006; 21(8): 2131-5. Abstract: BACKGROUND: It is conceivable that defective embryo hatching plays a part in the mechanisms involved in the decrease of embryo implantation rates with advancing age. In an effort to test this hypothesis, we tested the effectiveness of assisted hatching (AH) in women > or =37 years of age. METHODS: We prospectively studied 103 IVF-embryo transfer patients undergoing 103 embryo transfers. All of them were > or =37 years of age and had <3 previous IVF-embryo transfer attempts. Laser-AH of transferred embryos was either performed (AH group, n = 49) or not (control group, n = 54) according to randomized and double-blind methodology. Primary outcome was live birth rate. RESULTS: Population characteristics were comparable in AH and control groups as well as the mean number of embryos transferred (2.7 +/- 0.6 versus 2.7 +/- 0.6) and the prevalence of top quality embryos transferred (65 versus 59%, respectively). We failed to find any statistically significant difference between AH and control groups with regard to implantation (16.1 versus 16.7%, respectively) and live birth rates (22.4 versus 29.6%, respectively). CONCLUSION: The present study indicates that AH does not improve IVF-embryo transfer outcome in women aged > or =37 years

Pub. type: Journal Article
Randomized Controlled Trial
ISSN: 0268-1161 (Print)

8. [Balaban](#) B, Urman B, Yakin K, et al. Laser-assisted hatching increases pregnancy and implantation rates in cryopreserved embryos that were allowed to cleave in vitro after thawing: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2006; 21(8): 2136-40. Abstract: BACKGROUND: Cryopreservation of embryos may lead to zona hardening that may compromise in vivo hatching and implantation following thawing and transfer. Assisted hatching (AH) has been advocated as a means of assisting the natural hatching process and enhancing implantation. METHODS: The aim of this study was to assess in a prospective randomized manner the effect of laser-assisted hatching (LAH) on

implantation as well as clinical and multiple pregnancy rates (the primary outcome) after the transfer of frozen-thawed embryos. All embryos were thawed the day before transfer, and LAH was performed the next day on embryos that cleaved. Control group consisted of embryos that were transferred without AH. RESULTS: The performance of LAH significantly increased implantation (9.9 versus 20.1%, $P < 0.01$), clinical pregnancy (27.3 versus 40.9, $P < 0.05$) and multiple pregnancy rates (16 versus 40.3%, $P < 0.07$). In the LAH group, significantly more excess embryos that were left in culture hatched in vitro. CONCLUSIONS: LAH improves the outcome of frozen-thawed embryo transfer when performed before transfer on embryos that were allowed to cleave
Pub. type: Journal Article
Randomized Controlled Trial
ISSN: 0268-1161 (Print)

9. [Ma S](#), Rowe T, Yuen BH. Impact of assisted hatching on the outcome of intracytoplasmic sperm injection: a prospective, randomized clinical trial and pregnancy follow-up. *Fertil Steril* 2006; 85(4): 895-900.
Abstract: OBJECTIVE: To evaluate the overall effect of assisted hatching (AH) on the implantation, pregnancy, and live birth rates in women undergoing intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles; and to determine the effect of AH on the cytogenetic outcome (chromosomal constitution) of pregnancy. DESIGN: Prospective, randomized study. SETTING: Academic research environment. PATIENT(S): A total of 172 couples were enrolled in the study. INTERVENTION(S): Assisted hatching was carried out on day -3 ICSI embryos. MAIN OUTCOME MEASURE(S): Implantation, clinical pregnancy, and live birth rates; cytogenetic analysis of abortuses and umbilical cord blood samples from newborns. RESULT(S): Biochemical, clinical, and ongoing pregnancy rates were not significantly different between the AH and control groups. The implantation rate was higher in the AH group than in the control group (16% v s. 8%), especially in women aged ≥ 35 years. Postnatal umbilical cord blood samples were collected and cytogenetically analyzed from 39 live births (20 from the AH group, 19 from the control group). Two abnormal karyotypes were found (one AH, one control). There were seven spontaneous losses during the study interval. Six of the abortuses underwent cytogenetic study (five AH, one control), and four were found to have an abnormal karyotype (three AH, one control). CONCLUSION: We found that AH improves implantation rates of ICSI cycles and seems to be most effective in women aged ≥ 35 years. A larger sample size is needed to determine whether AH improves the take-home-baby rate. Assisted hatching did not affect the rate of chromosomal abnormalities in live births in this study
Pub. type: Comparative Study
Journal Article
Randomized Controlled Trial
Research Support, Non-U.S. Gov't
ISSN: 1556-5653 (Electronic)

10. [Primi MP](#), Senn A, Montag M, et al. A European multicentre prospective randomized study to assess the use of assisted hatching with a diode laser and the benefit of an immunosuppressive/antibiotic treatment in different patient populations. *Hum Reprod* 2004; 19(10): 2325-33.
Abstract: BACKGROUND: Assisted hatching (AH) techniques, designed for facilitating the embryo escape out of the zona pellucida (ZP) have been used in IVF centres since 1992. The initial indications for AH were patient's age, ZP thickness, high basal FSH and repeated IVF failures. Several retrospective and prospective studies assessing AH in these indications have given disparate results. Our aims were to evaluate the benefits of AH and immunosuppressive/antibiotic treatment (IA) in patients with either a poor prognosis of success, previous implantation failures or transfers of cryopreserved embryos. METHODS: Four IVF centres allocated 426 patients, randomized for AH and IA, into four groups of AH indications between 1997 and 1999. AH was performed with a diode laser. ZP thickness, opening size and embryo score were recorded. Outcome measures were implantation and delivery rates. RESULTS: Patients coming for a first or third transfer of cryopreserved embryos and poor prognosis patients admitted for a first

trial did not benefit from AH. Even patients with repeated implantation failures of fresh embryos did not gain significantly from AH. CONCLUSIONS: Among AH indications, absence of implantation after several transfers of good quality embryos remains the strongest patient selection criterion. Prescription of an immunosuppressive/antibiotic treatment is essential

Pub. type: Clinical Trial

Journal Article

Multicenter Study

Randomized Controlled Trial

ISSN: 0268-1161 (Print)

11. [Moser M](#), Ebner T, Sommergruber M, et al. Laser-assisted zona pellucida thinning prior to routine ICSI. Hum Reprod 2004; 19(3): 573-8.

Abstract: BACKGROUND: In MII oocytes showing difficult oolemma breakage, ICSI can cause an increase in the degeneration rate. This may be overcome by laser-assisted ICSI using a 5-10 microm opening in the zona pellucida for injection. However, such a small opening might impair the hatching process, especially if assisted hatching is applied in addition. In order to prevent this, the present study used routine injection through an area of zona pellucida in which laser zona thinning had been applied, providing for both a reduced mechanical stress to the oocyte and assisted hatching. METHODS: This prospective study involved 100 cycles with 1016 MII oocytes. Conventional ICSI (control group) was compared with a modified laser-assisted ICSI (study group) in sibling oocytes. In the latter group oocytes were injected through an extended area of zona thinning. RESULTS: Degeneration rate was significantly lower in the study group ($P < 0.004$). There were no differences in fertilization, or formation and quality of blastocysts. In the study group embryo quality on day 2 was significantly better ($P = 0.004$) and herniation of day 5 blastocysts was increased ($P = 0.005$). Rates of implantation and pregnancy were not affected. However, on day 3 laser-assisted ICSI proved beneficial ($P = 0.038$) in terms of clinical pregnancy rate. CONCLUSIONS: The new method combines a less invasive ICSI technique with assisted hatching. Our preliminary data indicate that in addition to an improved oocyte survival, this new approach increases the hatching rate in vitro, which may explain the increase in pregnancy rate, at least in day 3 transfers

Pub. type: Clinical Trial

Controlled Clinical Trial

Journal Article

ISSN: 0268-1161 (Print)

12. Rufas-Sapir O, Stein A, Orvieto R, et al. Is assisted hatching beneficial in patients with recurrent implantation failures? Clin Exp Obstet Gynecol 2004; 31(2): 110-2.

Abstract: PURPOSE: To assess the possible role of assisted hatching in patients with recurrent implantation failure during IVF cycles. DESIGN: Prospective randomized study. SETTING: IVF unit of an academic medical center. PATIENTS: Women who underwent IVF after at least three failed IVF-ET attempts. INTERVENTIONS: Patients were prospectively randomized to undergo assisted hatching of their embryos prior to their replacement by mechanical partial zona dissection. RESULTS: The study (assisted hatching) and control groups included 104 and 103 patients, respectively. There were no significant between-group differences in patient age, cause of infertility, mean number of previous IVF trials, number of oocytes retrieved, fertilization rate, or number of embryos transferred. No difference in pregnancy rate was noted on comparison of the whole study group, to the whole control group (21% and 27%, respectively). However, when the results were re-analyzed by age groups, assisted hatching was found to be harmful in the youngest group (< 34 years), significantly decreasing pregnancy rates (15% vs 35%, $p < 0.05$).

CONCLUSION: Repeated implantation failure alone is not an indication for assisted hatching. Although assisted hatching appears to be effective in a selected group of older patients, in younger patients it may further hamper implantation and should be avoided

Pub. type: Clinical Trial

Journal Article

Randomized Controlled Trial

13. [Sallam](#) HN, Sadek SS, Agameya AF. Assisted hatching--a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20(8): 332-42.
Abstract: PURPOSE: To conduct a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) on assisted hatching. METHODS: One hundred sixty-five studies were retrieved from the literature, but only 13 of them fitted our selection criteria. The meta-analysis was conducted using the Rev Man software with the Peto-modified Mantel-Haenszel method. RESULTS: Assisted hatching increases the pregnancy [OR (+/-95% CI) = 2.51 (1.91-3.29)], implantation [OR (+/-95% CI) = 2.38 (1.87-3.03)], and ongoing pregnancy rates [OR (+/-95% CI) = 2.65 (1.85-3.79)] significantly in poor prognosis patients undergoing IVF or ICSI. For patients with repeated IVF failures, the OR (+/-95% CI) were 2.84 (1.99-4.06) for pregnancy, 2.53 (1.85-3.47) for implantation, and 3.51 (2.12-5.82) for ongoing pregnancy rates, in favor of assisted hatching. CONCLUSIONS: Assisted hatching increases the pregnancy, implantation, and ongoing pregnancy rates significantly in patients with a poor prognosis undergoing IVF or ICSI, particularly those with repeated failures
Pub. type: Clinical Trial
Comparative Study
Journal Article
Meta-Analysis
Randomized Controlled Trial
ISSN: 1058-0468 (Print)

Overige studies:

14. Ghobara TS, Cahill DJ, Ford WC, et al. Effects of assisted hatching method and age on implantation rates of IVF and ICSI. *Reprod Biomed Online* 2006; 13(2): 261-7.
Abstract: The objective of this study was to investigate whether a change in assisted hatching (AH) technique from total to partial penetration of the zona pellucida improved the outcome of IVF and intracytoplasmic sperm injection cycles where AH was indicated. This was an observational study conducted from the beginning of January 2000 to the end of April 2005. Total AH was performed in 312 cycles, while partial AH was performed in 592 cycles. In women of all ages, implantation, clinical pregnancy and live birth rates were higher in the partial AH group than in the total AH group (12.6 versus 7.2%, $P = 0.0001$; 22.3 versus 15.7%, $P = 0.02$; 18.2 versus 12.5%, $P = 0.03$ respectively). The benefit of partial AH was most marked in women under 38 years old (i.e. the recurrent implantation failure group). The authors conclude that partial AH is associated with higher implantation and pregnancy rates than total AH, especially in women under 38 years old who suffer from recurrent implantation failure
Pub. type: Comparative Study
Evaluation Studies
Journal Article
ISSN: 1472-6483 (Print)

15. Geary S and Moon YS. The human embryo in vitro: recent progress. *J Reprod Med* 2006; 51(4): 293-302.
Abstract: This article reviews current laboratory techniques and procedures used for in vitro fertilization (IVF). The review covered relevant peer-reviewed articles in areas of IVF and associated treatment methods, such as embryo culture, intracytoplasmic sperm injection (ICSI), assisted hatching, cryopreservation and preimplantation genetic diagnosis and in vitro maturation. The availability of sequential media makes it possible to culture embryos to the later stage of blastocyst. The use of ICSI vs. IVF alone in male factor infertility results in the production of more embryos with a higher implantation rate. As a result, ICSI has been used successfully worldwide to treat infertile men to enable them to father children. Lack of standardized criteria for patient selection has complicated attempts to qualify the therapeutic value of assisted hatching.

There is a general consensus, however, that assisted hatching can be performed in patients following repeated failed fertilization and older women to assist blastocyst hatching, the final stage before uterine implantation. Preimplantation genetic diagnosis is offered to both fertile and infertile couples who are at risk of passing genetic defects to their children. There are a few reports of successful human pregnancies following in vitro maturation of immature oocytes. Over the last 2 decades, IVF and associated treatment methods have been developed and greatly improved. The efficacies of these laboratory procedures need to be evaluated to determine if the procedures used have beneficial outcomes in clinical practice

Pub. type: Journal Article

Review

ISSN: 0024-7758 (Print)

16. Sallam HN. Assisted hatching. *Minerva Ginecol* 2004; 56(3): 223-34.

Abstract: Assisted hatching entails the opening or thinning of the zona pellucida before embryo transfer in order to improve the results of in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). The technique can be performed mechanically, chemically or with a laser beam. A piezoelectric method has also been described. Meta-analyses of randomised trials have shown that assisted hatching increases the clinical pregnancy, implantation and on-going pregnancy rates in patients with poor prognosis for IVF and ICSI, particularly those with repeated implantation failure. The technique is not without risks, and has been associated with an increased incidence of monozygotic twinning. Nevertheless, it remains an invaluable tool in assisted reproductive technology

Pub. type: Comparative Study

Journal Article

ISSN: 0026-4784 (Print)

17. Frydman N. [Assisted hatching: procedure and effectiveness]

Ecllosion assistee: techniques et efficacite. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2004; 33(1 Pt 2): S25-S28.

Abstract: Assisted hatching (AH) has been proposed to improve the implantation rate in patients with poor prognosis for pregnancy. This systematic review of randomized controlled trials addresses primary outcomes of clinical pregnancy and embryo implantation. Several different methods for AH have been introduced over the years but comparative studies are lacking. AH using laser technology is probably the best technique. Assisted hatching increases the pregnancy and implantation rates significantly in patients with a poor prognosis undergoing IVF or ICSI, particularly in older women. More randomized trials are required to confirm any positive effects on the take-home-baby rate and to compare the different techniques

Pub. type: English Abstract

Journal Article

Review

ISSN: 0368-2315 (Print)

18. Kanyo K and Konc J. A follow-up study of children born after diode laser assisted hatching. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110(2): 176-80.

Abstract: This follow-up study of children born after laser assisted hatching (LAH) with a non-contact laser aims to compile data on karyotypes, deliveries, congenital malformations and growth parameters to evaluate the safety of this new technique. The study design consisted of karyotyping and completion of a standardized questionnaire. Data were analyzed for the first 134 children born after LAH. Indication for LAH were the age (over 35 years) (group I), previously minimum three unsuccessful IVF-ET treatment cycles (group II) and age >35 years with at least three unsuccessful IVF cycles (group III). In our study group of 134 babies we found no increase in the major congenital malformation rate (2.2%) which is comparable with the major congenital malformation rate (3%) among all deliveries at our hospital. No increase in chromosomal aberrations could be observed. Neither could we observe a difference in minor congenital malformations between the LAH treated group and all deliveries at our hospital (10.4% versus 11.1%).

Cochrane: zie nr. 4

AETNA

Infertility. 7/2006

http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0327.html

Assisted Hatching is considered medically necessary for any of the following indications:

- Multiple (2 or more) failed IVF attempts; or
- Age greater than 38 years; or
- Thickened zona pellucida.

CIGNA

Infertility Services. 6/2006

http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0089_coveragepositioncriteria_infertility_diagnostic_and_treatment_services.pdf

Page 10 of 25

Coverage Position Number: 0089

Assisted Embryo Hatching: Assisted zona hatching is the artificial thinning or breachment of the zona pellucida such that an embryo that develops to the blastocyst stage can expand through the confines of the pellucida; this allows the otherwise normal embryo to make contact with the endometrial lining and implant (Penzias & DeCherney, 1994). It has been suggested by some studies that thick and hardened zona may prevent or reduce the efficiency of hatching of otherwise normal developing embryos. Thick or hardened zona may result from gonadotropin stimulation, the laboratory environment, culture techniques, age > 38, or with elevated day -3 FSH levels (Richlin, et al, 2003). The use of assisted hatching has been proposed as a method to facilitate implantation and pregnancy rates. It may be performed in conjunction with IVF, ZIFT, and ICSI to enhance the probability of achieving pregnancy. The procedure is typically performed on day three and involves creating a gap in the zona by: drilling with an acidified medium partial zona dissection with a glass microneedle, laser photoablation, or use of a piezomicromanipulator. Evidence in the published, peer-reviewed, scientific literature has yielded few randomized clinical studies, inconsistent success rates, and no specific patient selection criteria. Although assisted hatching is accepted by most authors, it is used selectively for cases of poor prognosis (repeated IVF failure, embryos of poor quality, thick zona, etc.). The Practice Committee of the ASRM (2006) reported, " Assisted hatching may be clinically useful and individual ART programs should evaluate their own patient populations in order to determine which subgroups may benefit from the procedure. The routine use of assisted hatching in the treatment of all IVF patients appears at this point to be unwarranted. Assisted hatching may be clinically useful in patients with a poor prognosis, including those with >= 2 failed IVF cycles and

poor embryo quality and older women (≥ 38 years of age). ” According to text, (Richlin, et al., 2003) the indications for assisted hatching include: age greater than 38, elevated day 3 FSH, a prior failed IVF cycle with suspected implantation failure, increased zona thickness on microscopy, and excess oocyte fragmentation.

Regence Group

Assisted Reproductive Technologies. 1/2007

<http://www.regence.com/trgmedpol/medicine/med52.html>

Schoolcraft and colleagues reported that in patients over the age of 40 or who have failed prior attempts at implantation or when embryos had a thick zona pellucida, assisted hatching was associated with a clinical pregnancy rate per transferred embryo of 33% compared to 6.5% in a control group. There is no evidence that assisted hatching should be routinely performed as part of IVF procedures. Edi-Osagie and colleagues conducted a systematic review of randomized controlled trials involving assisted hatching and concluded that although assisted hatching probably enhances clinical pregnancy, it had no effect on the live birth rate.

NICE

[Fertility](#). Assessment and treatment for people with fertility problems. 2004

Pag. 112: Assisted hatching is not recommended because it has not been shown to improve pregnancy rates.

(Ref.: o.a. Letterie GS. Assisted hatching: rationale, technique, and clinical outcomes. Assist Reprod Rev 1998;8:116-25. (niet in Pubmed))