



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Geschillencommissie van
Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)
T.a.v. mevrouw mr. P. J. J.
Postbus 291
3700 AG ZEIST

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

2017013836

Datum 28 maart 2017
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2016137893

Onze referentie
2017013836

Uw referentie
G47 201601549

Uw brief van
16 december 2016

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 16 december 2016 aan Zorginstituut Nederland advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet. Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van een plasmaferesebehandeling, ondergaan te Gent.

Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd, maar een verslag van de hoorzitting ontbreekt nog. Zorginstituut Nederland brengt daarom een voorlopig advies uit, dat nog aangepast kan worden als uit het verslag van de hoorzitting nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen.

In artikel B.4. van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op medisch specialistische zorg omschreven. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald.

Vooraf merkt Zorginstituut Nederland nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of verzoeker aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Het advies van Zorginstituut Nederland kan dus geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

Medische beoordeling

Na kennisneming van het geschil heeft Zorginstituut Nederland dit dossier voor een medische beoordeling voorgelegd aan zijn medisch adviseur. Deze heeft de stukken bestudeerd en deelt het volgende mee.

Verzoeker is een 68-jarige man die in 2006 op de polikliniek neurologie in Terneuzen werd gezien vanwege pijn in de benen. Verzoeker had destijds, zo blijkt uit de voorgeschiedenis, hernia nuclei pulposi (onbekend op welk niveau) waarvoor hij meerdere rugoperaties heeft ondergaan met uiteindelijk een spondylodese. Naast pijn/krampen in de benen sinds een half jaar waren andere

klachten een stijf gevoel in de rug en benen, een gevoel van knobbels en bobbel in de beenspieren en een gevoel van pantoffels aan de voeten en tintelingen in de grote teen. Verzoeker was destijds behandeld met Inhibin, waarna de klachten waren afgenomen.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
28 maart 2017

Onze referentie
2017013836

Bij neurologisch onderzoek was beiderzijds de KPR afwezig, de APR laag en de VZR normaal. Verder werd af en toe een fasciculatie aan de binnenzijde van de knie rechts en kuit links gezien. EMG toonde denervatie in meerdere spieren, ook in de arm passend bij motorneuron disease. Er waren geen aanwijzingen voor polyneuropathie. Bij MRI was sprake van status na laminectomie en posterolaterale fusie van L4-L5-S1 en een vernauwing thv L3-L4.

De behandelend neuroloog dacht aan een spierziekte en verwees verzoeker voor een second opinion door naar een neuroloog in het Universitair Ziekenhuis Gent. Er is geen correspondentie over de bevindingen van destijds.

Volgens een brief d.d. 28 juni 2016 van de neuroloog in het Universitair Ziekenhuis Gent, werd een demyeliniserende polyneuropathie én neuromyotonie gediagnosticeerd. Verzoeker werd behandeld met intraveneuze immuunglobulinen (IVIG) zonder effect. Daarna werd hij behandeld met orale corticosteroiden, welke ook geen effect hadden. De duur van behandeling staat niet vermeld, maar zou voldoende lang zijn geweest. In 2007 werd vervolgens gestart met chronische therapeutische plasmaferese, waarna spectaculaire verbetering optrad. Aanvankelijk was de frequentie 1 keer per week, later (onduidelijk vanaf wanneer) 1 keer per 2-3 weken.

In 2016 had verzoeker in de eerste week na plasmaferese afname van spierkrampen en spierzwakte in de benen en in de tweede week weer toename. Volgens de behandelend neuroloog zou staken van plasmaferese ertoe leiden dat hij rolstoelgebonden zou worden. De huidige diagnose is neuromusculaire hyperexcitabiliteit met krampen, fasciculaties en inspanningsintolerantie. Auto-antistoffen tegen Voltage-gated Kalium Kanalen (VGKC) zijn nooit bepaald. Dit was 10 jaar geleden niet mogelijk en zou niet zinvol zijn na behandeling met IVIG en plasmaferese. De brief bevat verder geen informatie over EMG uitslagen.

Verder bevat het dossier een brief d.d. 9 juni 2015 van de afdeling nefrologie van het Universitair Ziekenhuis Gent. In deze brief staat in de voorgeschiedenis de diagnose auto-immuun gemedieerde perifere neuromusculaire hyperexcitabiliteit vermeld en in de bespreking het auto-immuun kramp fasciculatie syndroom.

De plasmaferese behandelingen werden door verweerder vergoed van 2007 tot april 2016. In april 2016 heeft verweerder aan verzoeker medegedeeld dat de behandeling vanaf 1 januari 2017 niet meer vergoed zal worden, omdat deze niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De behandeling werd vele jaren vergoed, waarschijnlijk omdat verweerder niet kon zien om welke behandeling het ging. Door verweerder is in 2010 ook nog de plasmaferese behandeling in Thailand vergoed. Vanuit coulance werd deze behandeling nog vergoed tot 31 december 2016. Aan verzoeker werd verder geadviseerd om een third opinion via Best Doctors te laten verrichten, hetgeen verzoeker geweigerd heeft.

Achtergrond

Perifere neuromusculaire hyperexcitabiliteit

Perifere neuromusculaire hyperexcitabiliteit (PNH) wordt gekenmerkt door onwillekeurige continue spieroveractiviteit¹. De symptomen kunnen bestaan uit spierkrampen, fasciculaties (snelle onwillekeurige trekkingen van groepen spiervezels die beweging van de overliggende huid veroorzaken), myokomie (undulerende golvende bewegingen zichtbaar op het spieroppervlak) en pseudomyotonie (vertraagde relaxatie na een willekeurige contractie)¹. PNH is een heterogene groep ziektebeelden, waaronder verworven neuromyotonie, ook wel Isaacs syndroom genoemd, Morvan syndroom, kramp fasciculatie syndroom, rippling muscle syndroom en stiff-person syndroom¹. De pathogenese van deze syndromen is divers en omvat zowel verworven als genetische oorzaken¹.

Verworven neuromyotonie/Isaacs syndroom

Neuromyotonie is een zeldzame aandoening met een incidentie van <1/1.000.000 (zie orphanet: orpha:84142). Patienten hebben spierstijfheid en spierkrampen vooral in de extremiteiten^{1,2}. Er zijn gegeneraliseerde spiertrekkingen (twitches) bestaande uit myokomien en fasciculaties¹. Tengevolge van de continue spieractiviteit hebben patienten spierhypertrofie¹. Pseudomyotonie en spierzwakte komen minder vaak voor¹. Er kan sprake zijn van gewichtsverlies en hyperhidrosis^{1,2}. De symptomen ontstaan meestal geleidelijk. Electrofysiologisch onderzoek (EMG) laat met name neuromyotone en myokome ontladingen zien².

De pathogenese lijkt auto-immuun gemedieerd te zijn door antistoffen tegen het VGKC complex^{1,2}. Door blokkade van VGKC wordt de zenuwexcitabiliteit verhoogd waardoor herhaalde perifere zenuwontladingen optreden. Bij 38-50% worden antistoffen gevonden. Verder is neuromyotonie geassocieerd met maligniteiten (o.a. thymoom (20%), kleincellig longcarcinoom en Hodgkin lymfoom)¹. Tumorantigenen triggeren mogelijk een auto-immuun respons met productie van antistoffen die een kruisreactie hebben met VGKC. Verder is neuromyotonie geassocieerd met genetische mutaties en blootstelling aan toxinen^{1,2}. De diagnose neuromyotonie wordt gesteld op basis van auto-antistoffen en het EMG onderzoek.

Kramp fasciculatie syndroom

Het kramp fasciculatie syndroom (CFS) valt ook onder PNH^{1,2}. Het is een zeldzame goedaardige aandoening en heeft een minder ernstig beloop dan neuromyotonie^{2,3}. Patienten presenteren zich met spierkrampen, spiertrekkingen en spierstijfheid². De spiertrekkingen bestaan uit fasciculaties en af en toe myokomien². Het EMG toont met name fasciculaties en minder frequente ontladingen². Auto-immuun gemedieerde mechanismen lijken ook een rol te spelen, aangezien auto-antistoffen tegen VGKC vaker worden aangetoond dan in de normale populatie⁴.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
28 maart 2017

Onze referentie
2017013836

- ¹ Ahmed A, Simmons Z. Isaacs syndrome. A review. Muscle Nerve 2015;52:5-12
- ² Kucukali CI, Kurtuncu M, Akcay HI, et al. Peripheral nerve hyperexcitability syndromes. Rev Neurosci 2015;26:239-51.
- ³ Vos PE, Wokke JH. [Muscle cramps and fasciculations not always ominous: muscle cramp-fasciculation syndrome]. Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:1655-8.
- ⁴ Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, et al. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. Brain 2002;125:1887-95.

Behandeling PNH

Indien geen onderliggende maligniteit wordt gevonden en de symptomen tot een belemmering van dagelijkse activiteiten leiden, is de behandeling in eerste instantie symptomatisch met anti-epileptica en benzodiazepines.

Bij ernstige symptomen of een acuut beloop komen patiënten in aanmerking voor behandeling met immuunsuppressie (prednison en azathioprine), eventueel in combinatie met IVIG en/of plasmaferese^{1,2,5}.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
28 maart 2017

Onze referentie
2017013836

Plasmaferese bij auto-immuun gemedieerde neuromyotonie

Er is geen Nederlandse of internationale richtlijn voor de behandeling van auto-immuun gemedieerde neuromyotonie, waarschijnlijk omdat het om een zeldzame aandoening gaat. De American Society for Apheresis (ASFA) heeft evidence-based richtlijnen opgesteld voor de toepassing van therapeutische aferese⁶. Voor de richtlijn werden verschillende aandoeningen en indicaties voor plasmaferese beoordeeld en gecategoriseerd.

Bij auto-immuun gemedieerde ziektebeelden door VGKC antistoffen krijgt plasmaferese als tweedelijns behandeling een graad 2C aanbeveling. Er werd een beoordeling verricht voor de gehele groep (limbische encefalitis, neuromyotonie en Morvan's syndroom). Vanwege de zeldzaamheid van deze aandoeningen zijn er slechts case series en case reports beschikbaar.

Er is een duidelijke rationale voor de toepassing van plasmaferese bij deze groep met een auto-immuun gemedieerde pathogenese door VGKC antistoffen. In meerdere case reports wordt beschreven dat er na plasmaferese een afname van VGKC antistoffen optreedt, die is geassocieerd met klinische verbetering. Het is aangetoond dat de antistoftiter correleert met de ernst van de symptomen. Meestal worden 5 tot 7 procedures in 7-14 dagen verricht. In een aantal case reports wordt plasmaferese als een chronische therapie toegepast om de antistoftiter laag te houden en de symptomen onder controle te houden. Dit kan bestaan uit een beperkt aantal procedures (10 in 5 weken) of langdurige behandeling met 1 plasmaferese per 3 weken tot 3 maanden. Vaak worden seriële metingen van de VGKC titers verricht om de ziekteactiviteit en respons te monitoren.

Naar aanleiding van het onderhavige geschil heeft Zorginstituut Nederland overleg gehad met een bestuurslid van de Hemaferese Vereniging Nederland en Vlaanderen. De aanbevelingen in de ASFA richtlijn worden in Nederland gevolgd. Bij de beoordeling of plasmaferese effectief is, worden de drie criteria van McLeod beoordeeld:

- Plausible Pathogenesis: er is een duidelijke rationale voor therapeutische plasmaferese die afgeleid kan worden van de pathogenese van de ziekte.
- Better Blood: de afwijking die plasmaferese plausibel maakt, wordt gecorrigeerd met plasmaferese.

⁵ Merchut MP. Management of voltage-gated potassium channel antibody disorders. *Neurol Clin* 2010;28:941-59.

⁶ Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 2016;31:149-62.

- Perkier Patients: er is sterk bewijs dat klinisch relevante effecten optreden⁷.

Zorginstituut Nederland
Zorg

De aanbevelingen in de ASFA richtlijn voor neuromyotonie berusten op case series/reports. Omdat het een zeldzame aandoening betreft, zullen volgens de werkgroep geen klinische studies met neuromyotonie patiënten uitgevoerd worden of haalbaar zijn. In Nederland zou de neuroloog de indicatie moeten stellen. De respons zou geëvalueerd worden aan de hand van de verbetering van klinische symptomen en objectieve criteria als antistoftiters en EMG afwijkingen.

Datum
28 maart 2017

Onze referentie
2017013836

Daarnaast heeft overleg plaatsgevonden met een lid van de werkgroep Neuromusculaire ziekten van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Slechts in uitzonderlijke gevallen is neuromyotonie of Isaac's syndroom een indicatie voor plasmaferese. Het gaat dan om patiënten die hardnekkige klachten hebben en geen reactie hebben op symptomatische medicatie en andere immuunsuppressieve therapie met prednison/azathioprine en IVIG. Het kramp fasciculatiesyndroom is een minder ernstige ziekte die niet met plasmaferese wordt behandeld.

Verder worden bij verdenking van neuromyotonie VGKC antistoffen bepaald. Deze bepaling was in 2007 al mogelijk en kan voorafgaand aan een plasmaferese verricht worden.

Conclusie

Naar het oordeel van de medisch adviseur kan op basis van de aangeleverde stukken niet worden vastgesteld of er sprake is van een juiste indicatie. Daarbij merkt de medisch adviseur op dat de informatie in het dossier een aantal tegenstrijdigheden bevat.

Zo werden volgens de brief van de neuroloog in het Universitair Ziekenhuis Gent d.d. 28 juni 2016 twee neurologische diagnoses gesteld, namelijk demyeliniserende polyneuropathie en neuromyotonie. Daarnaast wordt in de brieven van het Universitair Ziekenhuis Gent over zowel de diagnose neuromyotonie als het kramp fasciculatiesyndroom gesproken. Het kramp fasciculatiesyndroom is echter geen indicatie voor plasmaferese. De medisch adviseur merkt verder op dat er informatie ontbreekt over het EMG of de follow-up hiervan. Neuromyotonie kon eerder niet gediagnosticeerd worden op de polikliniek bij Terneuzen op basis van de EMG bevindingen. Tot slot wordt er gesproken over auto-immuun gemedieerde PNH. Er zijn echter nooit antistoffen tegen VGKC bepaald, terwijl dit wel mogelijk is en onderdeel is van de diagnostiek.

De medisch adviseur is daarom van oordeel dat verzoeker een second opinion dient te laten verrichten bij voorkeur op de polikliniek Neurologie in het ErasmusMC, omdat deze polikliniek voldoende expertise in huis heeft op het gebied van neuromusculaire aandoeningen. Tevens kunnen hier de antistoffen worden bepaald. Door het laten verrichten van een second opinion kan vervolgens

⁷ Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. J Clin Apher 2013;28:145-284.

beoordeeld worden of verzoeker een indicatie heeft voor chronische therapeutische plasmaferese.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Het advies

Zorginstituut Nederland heeft kennisgenomen van de stukken en beoordeeld of verweerder terecht het gevraagde heeft afgewezen. Gelet op het bovenstaande adviseert Zorginstituut Nederland een second opinion te laten verrichten teneinde vast te stellen of verzoeker een indicatie heeft voor plasmaferese.

Datum
28 maart 2017
Onze referentie
2017013836

Hoogachtend,