



Advies Zorginstituut Nederland in een geschil over de uitvoering van de zorgverzekering

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft op 27 oktober 2020 aan Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid, van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoekster en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van amitriptyline crème 10%.

Bij de adviesaanvraag heeft de SKGZ een kopie van het dossier gestuurd. Het Zorginstituut brengt een voorlopig advies uit, dat nog aangepast kan worden als uit het verslag van de hoorzitting en/of aanvullende stukken nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen.

In artikel 35 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op farmaceutische zorg omschreven. Dit komt overeen met de Zvw.

Vooraf merkt het Zorginstituut nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of verzoekster aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Dit betekent dat het Zorginstituut twee vragen beantwoordt. Namelijk, of de zorg in geschil onderdeel is van het basispakket en vervolgens of verzoekster op deze zorg is aangewezen. Dit laatste is een medische beoordeling. Het Zorginstituut baseert het advies op de beschikbare informatie in het toegezonden dossier.

Het advies van het Zorginstituut kan geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

Situatie van verzoekster

Verzoekster vraagt vergoeding aan voor amitriptyline crème 10% (een apotheekbereiding) en geeft aan dat zij lijdt aan de chronische zeer pijnlijke aandoening van handen en voeten genaamd erythromelalgie. Verzoekster gebruikt nu 4x 25 mg amitriptyline oraal per dag. Dit helpt haar enigszins maar voor een adequate behandeling heeft zij een hogere dosering nodig. De hogere dosering van de orale toediening van amitriptyline wordt niet door verzoekster verdragen vanwege systemische bijwerkingen waaronder hartritmestoornissen. Verzoekster schrijft dat zij grotendeels aan huis gekluisterd is met het lichamelijk leed en de psychologische gevolgen van dien. Verzoekster geeft aan dat een combinatie van een suboptimale dosering van amitriptyline in tabletvorm aangevuld met lokale amitriptyline crème leidt tot een duidelijke afname van haar pijnklachten.

De behandelend vasculair internist van verzoekster schrijft dat amitriptyline tot nu toe eigenlijk het enige middel is dat werkt in de behandeling van de pijnklachten, maar de benodigde hogere dosering (>100 mg / dag oraal) wordt niet verdragen door systemische bijwerkingen waaronder hartritmestoornissen (zeer frequente extrasystólen met duizeligheid en neiging tot collaberen met ATC verlening op het ECG), orthostatische hypotensie en cognitieve problemen. Daarom is verzoekster mede op zijn advies topische amitriptyline crème gaan gebruiken en dit lijkt een goede aanvulling te zijn.

Verweerder heeft de aanvraag tot vergoeding van amitriptyline crème 10% afgewezen. Verweerder voert hierbij aan dat geen sprake is van rationele farmacotherapie.



Juridisch kader

Het geschil betreft amitriptyline crème 10%. Dit is geen geregistreerd geneesmiddel, maar een apotheekbereiding. Op grond van het Besluit zorgverzekering (Bzv) komen apotheekbereidingen voor vergoeding in aanmerking indien er sprake is van rationele farmacotherapie en er geen geregistreerd (nagenoeg) gelijkwaardig geneesmiddel beschikbaar is.¹

Rationele farmacotherapie is een behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid en effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en die tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering.

Beoordeling

De informatie in het dossier is medisch en juridisch beoordeeld.

Erytromelalgie is een zeldzame aandoening die wordt gekenmerkt door erythematuze, warme, pijnlijke ledematen, die vaak worden getriggerd door koude omstandigheden. Het exacte werkingsmechanisme van erytromelalgie wordt niet volledig begrepen. Recent onderzoek heeft natrium-channelopathie aangetoond als genetische oorzaak voor deze pijn-aandoening, geclassificeerd als primaire erfelijke erytromelalgie. Andere subtypen zijn idiopathische erytromelalgie en secundaire erytromelalgie. Het beheersen van pijn bij erytromelalgie is een uitdaging omdat geen therapie als effectief is gebleken. Er zijn verschillende reacties op farmacotherapie en significante variabiliteit binnen de klinische populatie, resulterend in een stapsgewijze *trial-and-error* benadering. Daarom wordt erytromelalgie vaak geassocieerd met een slechtere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven hogere morbiditeit. Er is momenteel geen consensus of richtlijn over het behandelen van pijn in erytromelalgie².

Voor de volledigheid heeft het Zorginstituut ook verschillende Nederlandse richtlijnen bij (neuropathische) pijn nagekeken.^{3,4,5,6} Hierin wordt de behandeling met amitriptyline 10% crème niet genoemd.

Vervolgens heeft het Zorginstituut een aanvullende literatuursearch in PubMed uitgevoerd.⁷ Er werden geen relevante studies gevonden over de behandeling met lokaal amitriptyline 10% crème bij patiënten met erytromelalgie. Wel werd een studie gevonden naar de werkzaamheid van een amitriptyline(2%)-ketamine (0,5%)-gelpreparaat, maar dit betreft ander product.⁸ Ook de literatuur die verzoekster heeft aangedragen verwijst naar de studie van het amitriptyline(2%)-

¹ artikel 2.8 lid 1 onder b sub 1 jo. lid 2 sub d Besluit zorgverzekering

² Tham SW, Giles M. Current pain management strategies for patients with erythromelalgia: a critical review. *Journal of Pain Research* 2018;11 1689–1698

³ Richtlijn Polyneuropathie - Nederlandse Vereniging voor Neurologie en Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie 2005

⁴ Verenso. Multidisciplinaire Richtlijn Pijn, Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Deel 1. Utrecht: Verenso 2011

⁵ NHG richtlijn pijn

⁶ Biegstraaten M, Leersum LR, van Schaik IN. Medicamenteuze behandeling van perifere neuropathische pijn. *Geneesmiddel Bulletin*

⁷ Met de zoektermen: erythromelalgia AND amitriptyline:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=erythromelalgia+amitriptyline&size=100>

⁸ Poterucha TJ, Weiss WT, Warndahl RA, et al. Topical amitriptyline combined with ketamine for the treatment of erythromelalgia: a retrospective study of 36 patients at Mayo Clinic. *J Drugs Dermatol*. 2013;12:308-10



ketamine (0,5%)-gelpreparaat.⁹ Informatie over de werkzaamheid van amitriptyline 10%-crème is niet beschreven.

Tot slot heeft het Zorginstituut ook in PubMed gezocht naar studies waarin het gebruik van topicale amitriptyline werd beschreven (los van de indicatie erytromelalgie).¹⁰ Er werd één studie geïdentificeerd waarin o.a. dermale amitriptyline werd onderzocht in patiënten met neuropatische pijn. Er werd geconcludeerd: *'This pilot study demonstrated a lack of effect for all treatments in the 2 day double blind placebo controlled trial, followed by analgesia in an open label trial in a subgroup of subjects who chose to use the combination cream for 7 days.'*

Conclusie

Op basis van het literatuuronderzoek kan geconcludeerd worden dat de werkzaamheid en effectiviteit van amitriptyline 10% crème bij erytromelalgie niet is aangetoond op basis van wetenschappelijk onderzoek. Er is geen sprake van rationele farmacotherapie. Verzoekster kan daarom geen aanspraak maken op vergoeding van amitriptyline 10% crème ten laste van de basisverzekering.

Overige opmerking

Verweerder gaat uit van een prevalentie van erytromelalgie van 53 op de 100.000 inwoners. Dit is verder niet onderbouwd. Het Zorginstituut merkt op dat de prevalentie van erytromelalgie is getoetst in verschillende onderzoeken. In een Noors onderzoek werd een prevalentie van 2 op de 100.000 geschat.¹¹ Een studie in de VS rapporteert een prevalentie van 1,3 per 100.000 inwoners.¹² Een meer recent onderzoek in Nieuw-Zeeland rapporteert een hogere prevalentie, namelijk 15 per 100.000 inwoners.¹³ De exacte prevalentie van erytromelalgie in Nederland is niet bekend.

Het advies

Het Zorginstituut adviseert op basis van de beschikbare informatie in het dossier het volgende:

De apotheekbereiding amitriptyline 10% crème bij erytromelalgie komt niet voor vergoeding in aanmerking ten laste van de basisverzekering.

⁹ Klein-Weigel PF, Volz TS, Richter JG. Erythromelalgia Review. *Vasa* (2018), 47 (2), 91-97

¹⁰ Met de zoektermen: topical AND amitriptyline AND [clinical trial]

¹¹ Kalgaard OM, Seem E, Kvernebo K. Erythromelalgia: a clinical study of 87 cases. *J Intern Med.* 1997;242:191-7

¹² Reed KB, Davis MD. Incidence of erythromelalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:13-5

¹³ Friberg D, Chen T, Tarr G, van Rij A. Erythromelalgia? A clinical study of people who experience red, hot, painful feet in the community. *Int J Vasc Med.* 2013;2013:861-964