



Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)

Zorginstituut Nederland

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

2023033606

Datum 30 januari 2024
Betreft Definitief advies als bedoeld in artikel 114 van de
Zorgverzekeringswet
Geschil over vergoeding van medisch specialistische zorg als bedoeld
in artikel 18.17 van de zorgverzekering Eigen Keuze (Restitutie)

Zaaknummer
2023033606

Onze referentie
2023033606

Uw referentie
202201695

Uw brief van
7 augustus 2023

Geachte

Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) heeft het verslag van de hoorzitting en de aanvullende stukken ontvangen.

Uit het verslag komen geen feiten of omstandigheden naar voren die het Zorginstituut aanleiding geven het voorlopig advies te herzien. U kunt het voorlopig advies als definitief beschouwen.

Uit het voorlopig advies van het Zorginstituut volgt dat verzoekster geen indicatie heeft voor suppletie met vitamine B12. U vraagt het Zorginstituut of de (bloed)waardes die gelden voor volwassenen van invloed zijn op het al dan niet aangewezen zijn op vitamine B12 injecties. Ook vraagt u het Zorginstituut of de consulten bij het B12 Institute in aanmerking komen voor vergoeding ten laste van de zorgverzekering.

Voor kinderen/jongvolwassenen gelden lagere bovengrenzen van (bloed)waardes voor Hcy dan voor volwassenen, en bij jonge vrouwen ook nog lager dan bij jonge mannen. Voor volwassenen is de bovengrens 15.

Gezien de zeer leeftijdsspecifieke en seksspecifieke bovengrens van Hcy bij kinderen/ jongvolwassenen heeft de medisch adviseur van het Zorginstituut op 25 januari 2024 hierover een telefonisch overleg gehad met een klinisch chemicus van het metabole laboratorium van het Radboudumc te Nijmegen. Deze gaf aan dat Hcy bij kinderen zelden wordt bepaald in het kader van vitamine B12 deficiëntie, hooguit in het kader van verdenking op een stofwisselingsziekte. Ook is Hcy geen specifieke bepaling voor een vitamine B12 deficiëntie. Daarbij is er, in tegenstelling tot wat eerder werd gedacht, volgens de klinisch chemicus geen verband tussen een verhoogd Hcy en het optreden van hart- en vaatziekten.

Bij jonge vrouwen (15-18 jaar) is de bovengrens van HCy 12,2. Dit is altijd een gemiddelde waarde voor 95% van de patiënten. Vijf procent van de jonge vrouwen kan dan ook een iets hogere of lagere waarde hebben. Dit heeft dan nog geen klinische consequenties bij normale waarden van vitamine B12 of MMA. Pas bij hele hoge HCy waarden (>50-100) is er volgens de klinisch chemicus sprake van ziekte. Tweemaal (van in totaal vier metingen) werden bij verzoekster licht verhoogde HCy waarden geconstateerd (13,6 en 14).

Het Zorginstituut concludeert op basis van bovenstaande dat er geen sprake is van vitamine B12 deficiëntie die suppletie noodzakelijk maakt.

In zijn algemeenheid geldt dat het eerste consult voor onverzekerde zorg wel verzekerd is, mits voorafgaand aan het consult niet vast stond dat sprake was van onverzekerde zorg. Aangezien voorafgaand aan het consult bij het B12 Institute de diagnose nog niet vaststond, komt het eerste consult bij het B12 Institute voor vergoeding in aanmerking ten laste van de basisverzekering. De volgende consulten zijn geen verzekerde zorg.

Hoogachtend,

Zorginstituut Nederland

Datum

30 januari 2024

Onze referentie

2024003929



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

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft op 7 augustus 2023 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 de kosten van een behandeling met vitamine B12 (cobalamine) injecties bij het B12 Institute.

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 18.17 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op medisch-specialistische zorg omschreven. Dit komt overeen met de Zvw.

Vooraf merkt het Zorginstituut nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of verzekerde 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 verzekerde op deze zorg is aangewezen. Dit laatste is een medische beoordeling. Er is een BIG-geregistreerde medisch adviseur betrokken bij de beoordeling van het geschil. 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 verzekerde

Verzekerde, een vrouw van 18 jaar, is in 2020 door de huisarts verwezen naar het B12-Institute in Rotterdam en sindsdien gebruikt zij vitamine B12 injecties.

Verweerder vergoedt de vitamine B12 injecties sinds 2022 niet meer. Reden hiervoor is dat er geen aantoonbaar vitamine B12 tekort is (ook niet laag-normaal), waardoor de behandeling niet voldoet aan de stand van de wetenschap en de praktijk. De (vage) klachten zijn niet per se te wijten aan of typisch voor een vitamine B12 tekort. Mocht een vitamine B12 tekort wel zijn aangetoond, dan kan meestal worden volstaan met het gebruik van tabletten en is een verzekerde meestal niet op een behandeling met B12 injecties aangewezen. Vitamine B12 injecties zijn alleen (en meestal tijdelijk) aangewezen als een snelle normalisering van het B12 gehalte wenselijk is vanwege de ernst van de klachten zoals blijkt uit het NHG standpunt en een advies van het Zorginstituut. In de brief van 15 december 2022 geeft verweerder aan een brief van de indicierend arts nodig te hebben met informatie over diagnose en behandeling om te kunnen beoordelen of verzekerde is aangewezen op vitamine B12 injecties.

Uit een brief van 14 maart 2023 van de behandelend arts van het B12 Institute blijkt het volgende. Verzekerde is in maart 2020 bij de arts geweest, nadat zij door de huisarts was verwezen wegens onverklaarbare pijn aan de spieren bij de stuit, waardoor verzekerde al een half jaar niet meer kon sporten. In het verleden zou het stuitje gebroken zijn geweest. Tijdens de behandeling bij de fysiotherapeut werd de pijn erger waardoor zij hiermee is gestopt. Verzekerde heeft last van bleekheid, pijn in haar benen, en kan niet lang staan. Menstruatie blijft vaak langere tijd weg of is onregelmatig. Ook heeft verzekerde al lang last



van kortademigheid waarvoor zij in het verleden pufjes gebruikte. Daarnaast is ze altijd verkouden, heeft zij last van duizeligheid en regelmatig hoofdpijn. Verder is sprake van rugklachten, spierpijn, krachtsverlies, trillingen in de linkerhand tussen duim en wijsvinger en had zij in het verleden kuitkrampen. Verzekerde heeft geen paresthesieën maar wel concentratieverlies en vergeetachtigheid. De laatste jaren heeft zij meer last van vermoeidheid. Er zou een familiale belasting zijn voor vitamine B12 deficiëntie. Er wordt uitgebreid en herhaald bloedonderzoek gedaan in september en november 2019, maart en oktober 2020 en april 2022. Er worden bepalingen gedaan van onder meer vitamine B12, holotranscobalamine (holo TC), methylmalonzuur (MMA), homocysteïne (HCy), foliumzuur en vitamine B6. In onderstaande tabel zijn de in de vervolgbrief van de behandelend arts vermelde uitslagen weergegeven.

	Referentie waarde	Sept 2019	Nov 2019	Maart 2020	Okt 2020	April 2022
vitamine B12	<250	514		437	318	
holo TC	>60		140			
MMA	<350 nmol/l	90		<=80		
HCy	<13-15 ¹	11	9,8	14	13,6	
Hb	7,5-10			9,1		8,4
foliumzuur	>5.9	11	13,6	15		9
vit B6	34-156	123	109	120		

Uit de laboratoriumtesten wordt volgens de behandelend arts een normale waarde vitamine B12 onder suppletie vastgesteld, maar daarnaast een verhoogde homocysteïne aangetoond. De behandelend arts constateert een normale foliumzuur en B6 waarde en een normale nierfunctie. Dit betekent volgens de behandelend arts dat met de verhoogde homocysteïnewaarde een functionele vitamine B12 deficiëntie is vastgesteld. Hierbij verwijst de behandelend arts naar de publicatie van Monson et al. uit 2003. Gezien het neurologisch klachtenbeeld indiceert de behandelend arts een behandeling met injecties. In eerste instantie ziet verzekerde van een behandeling met injecties af, waarna de klachten zich verergeren. Volgens de behandelend arts zou orale suppletie onvoldoende helpen en problematisch zijn bij neurologische klachten, ook volgens de NHG. Na het stoppen van de (orale) suppletie wordt een afname van vitamine B12 waarde gezien en een toename van homocysteïne. Volgens de behandelend arts was de vitamine B12 waarde vals normaal door suppletie. De behandelend arts concludeert dat de diverse klachten het gevolg zijn van een chronische vitamine B12 deficiëntie bij een familiale belasting voor vitamine B12 deficiëntie. De decursus van 22 april 2022 vermeldt een vermindering van de klachten bij injecties met vitamine B12. Verzekerde wordt geadviseerd om door te gaan met inname van vitamine D en Vitakruid complex met foliumzuur en zonder vitamine B6 op de prikdagen (2x per week).

Volgens verweerder blijkt uit de aanvullende informatie niet dat bij verzekerde sprake is van een aangetoond vitamine B12 tekort. Verweerder blijft daarom bij het eerdere standpunt.

¹<https://healthlibrary.brighamandwomens.org/conditions/diabetes/tools/calculators/167,homocysteine#:~:text=The%20normal%20range%20of%20homocysteine%20levels%20are%20less,have%20a%20higher%20risk%20for%20coronary%20artery%20disease.>



Juridisch kader

Op grond van artikel 2.4, lid 1, van het Besluit zorgverzekering (Bzv) omvat geneeskundige zorg, zorg zoals onder meer huisartsen en medisch-specialisten die plegen te bieden. Verder geldt dat de zorg moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.² Dit criterium bepaalt of een specifieke behandeling behoort tot het verzekerde pakket. Het gaat hierbij om de effectiviteit van de zorg. De vraag hierbij is of het behandelbeleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen (bijwerkingen, veiligheid) ervan, leidt tot een relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de bestaande zorg. Het gaat hierbij niet om de vraag of de zorg bij een individuele patiënt effectief is, maar of de zorg bij een bepaald indicatiegebied effectief is.

Nadat is vastgesteld dat een behandeling als een verzekerde prestatie is aan te merken, dient te worden vastgesteld of een individuele verzekerde naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen op de prestatie.³ Dit betekent dat er een koppeling moet zijn tussen de zorgbehoefte (de medische indicatie) en de zorg die geleverd wordt. Het gaat derhalve om de vraag of in het individuele geval de verlangde zorg het aangewezen middel is om in het gezondheidstekort van de verzekerde te voorzien.

Beoordeling

De informatie in het dossier is medisch en juridisch beoordeeld.

Vitamine B12 suppletie kan verzekerde zorg zijn bij een vastgestelde vitamine B12 deficiëntie. De vraag die in dit geschil moet worden beantwoord is of verzekerde op vitamine B12 suppletie, en in het bijzonder op suppletie via vitamine B12 injecties, is aangewezen.

Nederlandse richtlijnen

Er is geen Nederlandse specialistenrichtlijn over dit onderwerp. Er is wel het Standpunt Diagnostiek van vitamine B12 deficiëntie van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de NHG-Standaard Anemie, beide uit 2014.⁴ Daarnaast wordt in het rapport Screeningsfase- Systematische analyse endocriene ziekten, voedings- en stofwisselingsstoornissen van het Zorginstituut uit 2018 de beste diagnostiek en behandeling van vitamine B12 tekort besproken.⁵ Hierbij wordt ook verwezen naar het NHG-standpunt.

Diagnostiek van vitamine B12 tekort

Volgens dit standpunt zijn indicaties voor een vitamine B12 bepaling of, indien aanwezig, een holotranscobalamine (holo-TC) bepaling: niet-microcytaire anemie of neurologische symptomen zoals paresthesiën en ataxie. Bij andere klachten als duizeligheid, vermoeidheid, problemen met concentratie of cognitie is de relatie met vitamine B12 tekort onduidelijk.

Een vitamine B12 spiegel tussen 148 en 250 pmol/l (laag-normaal) sluit volgens het standpunt een vitaminetekort niet uit, evenmin als een laag-normale holo-TC (35-60 pmol/l). Bij twijfel kan een bepaling van methylmalonzuur (MMA) of homocysteïne (HCy) een mogelijk tekort minder waarschijnlijk maken.

² Artikel 2.1 lid 2 Bzv.

³ Artikel 2.1 lid 3 Bzv.

⁴ Te raadplegen via: https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-05/nhg-standpunt_vitamine_b12-2.pdf, zie ook: Wiersma-T, Woutersen-Koch-H. NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie. Huisarts&Wetenschap 2014;57(9):472-5 en <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/anemie>, met laatste aanpassing in januari 2021

⁵ www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2018/09/27/zinnige-zorg-screeningsrapport-endocriene-ziekten-voedingsstoornissen-en-stofwisselingsstoornissen



Bij een daadwerkelijk tekort van vitamine B12 is de MMA-spiegel ≥ 1000 nmol/l. De sensitiviteit van de HCy bepaling is beperkt.

In Bijlage 7 van het rapport van het Zorginstituut wordt aangegeven dat er door partijen (onder andere specialisten) kritiek is geuit op het NHG-standpunt. Er wordt allereerst gewezen op de potentiële ernst van een subklinisch vitamine B12 tekort bij verergering, terwijl dit relatief eenvoudig te behandelen is. Men pleit er dan ook voor om bij patiënten met specifieke symptomen diagnostiek naar MMA te doen, (eventueel) in combinatie met vitamine B12, omdat MMA meer informatie geeft over de functie van vitamine B12. Daarnaast wordt gesteld dat een veelheid van specifieke klachten wel degelijk door een subklinisch vitamine B12 tekort kan worden veroorzaakt. Hierbij wordt een second opinion geadviseerd. In het rapport wordt de diagnostiek van (subklinisch) vitamine B12 tekort dan ook op de kennisagenda geplaatst van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). Daarnaast zou het de bedoeling zijn om een 'position statement' over vitamine B12 te vervaardigen in samenwerking met de NHG. Bij telefonische navraag op 24 augustus 2023 bij de NIV blijkt dat er geen nieuwe documenten zijn opgeleverd sinds 2018.

Behandeling vitamine B12 tekort

In hetzelfde NHG-standpunt is vermeld dat de behandeling bestaat uit 1000 mcg per dag. Dit kan volgens het genoemde NHG-standpunt zowel oraal als intramusculair worden ingenomen, omdat van dergelijk hoge doseringen, ook als er een opnameprobleem zou bestaan, voldoende wordt opgenomen door passieve diffusie.

In het betreffende rapport van het Zorginstituut wordt aangegeven dat partijen het nog niet eens zijn over de beste toedieningswijze van vitamine B12, intramusculair of oraal. De beste behandeling (tabletten of injecties) bij vitamine B12 tekort is ook op de kennisagenda van de NIV geplaatst. Bij dezelfde telefonische navraag op 24 augustus 2023 bij de NIV blijkt dat ook hier geen document van is verschenen.

Recente studies met betrekking tot vitamine B12

Op 24 augustus 2023 is door het Zorginstituut een zoekopdracht uitgevoerd naar klinische studies vanaf 2018 met betrekking tot vitamine B12 deficiëntie: diagnostiek of behandeling.⁶ De meeste studies betroffen vitaminedeficiëntie of –suppletie in het kader van een (chronische) aandoening zoals Parkinson, maagkanker, Alzheimer, diabetes of fibromyalgie. Er werden geen studies gevonden over de beste bloedbepaling van vitamine B12 deficiëntie. Wel werden een narratieve review⁷, een systematische review (abstract)⁸ en een klinische studie⁹ gevonden, waarbij het effect van de orale toedieningsroute van vitamine B12 suppletie werd vergeleken met de intramusculaire route. De conclusie van deze referenties was dat orale toediening niet tot een significant lagere vitamine B12 spiegel leidde dan intramusculaire toediening, onafhankelijk van de reden van vitamine B12 deficiëntie.

⁶ ('vitamin':ti AND 'b12':ti OR cyanocobalamin:ti) AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de) AND [2018-2023]/py

⁷ Andres, E., Abrar Z., Vogel T., Kaltenbach G. New modes of vitamin B12 (cobalamin) administration: Efficacy and safety of oral and nasal therapies. Hematologie 2018;24(4):264-278.

⁸ Cadri, S., A. Abdelaziz, O. Abdelwahab, R. Diab, S. Diab, T. Elboraay, et al. Efficacy of Different Routes of Vitamin B12 Supplementation for the Treatment of Patients With Vitamin B12 deficiency: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Current Developments in Nutrition 2023, vol 7. Conference Abstract.

⁹ Sanz-Cuesta T., Escortell-Mayor E., Cura-Gonzalez I., Martín-Fernández J., Riesgo-Fuertes R., Garrido-Elustondo S., et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). BMJ open 2020 Vol. 10 Issue 8 Pages e033687.



Indicatie bij verzekerde

Verzekerde heeft een aantal klachten zoals stuitpijn, bleekheid, pijn in haar benen, verstoorde menstruatie, kortademigheid, verkoudheid, duizeligheid, hoofdpijn, rugklachten, spierpijn, krachtsverlies, trillingen in de linkerhand, kuitkrampen, concentratieverlies, vergeetachtigheid en vermoeidheid. Deze klachten zijn atypisch voor een vitamine B12 deficiëntie, want dan is specifiek sprake van ataxie of paresthesieën. Bij de bloedbepalingen was het Hb-gehalte (9,1 en 8,4) normaal, dus is er ook geen sprake van anemie als oorzaak. De laagst gemeten vitamine B12 waarde in het bloed was 318, dus boven de ondergrens van 250. De holo-TC, die een preciezere meting is van het vitamine B12, was met 140 ruim boven de ondergrens van 60. De gemeten MMA-waarde was maximaal 90, dus ruim onder de grenswaarde van 350. Hoewel de sensitiviteit van de HCy bepaling beperkt is, kan deze ook gemeten worden. Met waarden tot 14 was deze bij verzoekster hoognormaal (moet <13-15 zijn). De door behandelaar gerefereerde publicatie van Monson¹⁰ over de relatie van een verhoogde HCy en MMA waarde bij een lager vitamine B12 betreft alleen het eerste levensjaar. Daarbij is het nog maar de vraag of dit metabole profiel verklaard wordt door een verlaagd cobalamine gehalte, zo concluderen de onderzoekers.

Gezien de aanwezige specifieke klachten en normale bloedwaarden van vitamine B12, holo-TC en MMA, is er bij verzekerde geen sprake van een vitamine B12 deficiëntie die suppletie hiervan noodzakelijk maakt. Verzekerde voldoet dan ook niet aan de voorwaarden voor een behandeling van een vitamine B12 tekort met vitamine B12 suppletie. De vraag over de wijze van toediening is daarom niet meer aan de orde.

Conclusie

Op basis van de beschikbare informatie in het dossier kan niet geconcludeerd worden dat verzekerde redelijkerwijs is aangewezen op (een indicatie heeft voor) een behandeling met vitamine B12 injecties.

Het advies

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

De kosten voor de vitamine B12 injecties komen niet voor vergoeding in aanmerking ten laste van de basisverzekering.

¹⁰ Monsen AL, Refsum H, Markestad T, Ueland PM. Cobalamin status and its biochemical markers methylmalonic acid and homocysteine in different age groups from 4 days to 19 years. *Clin Chem*. 2003;49(12):2067-2075. doi:10.1373/clinchem.2003.019869