



Zorginstituut Nederland

201800470

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)
T.a.v. de heer
Postbus 291
3700 AG ZEIST

Zorginstituut Nederland
Zorg

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

2019022458

Datum 18 april 2019
Betreft **Definitief** advies als bedoeld in artikel 114 Zvw over een geschil over

Zaaknummer
2018040307

Onze referentie
2019022458

Uw referentie
201800470

Uw brieven van
13 augustus 2018 en
13 maart 2019

Geachte heer

Bijlage
1

U hebt op 13 augustus 2018 aan Zorginstituut Nederland (hierna: het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid, van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van de kosten van HYLO-COMOD® oogdruppels.

Verkorte weergave voorlopig advies

In zijn voorlopig advies van 19 november 2018 kwam het Zorginstituut tot de conclusie dat oogdruppels met hyaluronzuur ter bevochtiging van de ogen, zoals HYLO-COMOD® oogdruppels, een verzekerde prestatie zijn en vallen onder artikel 2.13, eerste lid, onderdeel a, van de Regeling zorgverzekering (Rzv): 'hulpmiddel ter correctie van stoornissen in de visuele functie van het oog en van functies van aan het oog verwante structuren.' Het Zorginstituut is van oordeel dat deze oogdruppels voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk conform artikel 2.1, tweede lid, van het Besluit zorgverzekering (Bzv). Ter onderbouwing van dit standpunt verwees het Zorginstituut naar bijlage 1. Voor de volledigheid voegt het Zorginstituut de bijlage hierbij nogmaals toe.

Ter beantwoording van de vraag of verzoeker een indicatie heeft voor HYLO-COMOD® oogdruppels, heeft het Zorginstituut in zijn voorlopig advies het volgende overwogen.

Bevochtigende oogdruppels met als bestanddeel hyaluronzuur zijn algemeen verkrijgbaar als 'zelfzorgmiddelen'. Redenen om deze te gebruiken zijn zowel niet-medische redenen (bijvoorbeeld bij droge ogen door beeldschermwerk, droge omgevingslucht of bij gebruik van contactlenzen) als medische redenen (zoals bij het syndroom van Sjögren of als gevolg van het niet kunnen sluiten van het oog door een ooglidverlamming).

In geval van een niet-medische reden is er geen aanleiding om oogdruppels ten laste van de basisverzekering te laten komen.

Bij een medische reden kunnen bevochtigende oogdruppels alleen ten laste komen van de hulpmiddelenzorg, conform artikel 2.13 van de Rzv, als sprake is van een stoornis in de visuele functie, c.q. een stoornis in de visuele functie van het oog en van functies van aan het oog verwante structuren. Het gaat hierbij om chronische aandoeningen.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
18 april 2019

Onze referentie
2019022458

Het Zorginstituut heeft in zijn voorlopig advies, op basis van de gegevens in het dossier, geconcludeerd dat is op te maken dat verzoeker een indicatie heeft voor bevochtigende oogdruppels/kunsttranen, namelijk droge ogen als gevolg van een chronische stoornis in de traanproductie (syndroom van Sjögren).

Hoorzitting en aanvullende stukken

Op 23 maart 2019 ontving het Zorginstituut het verslag van de hoorzitting en aanvullende stukken.

Hieruit zijn een aantal vragen naar voren gekomen die het Zorginstituut hierbij zal beantwoorden. Het Zorginstituut zal niet ingaan op de vragen met betrekking tot de taxe omdat het een product is van de Z-index.¹

Vraag over Nota van Toelichting artikel 2.13 Rzv

De eerste vraag betreft waarom het Zorginstituut mening is dat HYLO-COMOD® oogdruppels onder de functiegerichte omschrijving van artikel 2.13 van de Rzv vallen terwijl in de Nota van Toelichting bij dit artikel kunsttranen expliciet worden uitgesloten.

De reden waarom kunsttranen volgens de Nota van toelichting worden uitgesloten, is omdat kunsttranen op grond van de MEDDEV (juli 2001) – het Europese richtsnoer voor medische hulpmiddelen – zouden worden beschouwd als geneesmiddel. Deze middelen zouden daarmee niet vallen onder de hulpmiddelenzorg.²

Voorop moet worden gesteld is dat de vraag of een middel onder de Geneesmiddelenrichtlijn dan wel de Medische Hulpmiddelenrichtlijn valt en op basis daarvan is geregistreerd dan wel een CE-markering heeft een ander wettelijk kader betreft en niet van doorslaggevend belang is voor de vraag of een middel als hulpmiddel kan worden vergoed vanuit de basisverzekering. Bepalend in het kader van de basisverzekering is of het hulpmiddel valt onder de functiegerichte omschrijving, in dit geval de functiegerichte omschrijving van artikel 2.13, van de Rzv.

¹ De taxe (officieel de G-standaard) is een product van de Z-index, een onderdeel van de KNMP. Doel van de taxe is de werkprocessen in de apotheek te faciliteren (aanschrijven van geneesmiddelen inclusief medicatiebewaking, assortimentsbeheer, afhandeling declaratie etc).

1) De taxe volgt de wettelijk aanspraak, het is niet leidend.

2) Het is een product van een private partij.

Als een stakeholder of gebruiker van de taxe een fout ontdekt of een wens heeft voor verbetering/aanpassing, dan moeten zij zich richten tot de Z-index.

² Zie: MEDDEV 2.1/3 rev 2, July 2001 (MEDICAL DEVICES: Guidance document), <http://apps.who.int/medicine/documents/s1766en/s17662en.pdf> 4.2. *The following products are assimilated to medical products and therefore dealt with in accordance with 65/65 as medicinal products: (...) –artificial tears.*

Op basis van het huidige MEDDEV-richtsnoer kan de conclusie – dat kunsttranen worden beschouwd als geneesmiddel – niet meer worden getrokken.³ De Geneesmiddelenrichtlijn is met Richtlijn 2004/27/EG gewijzigd alsmede de Medische Hulpmiddelenrichtlijn met Richtlijn 2007/47/EG. In de definitie van geneesmiddel is nader bepaald welk soort effect een geneesmiddel uitoefent op fysiologische functies bij de mens. Bij het beoordelen of de Geneesmiddelenrichtlijn dan wel de Medische Hulpmiddelenrichtlijn van toepassing is, wordt met name rekening gehouden met het voornaamste werkingsmechanisme van het middel. Het is van belang te bepalen of sprake is van een farmacologische, immunologische of metabole werking en of die werking de belangrijkste werking van het product vormt. In dat geval wordt het product als geneesmiddel aangemerkt. Als deze werking slechts ondersteunend is aan een mechanisme of fysische werking van het product, wordt het product als medisch hulpmiddel beschouwd. Uit de handleiding van de *Working Party on Borderline and Classification* (verschenen in september 2009) in aanvulling op de MEDDEV blijkt dat van geval tot geval moet worden beoordeeld of sprake is van een geneesmiddel dan wel een medisch hulpmiddel.⁴ De in geschil zijnde HYLO-COMOD® oogdruppels zijn niet geregistreerd als geneesmiddel en hebben een CE-markering. Het Zorginstituut gaat niet over de beoordeling van dit onderscheid op basis van de richtlijnen c.q. de Wet op de medische hulpmiddelen.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
18 april 2019

Onze referentie
2019022458

Zoals hiervoor aangegeven, is voor de beoordeling van de vraag of verzoeker in aanmerking komt voor vergoeding van de kosten van de HYLO-COMOD® oogdruppels op grond van de basisverzekering echter van belang dat deze vallen onder de functiegerichte omschrijving van artikel 2.13 van de Rzv, voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk en dat verzoeker hierop redelijkerwijs is aangewezen ingevolge artikel 2.1, derde lid, van het Bzv.

Vraag over functiegerichte omschrijving

Verweerder is van mening dat de HYLO-COMOD® oogdruppels niet vallen onder de functiegerichte omschrijving '*hulpmiddelen ter correctie van stoornissen in de visuele functie van het oog en van functies van aan het oog verwante structuren*'.

Het Zorginstituut verwijst hiervoor naar zijn voorlopig advies van 19 november 2018, met name de daarbij opgenomen bijlage 1. Hier staat onder meer: Oogdruppels ter bevochtiging van de ogen (kunsttranen) kunnen in de regelgeving vallen onder artikel 2.13, eerste lid, onderdeel a, van de Rzv: *hulpmiddelen ter correctie van stoornissen in de visuele functie van het oog en van functies van aan het oog verwante structuren*. Bevochtigende oogdruppels/kunsttranen bieden dan, evenals bijvoorbeeld de kappenbril, compensatie voor functieverlies van het ooglid (in geval van onvermogen te knippen en daardoor te snelle verdamping van het traanvocht) respectievelijk voor een stoornis in de functie van de traanklieren.

³ In versie 3 van het Guidance document wordt opgemerkt: *This document is a revision of an earlier document published in July 2001 as MEDDEV 2.1/3 rev 2. Some of the examples given in the MEDDEV 2.1/3 rev 2 have not been included in the present Guideline. These examples will be further elaborated in the above mentioned manual on borderline and classification in the Community Regulatory framework for Medical Devices*, zie: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/10328/attachments/1/translations>

⁴ Zie: Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices', 2009, versie 1.21, januari 2019, paragraaf 4.7, <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/33782>, geraadpleegd april 2019.

Indicatievereiste

De advocaat van verzoeker maakt een kanttekening bij de redenering van het Zorginstituut in zijn voorlopig advies van 19 november 2019 dat er voor vergoeding van bevochtigende oogdruppels als HYLO-COMOD® ook sprake moet zijn van een medische indicatie, waarbij ook altijd sprake moet zijn van een chronische aandoening, dit komt hem gezien de systematiek van de Zvw onbekend voor. De advocaat van verzoeker wil dat u zich onthoudt van enige (algemene) uitspraak waaruit derden zouden kunnen afleiden dat een verzekerde zonder medische indicatie en/of zonder chronische aandoening, geen indicatie heeft voor HYLO-COMOD® oogdruppels.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
18 april 2019

Onze referentie
2019022458

Het Zorginstituut merkt allereerst op dat het niet in geschil is of verzoeker een indicatie heeft voor de HYLO-COMOD® oogdruppels. Voor dit advies in het voorliggende geschil behoeft dit punt dan ook geen bespreking. Voor de volledigheid licht het Zorginstituut echter het indicatievereiste hieronder nog toe, nu het daar in het voorlopig advies ook op ingegaan is.

Het Zorginstituut is van mening dat de vereiste indicatie zoals omschreven in het voorlopig advies samenhangt met de functiegerichte omschrijving *'hulpmiddelen ter correctie van stoornissen in de visuele functie van het oog en van functies van aan het oog verwante structuren'* en met het algemene indicatievereiste als bedoeld in artikel 2.1, derde lid, van het Bzv waaruit volgt dat de verzekerde recht heeft op een vorm van zorg of dienst voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.⁵ Zoals in de bijlage is te lezen bij het voorlopig advies kunnen aan 'droge ogen' verschillende stoornissen van functies van aan het oog verwante structuren ten grondslag kunnen liggen, zoals onvoldoende traanproductie (bijvoorbeeld door de ziekte van Sjögren), slechte kwaliteit van de traanfilm (door stoornissen in de traanproducerende klieren) of verhoogde uitdroging (bijvoorbeeld door beschadiging of verlamming van het ooglid waardoor het oog niet goed gesloten kan worden). Bij externe factoren, zoals beeldschermwerk (waardoor minder oogknipperen), droge lucht en het dragen van contactlenzen is er geen sprake van droge ogen als gevolg van een stoornis in de functie van aan het oog verwante structuren. Droge ogen bij 'normaal gebruik' van de ogen en bij normaal functioneren van oog en aanverwante structuren, maar bij 'verkeerde' omstandigheden/omgeving, vormen geen functiestoornis als bedoeld in de regelgeving.

Functiestoornissen zoals hiervoor genoemd, zoals onvoldoende traanproductie door de ziekte van Sjögren zijn chronisch van aard. Wellicht moet voorzichtigheidshalve worden gezegd 'doorgaans' chronisch van aard.

⁵ Daarin ligt onder meer besloten dat sprake is van een objectieve medische noodzaak, zie bijvoorbeeld ECLI:NL:CRVB:2007:BB407074

Definitief advies

Behalve de nuancering van het indicatievereiste komen uit het verslag geen feiten of omstandigheden naar voren die het Zorginstituut aanleiding geven het voorlopig advies te herzien. U kunt het voorlopig advies met deze aanpassing hierbij als definitief beschouwen.

Hoogachtend,

f

Hoofd afdeling Zorg

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
18 april 2019

Onze referentie
2019022458

Bijlage 1

Beoordeling effectiviteit kunsttranen/bevochtigende oogdruppels met hyaluronzuur, toegepast bij droge ogen.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
18 april 2019

Onze referentie
2019022458

In geschil is de vergoeding van HYLO-COMOD® oogdruppels, ter bevochtiging in geval van droge ogen, met als samenstelling volgens de bijsluitertekst: steriele, conserveermiddelvrije oplossing met 1 mg/ml natriumhyalronaat, een citraatbuffer, sorbitol en water.

Inleiding

'Droge ogen' is een veel voorkomende klacht waaraan verschillende oorzaken ten grondslag kunnen liggen, zoals onvoldoende traanproductie (bijvoorbeeld bij auto-immuunziekten waaronder de ziekte van Sjögren), slechte kwaliteit van de traanfilm of verhoogde uitdroging, bijvoorbeeld door beschadiging of verlamming van het ooglid waardoor het oog niet goed gesloten kan worden. Externe factoren, zoals beeldschermwerk (minder oogknipperen), droge lucht of contactlenzen, kunnen ervoor zorgen dat de traanfilm te snel verdampt. Ook zijn er medicijnen die droge ogen als bijwerking hebben. Symptomen kunnen zijn, jeuk of een vermoeid, branderig, stekend gevoel of een zandkorrelgevoel in de ogen. Ook kan sprake zijn van dichtgeplakte ogen of een juist overmatige traanproductie. Droge ogen kunnen leiden tot keratoconjunctivitis sicca, hierbij raakt het hoornvlies beschadigd.

De traanfilm is een dunne laag vocht dat over het voorste deel van het oog ligt en een glad oppervlak vormt.⁶ De traanfilm bestaat uit drie lagen:

- een buitenste, dunne olie-achtige laag (taig, welke geproduceerd wordt door de meibomkliertjes in de oogleden), om snelle verdamping van traanvocht te voorkómen;
- in het midden een brede waterige laag (geproduceerd door de traanklier en bijkomstige traankliertjes) met verschillende functies: het schoonspoelen van het oog van vuil en bacteriën; voorzien van zuurstof voor het hoornvliesepitheel; een antibacteriële functie, en het glad maken van het oogoppervlak voor optimale breking van de lichtstralen.
- een binnenste, dunne slijmachtige laag (geproduceerd door kliertjes, de slijmbekercellen, in het bindvlies, de conjunctiva, van het oog) die ervoor zorgt dat de waterige laag hecht aan het hoornvliesoppervlak en die ook het oog bevochtigt.

Oogdruppels, kunsttranen

De eerste stap in de behandeling van droge ogen is het wegnemen van mogelijk aanwezige behandelbare oorzaken (zoals auto-immuunziekten, medicatie, externe factoren zoals droge lucht, tocht, weinig knipperen, contactlensgebruik e.a.). De volgende stap kan symptomatische behandeling zijn, door toepassing van indifferente middelen om het oog te bevochtigen.⁷

⁶ Zie o.a.

www.oogartsen.nl/oogartsen/hoornvlies_slijmvlies/bouw_functie_cornea_conjunctiva_bindvlies/#traanfilm

⁷ Zie o.a. NHG-standaard *Rood oog en oogtrauma*, www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-rood-oog-en-oogtrauma, www.thuisarts.nl/droge-ogen/ik-heb-droge-ogen, en www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/droge_ogen.

Het effect van de verschillende soorten oogdruppels bij droge ogen kan individueel verschillen, zodat het zinvol kan zijn van middel te wisselen als het eerst gegeven middel niet helpt. Factoren die verder de keuze van de middelen bepalen zijn onder meer de frequentie van druppelen, de aan- of afwezigheid van conserveermiddelen en verschillen in kosten.

Een indifferente oogzalf geeft langer bescherming tegen klachten van droge ogen dan oogdruppels, maar geeft ook wazig zicht en wordt bij voorkeur voor de nacht toegepast.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
18 april 2019

Onze referentie
2019022458

In de NHG-standaard *Rood oog en oogtrauma* (2017) worden als indifferente oogdruppels (carboxy)methylcellulose, polyvidon, hypromellose en dextran/hypromellose genoemd, en carbomeer ooggel en wolvet/paraffine/vaseline oogzalf. Hyaluronzuur wordt in de NHG-standaard niet genoemd. In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt hyaluronzuur alleen vermeld in het combinatiepreparaat hyaluronzuur/carbomeer.

De in de NHG-standaard en het Farmacotherapeutisch Kompas genoemde middelen zijn opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).⁸ Hyaluronzuur oogdruppels (zowel als monopreparaat als in combinatie met heparine) zijn niet in het GVS opgenomen. De claim van de fabrikant, verwoord in de brief van de advocaat van 7 mei 2018 aan het Zorginstituut is dat deze middelen geen geneesmiddelen zijn, maar dat deze beschouwd moeten worden als hulpmiddelen ter bevochtiging van de ogen, met een 'zuiver fysieke werking', die 'uitsluitend zorgen voor een aanvulling op de traanfilm'.

Hyaluronzuur (hyaluron, sodium hyaluronate/natriumhyaluronaat) bevattende oogdruppels zijn door verschillende fabrikanten op de markt gebracht, onder meer onder de merknamen HYLO-COMOD® (Ursapharm, met natriumhyaluronaat 1 mg/ml), Hylo-Parin® (Ursapharm, met 1 mg/ml natriumhyaluronaat en 1300 I.E./ml heparine natrium uit varkensdarmslijmvlies), A. Vogel Oogdruppels (met naast 1 mg/ml hyaluronzuur een plantenextract), Visiodoron Malva (Weleda, met 0,15% natriumhyaluronaat en een bloemextract), Vismed (TRB Chemedica, Vismed Medium en Multi: 0,18% hyaluronzuur, Vismed Light 0,1% hyaluronzuur).

Volgens de bijsluitertekst is HYLO-COMOD® een steriele, fosfaatvrije oplossing zonder conserveermiddel, bedoeld om de bevochtiging van het oogoppervlak te verbeteren bij droge of branderige ogen of bij het gevoel dat er iets in zit, door omgevingscondities of na chirurgische ingrepen aan het oog. Door het gebruik van HYLO-COMOD® worden hoornvlies en bindvlies langdurig van vocht voorzien, zodat fysiologische genezingsprocessen optimaal kunnen verlopen, aldus de bijsluitertekst. Het natriumzout van hyaluronzuur zou een gelijkmatige, stabiele duurzame vochtfilm op het oogoppervlak vormen, zonder snel weggespoeld te worden.

⁸ Eigenschappen (bron: Farmacotherapeutisch Kompas): *Carbomeer*: De oogdruppels vormen een bevochtigende transparante film op het oogoppervlak en beschermen het tegen uitdroging. *Dextran/hypromellose*: Vormt een hydrofiele film en verhoogt zo de stabiliteit van de traanfilm op het oog en bevordert, door fysiologische vermenging, de vochtigheid van het hoornvlies. *(Carboxy)methylcellulose* zorgt voor een gereduceerde oppervlaktespanning en een verhoogde viscositeit van het traanvocht. Hecht zich vast aan de cornea en conjunctiva, waardoor een stabiele traanfilm ontstaat welke de cornea beschermt tegen uitdroging en beschadiging van de epitheelcellen. *Polyvidon*: Kunstmatig traanvocht dat door zijn gehalte aan polyvidon gedurende lange tijd in contact blijft met het oogoppervlak, de traanfilm stabiliseert en zo het cornea-epitheel beschermt. *Hyaluronzuur/carbomeer* (hyaluronzuur komt in het GVS alleen voor in een combinatiepreparaat met carbomeer): de oogdruppels vormen een bevochtigende film op het oogoppervlak en beschermen het tegen uitdroging.

Overwegingen

Oogdruppels ter bevochtiging van de ogen (kunsttranen) kunnen in de regelgeving vallen onder artikel 2.13, eerste lid, onderdeel a, van de Regeling zorgverzekering (Rzv): *hulpmiddelen ter correctie van stoornissen in de visuele functie van het oog en van functies van aan het oog verwante structuren*. Bevochtigende oogdruppels/kunsttranen bieden dan, evenals bijvoorbeeld de kappenbril, compensatie voor functieverlies van het ooglid (in geval van onvermogen te knippen en daardoor te snelle verdamping van het traanvocht) respectievelijk voor een stoornis in de functie van de traanklieren. Een hulpmiddel moet voldoen aan het in de Zvw geldende criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Hierbij moet uit peer-reviewed gepubliceerde studies blijken dat het hulpmiddel veilig en effectief is.⁹

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
18 april 2019

Onze referentie
2019022458

Literatuurstudie

De advocaat van de fabrikant heeft bij een brief van 3 augustus 2018, gericht aan het Zorginstituut, naar aanleiding van één van de SKGZ-geschillen, uitgebreide documentatie gevoegd.

Om de effectiviteit en veiligheid van hyaluronzuur oogdruppels na te gaan, gaan wij uit van peer-reviewed gepubliceerde onderzoeken, die wij op een gestructureerde wijze zoeken en selecteren. Om die reden is in juli 2018 een literatuursearch gedaan. De in deze literatuursearch gebruikte PICOT en zoekstreng, en kenmerken van de gevonden en beoordeelde studies zijn weergegeven in bijlage 1.a.

Over hyaluronzuur oogdruppels werden in deze literatuur search vier systematische reviews gevonden die van goede kwaliteit en voor deze beoordeling relevant zijn (Ang 2017, Song 2017, Kong 2016 en Pucker 2016), en negen gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's), die ook opgenomen bleken te zijn in genoemde systematische reviews.

Over oogdruppels met hyaluronzuur en heparine werden geen studies gevonden die van toepassing zijn op deze beoordeling.

Bevindingen studies

In de systematische review van Ang (2017) werd bij zowel hyaluronzuur oogdruppels als bij de andere onderzochte oogdruppels een verbetering gevonden op de meeste uitkomstmaten, waaronder de symptomen van droge ogen, ten opzichte van de baseline, waarbij kwalitatieve en kwantitatieve analyses niet een consistente of klinisch significante meerwaarde lieten zien van de ene behandeling boven de andere. Er werden meta-analyses uitgevoerd, waarbij de conclusie op basis van 7 RCT's was dat hyaluronzuur een grotere verbetering gaf op de uitkomsten van de Schirmer I test ten opzichte van de controlegroepen. Op basis van 9 studies was de conclusie dat hyaluronzuur minder verbetering gaf van de tear break up time (TBUT) dan de in de controlegroepen gebruikte middelen.¹⁰ Beide bevindingen waren statistisch significant, maar de verschillen tussen beide groepen waren klein en waren waarschijnlijk niet klinische significant.

⁹ Artikel 2.1, lid 2 Bzv, en Rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk, ZIN, 2015.

¹⁰ Schirmer test: meting van traanproductie; TBUT: meting van de kwaliteit (incl. verdamping) van de traanfilm

Deze bevinding werd ondersteund door de meta-analyse van Song (2016, vijf RCT's) en die van Kong (2016, zes RCT's), en de systematische review van Pucker (2016, acht RCT's naar 'over the counter' kunsttranen). Song et al. concluderen dat de werkzaamheid van carboxymethylcellulose bij droge ogen, gemeten door middel van de TBUT (tear break up time), groter lijkt te zijn dan die van hyaluronzuur, waarbij de verschillen niet significant zijn. Kong et al. concluderen dat hyaluronzuur kan worden gebruikt om symptomen van droge ogen te verlichten, waarbij de huidige evidence geen antwoord geeft op de vraag of toepassing van hyaluronzuur oogdruppels bij droge ogen beter of slechter is dan andere oogdruppels.

Nadelen van hyaluronzuur oogdruppels werden (behoudens kortdurend wazig zien t.g.v. de druppels zelf) niet gevonden. In één case studie uit 2006 (Bernauer 2006), waarin een fosfaatbuffer was gebruikt, werden ernstige bijwerkingen gemeld. Volgens de huidige productinformatie bevatten HYLO-COMOD® en Hylo-Parin® een citraatbuffer en geen fosfaat.

Conclusie

Uit de gevonden literatuur komt naar voren dat er geen reden is om te twijfelen aan de effectiviteit van hyaluronzuur toegepast bij droge ogen, met als doel het bevochtigen van ogen.

De literatuur geeft overigens geen duidelijk antwoord op de vraag of hyaluronzuur bevattende oogdruppels beter of slechter zijn dan andere bevochtigende oogdruppels.

Kortom: bevochtigende oogdruppels met hyaluronzuur kunnen vallen onder de hulpmiddelenzorg in de Zvw.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
18 april 2019

Onze referentie
2019022458

Bijlage 1.a. Literatuur search

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
18 april 2019

Onze referentie
2019022458

PICOT ten behoeve van literatuur search naar kunsttranen met hyaluronzuur:

P: patiënten met droge ogen (door Sjögren of andere medische oorzaken)

I: - hyaluronzuur/natrium

- hyaluronzuur/natrium met heparine

- geen combinatiepreparaten (hyaluronzuur met ander, verondersteld werkzaam, middel)

C: conventionele oogdruppels (zie o.a. Farmacotherapeutisch Kompas), placebo (fysiologisch zout)

O: vochtigheid ogen, voorkomen problemen cornea; vermindering klachten

Meetinstrumenten voor uitkomstmaten, onder andere:

Vochtigheid ogen: (T)BUT: (tear) break up time; Schirmer's 1 test; FCT (fluorescein clearance test); OSDI: Ocular Surface Disease Index

Symptomen/klachten: DESS (Dry eye symptom score)

T: Ten minste een maand

S: Studie design: Gezien het feit dat droge ogen frequent voorkomen en de te onderzoeken behandeling niet-invasief en gemakkelijk toepasbaar is, zijn gerandomiseerde vergelijkende studies (RCT's) nodig. Daarbij zijn kwalitatief goede systematische reviews / meta-analyses van RCT's primair aan de orde. De studies dienen in peer-reviewed tijdschriften te zijn gepubliceerd.¹¹ Taal: Engelstalige studies worden geïnccludeerd.

Literatuuronderzoek

In juni 2018 is een literatuur search gedaan in Medline (via PubMed) met zoektermen Hylo-Comod, Hylo-Parin en de voorganger van Hylo-Parin, Heparin-POS.

- Hylo-Comod

Met zoekterm Hylo-Comod werden slechts twee studies gevonden die mogelijk van toepassing waren. Bernauer 2006 betreft een case report over bijwerkingen bij vijf patiënten, namelijk calcium afzetting in het hoornvlies, als gevolg van frequent druppelen met Hylo-Comod met (destijds) een hoge concentratie fosfaat-buffer.¹²

Sipos 2011 onderzocht de postoperatieve toepassing van oogdruppels na staaroperatie, deze studie voldoet niet aan de 'P'.

- Hylo-Parin

Met zoektermen Hylo-Parin en Heparin-POS werden geen studies gevonden. Met aanvullend zoekwoord 'heparin' werden slechts twee artikelen gevonden (Frings 2017 en Jian-Wei 2017). Beiden voldoen niet aan de P, respectievelijk P en I/C (een case report n=1 patiënt met een iatrogene hoornvliesafwijking, respectievelijk een studie naar toepassing van additionele heparine bij patiënten met oogletsel als gevolg van ongevallen met landbouwgif).

Op 1 juli 2018 is hierop een uitgebreide literatuur search gedaan naar hyaluronzuur bij droge ogen, met zoekstrengen:

("Hyaluronic Acid"[Mesh] OR "Ophthalmic Solutions"[Mesh]) AND ("Dry Eye Syndromes/drug therapy"[Mesh] OR "Dry Eye Syndromes/prevention and control"[Mesh]) AND hyaluron*[tiab] NOT ("animals"[mesh] NOT "humans"[mesh])
en

¹¹ Zie ook beoordelingskader 'Rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk', ZIN, 2015.

¹² Volgens de, door de advocaat van een van de verzoekers, bij het dossier gevoegde informatie van de fabrikant (Ursapharm: *Clinical Evaluation Report_rev.010_15_12_2017 Hylo-Parin*, paragraaf 4.6.1.4) is fosfaat als buffer inmiddels vervangen door citraatbuffer. Ook in de bijsluiterteksten van Hylo-Comod en Hylo-Parin wordt fosfaat niet meer genoemd als ingrediënt.

("artificial tears"[tiab] OR hyaluron*[tiab] OR heparin*[tiab]) AND (dry eye*[tiab] OR sjogren[tiab]) NOT medline[sb]

Zorginstituut Nederland
Zorg

Uit deze search kwamen 3 systematische reviews /meta-analyses specifiek over hyaluronzuur oogdruppels, die voldeden aan de PICOT en van goede kwaliteit waren (zie bijlage 1.b, beoordeling volgens Amstar methode), namelijk van Song 2017, Ang 2017 en Kong 2016, en 11 mogelijk relevante gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs), namelijk van Labetoulle 2017, Baeyens 2012, Baudouin 2012, Lee 2011, Vogel 2010, Sanchez 2010, Johnson 2008, Brignole 2005, Iester 2000, Condon 1999 en Shimmura 1995. Daarnaast was er een Cochrane review van Pucker 2016 over 'over the counter' (OTC) kunsttranen.

Datum
18 april 2019

Onze referentie
2019022458

In de studie van Labetoulle 2017 werd hyaluronzuur in combinatie met carboxymethylcellulose onderzocht; in de studie van Shimmura vormden de onderzochte patiënten hun eigen controlegroep (daarnaast was in deze publicatie een studie opgenomen naar toepassing van hyaluronzuur bij konijnen na beschadiging van het hoornvlies). Beide studies werden daarom geëxcludeerd.

De geselecteerde negen RCTs blijken te zijn opgenomen in de geselecteerde systematische reviews. In deze beoordeling is daarom uitgegaan van de systematische reviews.

Gevonden Nederlandse richtlijn

NHG-standaard Rood oog en oogtrauma, 2017

www.nhg.org/standaarden/samenvatting/rood-oog-en-oogtrauma

Bijlage 1.b.Beoordeling van de kwaliteit van de systematische reviews volgens Amstar methode¹³:**Zorginstituut Nederland**
Zorg**Datum**
18 april 2019**Onze referentie**
2019022458

	Kong 2016	Ang 2017	Song 2017	Pucker 2016
1. Is een 'a priori' design opgesteld (specifieke onderzoeksvraag)?	ja	ja	ja	ja
2. Werden de selectie van de studies en data-extractie door minstens twee onafhankelijke onderzoekers gedaan?	ja	ja	ja	ja
3. Is er een uitgebreide zoekstrategie uitgevoerd?	ja	ja	ja	ja
4. Werd het type publicatie gebruikt als inclusie criterium?	ja	ja	ja	ja
5. Is er een overzicht van in- en uitgesloten studies?	in: ja uit: nee	in: ja uit: nee	in: ja uit: nee	ja
6. Zijn de kenmerken van de geïnccludeerde studies beschreven?	ja	ja	ja	ja
7. Is de kwaliteit van de geïnccludeerde studies onderzocht en beschreven?	ja	ja	ja	ja
8. Is de kwaliteit van de geïnccludeerde studies overwogen bij het formuleren van de conclusies?	ja	ja	ja	ja
9. Zijn de juiste methodes gebruikt voor de meta-analyse?	ja	ja	ja	ja
10. Is de mogelijkheid van publicatiebias onderzocht?	ja	ja	niet vermeld	ja
11. Is 'conflict of interest' van de onderzochte studies beschreven alsook van de systematische review zelf?	niet van studies, wel van SR zelf	niet van studies, wel van SR zelf	niet van studies, wel van SR zelf	wel van studies, niet van SR zelf

¹³ http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

Bijlage 1.c.

Interventie- en controlegroep van de in systematische reviews geïnccludeerde studies:

Zorginstituut Nederland
Zorg

Ang 2017: 18 RCT's, HA versus verschillende soorten oogdruppels, waarvan meta-analyses bij:

Datum
18 april 2019

- 7 RCT's (n=383 HA versus n=596 niet-HA) meta-analyse voor Schirmer's I test:
Baeyens 2012 (controlegroep: 0,3% carbomeer; follow-up > 2 maanden), Baudouin 2012 (0,5% carboxymethylcellulose, follow-up 1 maand), Benelli 2010 (0,5% carboxymethylcellulose, guar, follow-up 1 maand), Iester 2000 (0,3% hydroxypropylmethylcellulose plus 0.1% dextran 70 (HPMC), follow-up 2 maanden), Condon 1999 (fysiologisch zout, follow-up 4 weken), Laflamme 1988 (1,4% polyvinyl alcohol, follow-up 8 weken), Nelson 1988 1% polyvinylalcohol en chlorobutanol, follow-up 8 weken).
- 9 RCT's (n=458 HA versus n=651 niet-HA) meta-analyse voor TBUT:
Baeyens, Baudouin, Lee 2011 (0,5 carboxymethylcellulose, follow-up 8 weken), Benelli, Sanchez 2010 (0,5% carmellose, follow-up 1 maand), Brignole 2005 (1% carboxymethylcellulose, follow-up 8 weken), Iester, Laflamme, Nelson.

Onze referentie
2019022458

Kong 2016: 6 RCT's: Condon 1999 (0,1% HA versus fysiologisch zout), Iester 2000 (0,4% HA versus 0,3% hydroxypropylcellulose), Brignole 2005 (0,18% HA versus 0,1% hydroxymethylcellulose), Vogel 2010 (0,18% HA versus placebo), Wei 2014 (0,1% HA versus Chinees medicijn), Xuefei 2014 (0,1% HA versus fibroblast-groefactor ooggel).

Song 2017: 5 RCT's, HA versus carboxymethylcellulose
Baudouin 2012, Brignole 2005, Lee 2011, NCT00938704 2011, Sanchez 2010.

Pucker 2016: 8 RCT's, HA versus verschillende soorten oogdruppels:
Comez 2013 (hyaluronzuur (15%) of polyethyleenglycol/propyleenglycol versus hydroxypropyl methylcellulose of carboxymethylcellulose), Lee 2011 en Baudouin 2012 (0,18% resp. 0,1% HA versus 0,5% carboxymethylcellulose), Brignole 2005 (0,18% HA versus 1,0 carboxymethylcellulose), Baeyens 2012 en Johnson 2008 (0,18% HA versus 0,3 carbomeer), Nelson 1988 (0,1% HA versus 1,4% polyvinylalcohol), Iester 2000 (4% HA versus 0,3% hydroxypropyl methylcellulose).

Bijlage 1.d.

Literatuurreferenties

Ang BCH, Sng JJ, Wang PXH, Htoon HM, Tong LHT. Sodium Hyaluronate in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sci Rep. 2017 Aug 21;7(1):9013.

Kong X, Yan C, Ma W, Li Y, Xing B, Yang Y, Wang R. Sodium hyaluronate's effect on xerophthalmia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin. 2016;32(3):477-84.

Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD009729.

Song JK, Lee K, Park HY, Hyon JY, Oh SW, Bae WK, Han JS, Jung SY, Um YJ, Lee GH, Yang JH. Efficacy of Carboxymethylcellulose and Hyaluronate in Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Korean J Fam Med. 2017 Jan;38(1):2-7.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
18 april 2019

Onze referentie
2019022458

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Geschillencommissie van
Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)
T.a.v. de heer of mevrouw dhr. ...
Postbus 291
3700 AG ZEIST

2018057841

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

Datum 19 november 2018
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2018040307

Onze referentie
2018057841

Uw referentie
G47 201800470

Uw brief van
13 augustus 2018

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 13 augustus 2018 aan Zorginstituut Nederland (hierna: het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid, van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van de kosten van HYLO-COMOD® oogdruppels.

Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd, maar een verslag van de hoorzitting ontbreekt nog. Het Zorginstituut 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.

Vooraf merkt het Zorginstituut 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 het Zorginstituut kan dus geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

Toepasselijke zorgverzekering

In dit geschil zijn de volgende bepalingen van de tussen partijen overeen gekomen zorgverzekering van belang.

- Artikel B.17 omschrijft de aanspraak op hulpmiddelen met verwijzing naar de Regeling zorgverzekering (Rzv) en het Reglement Hulpmiddelen, behorende bij de zorgverzekering;
- Het Reglement Hulpmiddelen stelt nadere voorwaarden aan het verkrijgen van hulpmiddelen;
- Uitwendige hulpmiddelen gerelateerd aan stoornissen in de visuele functie vallen onder artikel 2.6, onderdeel f, j° artikel 2.13 van de Rzv.

Dit komt overeen met hetgeen daarover bij of krachtens de Zvw is bepaald.

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Medische beoordeling

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

Datum
19 november 2018
Onze referentie
2018057841

Situatie verzoeker

Verzoeker is bekend met het Syndroom van Sjögren, een oogaandoening waarvoor hij bevochtigende oogdruppels gebruikt. Hij heeft bij zijn apotheek HYLO COMOD® oogdruppels aangeschaft. Verzoeker is van mening dat deze oogdruppels moeten worden gekwalificeerd als medisch hulpmiddel en onder de functiegerichte omschrijving vallen van artikel 2.13, eerste lid, onderdeel a, van de Rzv: *'hulpmiddel ter correctie van stoornissen in de visuele functie van het oog en van functies van aan het oog verwante structuren.'* Ook is verzoeker van mening dat de oogdruppels voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk conform artikel 2.1, tweede lid, van het Besluit zorgverzekering (Bzv).

Afwijzing verweerder

HYLO COMOD® oogdruppels kunnen niet worden beschouwd als medisch hulpmiddel. Kunsttranen worden op grond van de Medev (2011)- een Europese richtlijn over hulpmiddelen- beschouwd als geneesmiddel. HYLO COMOD® oogdruppels zijn niet opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) en voldoende daarnaast niet aan de overige door verweerder genoemde voorwaarden om in aanmerking te komen als farmaceutische zorg.

Toets verzekerde prestatie

HYLO COMOD® zijn oogdruppels die zijn bedoeld om het oog te bevochtigen bij droge ogen.

Het Zorginstituut komt tot de conclusie dat oogdruppels met hyaluronzuur ter bevochtiging van de ogen, zoals HYLO COMOD® oogdruppels, een verzekerde prestatie zijn en vallen onder artikel 2.13, eerste lid, onderdeel a, van de Rzv: *'hulpmiddel ter correctie van stoornissen in de visuele functie van het oog en van functies van aan het oog verwante structuren.'* Het Zorginstituut is van oordeel dat deze oogdruppels voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk conform artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv. Ter onderbouwing van dit standpunt verwijst het Zorginstituut naar bijlage 1.

Toets zorginhoudelijke voorwaarden

Bevochtigende oogdruppels met als bestanddeel hyaluronzuur zijn algemeen verkrijgbaar als 'zelfzorgmiddelen'. Redenen om deze te gebruiken zijn zowel niet-medische redenen (bijvoorbeeld bij droge ogen door beeldschermwerk, droge omgevingslucht of bij gebruik van contactlenzen) als medische redenen (zoals bij het syndroom van Sjögren of als gevolg van het niet kunnen sluiten van het oog door een ooglidverlamming).

In geval van een niet-medische reden is er geen aanleiding om oogdruppels ten laste van de basisverzekering te laten komen.

Bij een medische reden kunnen bevochtigende oogdruppels alleen ten laste komen van de hulpmiddelenzorg, conform artikel 2.13 van de Rzv, als sprake is van een stoornis in de visuele functie, c.q. een stoornis in de visuele functie van het oog en van functies van aan het oog verwante structuren.

Het gaat hierbij om chronische aandoeningen.

Uit de voorliggende gegevens is op te maken dat verzoeker een indicatie heeft voor bevochtigende oogdruppels/kunsttranen, namelijk droge ogen als gevolg van een chronische stoornis in de traanproductie (syndroom van Sjögren).

De oogarts geeft in een schrijven van 6 september 2017 aan het van belang te vinden dat puur op hyaluronzuur gebaseerde oogdruppels in het assortiment vergoede oogdruppels/oogzorg thuishoren.

In een (ongedateerde) nagekomen brief schrijft de oogarts dat zij verzoeker al geruime tijd behandelt vanwege ooggerelateerde klachten, en dat zij in dit kader verschillende producten heeft voorgeschreven. In de periode van 2011 tot 2017 heeft verzoeker in ieder geval de volgende producten gebruikt: oogdruppels met hypromellose (Artelac EDO) respectievelijk polyvidon (Oculotect), ooggel met carbomeer (Vidisic EDO, Liposic) en oogzalven met paraffine, wolvet en vaseline (VitA-POS, met vitamine A, respectievelijk Duratears zalf).

Volgens de oogarts vormen deze geen adequate behandeling voor de klachten van verzoeker, omdat deze prikken, irriteren en lastiger te doseren zijn. Sinds september 2017 gebruikt verzoeker HYLO-COMOD® oogdruppels, welke voor hem beter werken dan de reeds gebruikte middelen, aldus de oogarts.

Uit de voorliggende informatie is niet op te maken dat het combinatiepreparaat hyaluronzuur/carbomeer (merknaam Hylan Minim, een geregistreerd geneesmiddel) is uitgetoetst.

Op basis van de voorliggende informatie kan geconcludeerd worden dat verzoeker een indicatie heeft voor oogdruppels die hyaluronzuur bevatten.

Advies van het Zorginstituut

De vraag die beantwoord moet worden is, of verzoekster in dit geval een aanspraak heeft op vergoeding van de kosten van HYLO COMOD® oogdruppels.

Zoals reeds aangegeven, komt het Zorginstituut tot de conclusie dat oogdruppels met hyaluronzuur ter bevochtiging van de ogen, zoals HYLO COMOD® oogdruppels, een verzekerde prestatie zijn en vallen onder artikel 2.13, eerste lid, onderdeel a, van de Rzv: *'hulpmiddel ter correctie van stoornissen in de visuele functie van het oog en van functies van aan het oog verwante structuren.'* Het Zorginstituut is van oordeel dat deze oogdruppels voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk conform artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv. Ter onderbouwing van dit standpunt verwijst het Zorginstituut naar bijlage 1.

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Datum
19 november 2018
Onze referentie
2018057841

Gelet op het advies van de medisch adviseur is het Zorginstituut van mening dat verzoeker een indicatie heeft voor de HYLO COMOD® oogdruppels. Het Zorginstituut adviseert u daarom het verzoek toe te wijzen.

Hoogachtend,

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Datum
19 november 2018

Onze referentie
2018057841

Hoofd afdeling Zorg

Bijlage 1

Beoordeling effectiviteit kunsttranen/bevochtigende oogdruppels met hyaluronzuur, toegepast bij droge ogen.

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Datum
19 november 2018

Onze referentie
2018057841

In geschil is de vergoeding van HYLO-COMOD® oogdruppels, ter bevochtiging in geval van droge ogen, met als samenstelling volgens de bijsluitertekst: steriele, conserveermiddelvrije oplossing met 1 mg/ml natriumhyaluronaat, een citraatbuffer, sorbitol en water.

Inleiding

'Droge ogen' is een veel voorkomende klacht waaraan verschillende oorzaken ten grondslag kunnen liggen, zoals onvoldoende traanproductie (bijvoorbeeld bij auto-immuunziekten waaronder de ziekte van Sjögren), slechte kwaliteit van de traanfilm of verhoogde uitdroging, bijvoorbeeld door beschadiging of verlamming van het ooglid waardoor het oog niet goed gesloten kan worden. Externe factoren, zoals beeldschermwerk (minder oogknipperen), droge lucht of contactlenzen, kunnen ervoor zorgen dat de traanfilm te snel verdampt. Ook zijn er medicijnen die droge ogen als bijwerking hebben. Symptomen kunnen zijn, jeuk of een vermoeid, branderig, stekend gevoel of een zandkorrelgevoel in de ogen. Ook kan sprake zijn van dichtgeplakte ogen of een juist overmatige traanproductie. Droge ogen kunnen leiden tot keratoconjunctivitis sicca, hierbij raakt het hoornvlies beschadigd.

De traanfilm is een dunne laag vocht dat over het voorste deel van het oog ligt en een glad oppervlak vormt.¹ De traanfilm bestaat uit drie lagen:

- een buitenste, dunne olie-achtige laag (talg, welke geproduceerd wordt door de meibomkliertjes in de oogleden), om snelle verdamping van traanvocht te voorkómen;
- in het midden een brede waterige laag (geproduceerd door de traanklier en bijkomstige traankliertjes) met verschillende functies: het schoonspoelen van het oog van vuil en bacteriën; voorzien van zuurstof voor het hoornvliesepitheel; een antibacteriële functie, en het glad maken van het oogoppervlak voor optimale breking van de lichtstralen.
- een binnenste, dunne slijmachtige laag (geproduceerd door kliertjes, de slijmbekercellen, in het bindvlies, de conjunctiva, van het oog) die ervoor zorgt dat de waterige laag hecht aan het hoornvliesoppervlak en die ook het oog bevochtigt.

Oogdruppels, kunsttranen

De eerste stap in de behandeling van droge ogen is het wegnemen van mogelijk aanwezige behandelbare oorzaken (zoals auto-immuunziekten, medicatie, externe factoren zoals droge lucht, tocht, weinig knipperen, contactlensgebruik e.a.).

De volgende stap kan symptomatische behandeling zijn, door toepassing van indifferente middelen om het oog te bevochtigen.²

Het effect van de verschillende soorten oogdruppels bij droge ogen kan individueel verschillen, zodat het zinvol kan zijn van middel te wisselen als het eerst gegeven middel niet helpt. Factoren die verder de keuze van de middelen

¹ Zie o.a.

www.oogartsen.nl/oogartsen/hoornvlies_slijmvlies/bouw_functie_cornea_conjunctiva_bindvlies/#traanfilm

² Zie o.a. NHG-standaard *Rood oog en oogtrauma*, www.nhg.org/standaarden/ volledig/nhg-standaard-rood-oog-en-oogtrauma, www.thuisarts.nl/droge-ogen/ik-heb-droge-ogen, en www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/droge_ogen.

bepalen zijn onder meer de frequentie van druppelen, de aan- of afwezigheid van conserveermiddelen en verschillen in kosten.

Een indifferente oogzalf geeft langer bescherming tegen klachten van droge ogen dan oogdruppels, maar geeft ook wazig zicht en wordt bij voorkeur voor de nacht toegepast.

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Datum
19 november 2018

Onze referentie
2018057841

In de NHG-standaard *Rood oog en oogtrauma* (2017) worden als indifferente oogdruppels (carboxy)methylcellulose, po(ly)vidon, hypromellose en dextran/hypromellose genoemd, en carbomeer ooggel en wolvet/paraffine/vaseline oogzalf. Hyaluronzuur wordt in de NHG-standaard niet genoemd. In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt hyaluronzuur alleen vermeld in het combinatiepreparaat hyaluronzuur/carbomeer.

De in de NHG-standaard en het Farmacotherapeutisch Kompas genoemde middelen zijn opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).³ Hyaluronzuur oogdruppels (zowel als monopreparaat als in combinatie met heparine) zijn niet in het GVS opgenomen. De claim van de fabrikant, verwoord in de brief van de advocaat van 7 mei 2018 aan het Zorginstituut is dat deze middelen geen geneesmiddelen zijn, maar dat deze beschouwd moeten worden als hulpmiddelen ter bevochtiging van de ogen, met een 'zuiver fysieke werking', die 'uitsluitend zorgen voor een aanvulling op de traanfilm'.

Hyaluronzuur (hyaluron, sodium hyaluronate/natriumhyaluronaat) bevattende oogdruppels zijn door verschillende fabrikanten op de markt gebracht, onder meer onder de merknamen HYLO-COMOD® (Ursapharm, met natriumhyaluronaat 1 mg/ml), Hylo-Parin® (Ursapharm, met 1 mg/ml natriumhyaluronaat en 1300 I.E./ml heparine natrium uit varkensdarmslijmvlies), A. Vogel Oogdruppels (met naast 1 mg/ml hyaluronzuur een plantenextract), Visiodoron Malva (Weleda, met 0,15% natriumhyaluronaat en een bloemextract), Vismed (TRB Chemedica, Vismed Medium en Multi: 0,18% hyaluronzuur, Vismed Light 0,1% hyaluronzuur).

Volgens de bijsluitertekst is HYLO-COMOD® een steriele, fosfaatvrije oplossing zonder conserveermiddel, bedoeld om de bevochtiging van het oogoppervlak te verbeteren bij droge of branderige ogen of bij het gevoel dat er iets in zit, door omgevingscondities of na chirurgische ingrepen aan het oog. Door het gebruik van HYLO-COMOD® worden hoornvlies en bindvlies langdurig van vocht voorzien, zodat fysiologische genezingsprocessen optimaal kunnen verlopen, aldus de bijsluitertekst. Het natriumzout van hyaluronzuur zou een gelijkmatige, stabiele duurzame vochtfilm op het oogoppervlak vormen, zonder snel weggespoeld te worden.

Overwegingen

Oogdruppels ter bevochtiging van de ogen (kunsttranen) kunnen in de regelgeving vallen onder artikel 2.13, eerste lid, onderdeel a, van de Regeling

³ Eigenschappen (bron: Farmacotherapeutisch Kompas): *Carbomeer*: De oogdruppels vormen een bevochtigende transparante film op het oogoppervlak en beschermen het tegen uitdroging. *Dextran/hypromellose*: Vormt een hydrofiele film en verhoogt zo de stabiliteit van de traanfilm op het oog en bevordert, door fysiologische vermenging, de vochtigheid van het hoornvlies. *(Carboxy)methylcellulose* zorgt voor een gereduceerde oppervlaktespanning en een verhoogde viscositeit van het traanvocht. Hecht zich vast aan de cornea en conjunctiva, waardoor een stabiele traanfilm ontstaat welke de cornea beschermt tegen uitdroging en beschadiging van de epitheelcellen. *Polyvidon*: Kunstmatig traanvocht dat door zijn gehalte aan polyvidon gedurende lange tijd in contact blijft met het oogoppervlak, de traanfilm stabiliseert en zo het cornea-epitheel beschermt. *Hyaluronzuur/carbomeer* (hyaluronzuur komt in het GVS alleen voor in een combinatiepreparaat met carbomeer): de oogdruppels vormen een bevochtigende film op het oogoppervlak en beschermen het tegen uitdroging.

zorgverzekering (Rzv): *hulpmiddelen ter correctie van stoornissen in de visuele functie van het oog en van functies van aan het oog verwante structuren.*

Bevochtigende oogdruppels/kunsttranen bieden dan, evenals bijvoorbeeld de kappenbril, compensatie voor functieverlies van het ooglid (in geval van onvermogen te knippen en daardoor te snelle verdamping van het traanvocht) respectievelijk voor een stoornis in de functie van de traanklieren.

Een hulpmiddel moet voldoen aan het in de Zvw geldende criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Hierbij moet uit peer-reviewed gepubliceerde studies blijken dat het hulpmiddel veilig en effectief is.⁴

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Datum
19 november 2018

Onze referentie
2018057841

Literatuurstudie

De advocaat van de fabrikant heeft bij een brief van 3 augustus 2018, gericht aan het Zorginstituut, naar aanleiding van één van de SKGZ-geschillen, uitgebreide documentatie gevoegd.

Om de effectiviteit en veiligheid van hyaluronzuur oogdruppels na te gaan, gaan wij uit van peer-reviewed gepubliceerde onderzoeken, die wij op een gestructureerde wijze zoeken en selecteren. Om die reden is in juli 2018 een literatuursarch gedaan. De in deze literatuursarch gebruikte PICOT en zoekstreng, en kenmerken van de gevonden en beoordeelde studies zijn weergegeven in bijlage 1.a.

Over hyaluronzuur oogdruppels werden in deze literatuur search vier systematische reviews gevonden die van goede kwaliteit en voor deze beoordeling relevant zijn (Ang 2017, Song 2017, Kong 2016 en Pucker 2016), en negen gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's), die ook opgenomen bleken te zijn in genoemde systematische reviews.

Over oogdruppels met hyaluronzuur en heparine werden geen studies gevonden die van toepassing zijn op deze beoordeling.

Bevindingen studies

In de systematische review van Ang (2017) werd bij zowel hyaluronzuur oogdruppels als bij de andere onderzochte oogdruppels een verbetering gevonden op de meeste uitkomstmaten, waaronder de symptomen van droge ogen, ten opzichte van de baseline, waarbij kwalitatieve en kwantitatieve analyses niet een consistente of klinisch significante meerwaarde lieten zien van de ene behandeling boven de andere. Er werden meta-analyses uitgevoerd, waarbij de conclusie op basis van 7 RCT's was dat hyaluronzuur een grotere verbetering gaf op de uitkomsten van de Schirmer I test ten opzichte van de controlegroepen. Op basis van 9 studies was de conclusie dat hyaluronzuur minder verbetering gaf van de tear break up time (TBUT) dan de in de controlegroepen gebruikte middelen.⁵

Beide bevindingen waren statistisch significant, maar de verschillen tussen beide groepen waren klein en waren waarschijnlijk niet klinische significant.

Deze bevinding werd ondersteund door de meta-analyse van Song (2016, vijf RCT's) en die van Kong (2016, zes RCT's), en de systematische review van Pucker (2016, acht RCT's naar 'over the counter' kunsttranen). Song et al. concluderen dat de werkzaamheid van carboxymethylcellulose bij droge ogen, gemeten door middel van de TBUT (tear break up time), groter lijkt te zijn dan die van hyaluronzuur, waarbij de verschillen niet significant zijn. Kong et al. concluderen dat hyaluronzuur kan worden gebruikt om symptomen van droge ogen te

⁴ Artikel 2.1, lid 2 Bzv, en Rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk, ZIN, 2015.

⁵ Schirmer test: meting van traanproductie; TBUT: meting van de kwaliteit (incl. verdamping) van de traanfilm

verlichten, waarbij de huidige evidence geen antwoord geeft op de vraag of toepassing van hyaluronzuur oogdruppels bij droge ogen beter of slechter is dan andere oogdruppels.

Nadelen van hyaluronzuur oogdruppels werden (behoudens kortdurend wazig zien t.g.v. de druppels zelf) niet gevonden. In één case studie uit 2006 (Bernauer 2006), waarin een fosfaatbuffer was gebruikt, werden ernstige bijwerkingen gemeld. Volgens de huidige productinformatie bevatten HYLO-COMOD® en Hylo-Parin® een citraatbuffer en geen fosfaat.

Conclusie

Uit de gevonden literatuur komt naar voren dat er geen reden is om te twijfelen aan de effectiviteit van hyaluronzuur toegepast bij droge ogen, met als doel het bevochtigen van ogen.

De literatuur geeft overigens geen duidelijk antwoord op de vraag of hyaluronzuur bevattende oogdruppels beter of slechter zijn dan andere bevochtigende oogdruppels.

Kortom: bevochtigende oogdruppels met hyaluronzuur kunnen vallen onder de hulpmiddelenzorg in de Zvw.

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Datum
19 november 2018

Onze referentie
2018057841

Bijlage 1.a. Literatuur search

Zorginstituut Nederland
Zorg II

PICOT ten behoeve van literatuur search naar kunsttranen met hyaluronzuur:

P: patiënten met droge ogen (door Sjögren of andere medische oorzaken)

I: - hyaluronzuur/natrium

- hyaluronzuur/natrium met heparine

- geen combinatiepreparaten (hyaluronzuur met ander, verondersteld werkzaam, middel)

C: conventionele oogdruppels (zie o.a. Farmacotherapeutisch Kompas), placebo (fysiologisch zout)

O: vochtigheid ogen, voorkomen problemen cornea; vermindering klachten

Meetinstrumenten voor uitkomstmaten, onder andere:

Vochtigheid ogen: (T)BUT: (tear) break up time; Schirmer's 1 test; FCT (fluorescein

clearance test); OSDI: Ocular Surface Disease Index

Symptomen/klachten: DESS (Dry eye symptom score)

T: Ten minste een maand

S: Studie design: Gezien het feit dat droge ogen frequent voorkomen en de te onderzoeken behandeling niet-invasief en gemakkelijk toepasbaar is, zijn gerandomiseerde vergelijkende studies (RCT's) nodig. Daarbij zijn kwalitatief goede systematische reviews / meta-analyses van RCT's primair aan de orde. De studies dienen in peer-reviewed tijdschriften te zijn gepubliceerd.⁶ Taal: Engelstalige studies worden geïnccludeerd.

Literatuuronderzoek

In juni 2018 is een literatuur search gedaan in Medline (via PubMed) met zoektermen Hylo-Comod, Hylo-Parin en de voorganger van Hylo-Parin, Heparin-POS.

- Hylo-Comod

Met zoekterm Hylo-Comod werden slechts twee studies gevonden die mogelijk van toepassing waren. Bernauer 2006 betreft een case report over bijwerkingen bij vijf patiënten, namelijk calcium afzetting in het hoornvlies, als gevolg van frequent druppelen met Hylo-Comod met (destijds) een hoge concentratie fosfaat-buffer.⁷

Sipos 2011 onderzocht de postoperatieve toepassing van oogdruppels na staaroperatie, deze studie voldoet niet aan de 'P'.

- Hylo-Parin

Met zoektermen Hylo-Parin en Heparin-POS werden geen studies gevonden. Met aanvullend zoekwoord 'heparin' werden slechts twee artikelen gevonden (Frings 2017 en Jian-Wei 2017). Beiden voldoen niet aan de P, respectievelijk P en I/C (een case report n=1 patiënt met een iatrogene hoornvliesafwijking, respectievelijk een studie naar toepassing van additionele heparine bij patiënten met oogletsel als gevolg van ongevallen met landbouwgif).

Op 1 juli 2018 is hierop een uitgebreide literatuur search gedaan naar hyaluronzuur bij droge ogen, met zoekstrengen:

("Hyaluronic Acid"[Mesh] OR "Ophthalmic Solutions"[Mesh]) AND ("Dry Eye Syndromes/drug therapy"[Mesh] OR "Dry Eye Syndromes/prevention and control"[Mesh]) AND hyaluron*[tiab] NOT ("animals"[mesh] NOT "humans"[mesh])
en

⁶ Zie ook beoordelingskader 'Rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk', ZIN, 2015.

⁷ Volgens de, door de advocaat van een van de verzoekers, bij het dossier gevoegde informatie van de fabrikant (Ursapharm: *Clinical Evaluation Report_rev.010_15_12_2017 Hylo-Parin*, paragraaf 4.6.1.4) is fosfaat als buffer inmiddels vervangen door citraatbuffer. Ook in de bijsluiterteksten van Hylo-Comod en Hylo-Parin wordt fosfaat niet meer genoemd als ingrediënt.

("artificial tears"[tiab] OR hyaluron*[tiab] OR heparin*[tiab]) AND (dry eye*[tiab] OR sjogren[tiab]) NOT medline[sb]

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Uit deze search kwamen 3 systematische reviews /meta-analyses specifiek over hyaluronzuur oogdruppels, die voldeden aan de PICOT en van goede kwaliteit waren (zie bijlage 1.b, beoordeling volgens Amstar methode), namelijk van Song 2017, Ang 2017 en Kong 2016, en 11 mogelijk relevante gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs), namelijk van Labetoulle 2017, Baeyens 2012, Baudouin 2012, Lee 2011, Vogel 2010, Sanchez 2010, Johnson 2008, Brignole 2005, Iester 2000, Condon 1999 en Shimmura 1995. Daarnaast was er een Cochrane review van Pucker 2016 over 'over the counter' (OTC) kunsttranen.

Datum
19 november 2018

Onze referentie
2018057841

In de studie van Labetoulle 2017 werd hyaluronzuur in combinatie met carboxymethylcellulose onderzocht; in de studie van Shimmura vormden de onderzochte patiënten hun eigen controlegroep (daarnaast was in deze publicatie een studie opgenomen naar toepassing van hyaluronzuur bij konijnen na beschadiging van het hoornvlies). Beide studies werden daarom geëxcludeerd.

De geselecteerde negen RCTs blijken te zijn opgenomen in de geselecteerde systematische reviews. In deze beoordeling is daarom uitgegaan van de systematische reviews.

Gevonden Nederlandse richtlijn

NHG-standaard Rood oog en oogtrauma, 2017

www.nhg.org/standaarden/samenvatting/rood-oog-en-oogtrauma

Bijlage 1.b.

Beoordeling van de kwaliteit van de systematische reviews volgens Amstar methode⁸:

	Kong 2016	Ang 2017	Song 2017	Pucker 2016
1. Is een 'a priori' design opgesteld (specifieke onderzoeksvraag)?	ja	ja	ja	ja
2. Werden de selectie van de studies en data-extractie door minstens twee onafhankelijke onderzoekers gedaan?	ja	ja	ja	ja
3. Is er een uitgebreide zoekstrategie uitgevoerd?	ja	ja	ja	ja
4. Werd het type publicatie gebruikt als inclusiecriteria?	ja	ja	ja	ja
5. Is er een overzicht van in- en uitgesloten studies?	in: ja uit: nee	in: ja uit: nee	in: ja uit: nee	ja
6. Zijn de kenmerken van de geïnccludeerde studies beschreven?	ja	ja	ja	ja
7. Is de kwaliteit van de geïnccludeerde studies onderzocht en beschreven?	ja	ja	ja	ja
8. Is de kwaliteit van de geïnccludeerde studies overwogen bij het formuleren van de conclusies?	ja	ja	ja	ja
9. Zijn de juiste methodes gebruikt voor de meta-analyse?	ja	ja	ja	ja
10. Is de mogelijkheid van publicatiebias onderzocht?	ja	ja	niet vermeld	ja
11. Is 'conflict of interest' van de onderzochte studies beschreven alsook van de systematische review zelf?	niet van studies, wel van SR zelf	niet van studies, wel van SR zelf	niet van studies, wel van SR zelf	wel van studies, niet van SR zelf

Bijlage 1.c.

Interventie- en controlegroep van de in systematische reviews geïnccludeerde studies:

Ang 2017: 18 RCT's, HA versus verschillende soorten oogdruppels, waarvan meta-analyses bij:

- 7 RCT's (n=383 HA versus n=596 niet-HA) meta-analyse voor Schirmer's I test: Baeyens 2012 (controlegroep: 0,3% carbomeer; follow-up > 2 maanden), Baudouin 2012 (0,5% carboxymethylcellulose, follow-up 1 maand), Benelli 2010 (0,5% carboxymethylcellulose, guar, follow-up 1 maand), Iester 2000 (0,3% hydroxypropylmethylcellulose plus 0.1% dextran 70 (HPMC), follow-up 2 maanden), Condon 1999 (fysiologisch zout, follow-up 4 weken), Laflamme 1988 (1,4% polyvinyl alcohol, follow-up 8 weken), Nelson 1988 1% polyvinylalcohol en chlorobutanol, follow-up 8 weken).
- 9 RCT's (n=458 HA versus n=651 niet-HA) meta-analyse voor TBUT: Baeyens, Baudouin, Lee 2011 (0,5 carboxymethylcellulose, follow-up 8 weken), Benelli, Sanchez 2010 (0,5% carmellose, follow-up 1 maand), Brignole 2005 (1% carboxymethylcellulose, follow-up 8 weken), Iester, Laflamme, Nelson.

Kong 2016: 6 RCT's: Condon 1999 (0,1% HA versus fysiologisch zout), Iester 2000 (0,4% HA versus 0,3% hydroxypropylcellulose), Brignole 2005 (0,18% HA versus 0,1%

⁸ http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

hydroxymethylcellulose), Vogel 2010 (0,18% HA versus placebo), Wei 2014 (0,1% HA versus Chinees medicijn), Xuefei 2014 (0,1% HA versus fibroblast-groeifactor ooggel).

Song 2017: 5 RCT's, HA versus carboxymethylcellulose
Baudouin 2012, Brignole 2005, Lee 2011, NCT00938704 2011, Sanchez 2010.

Pucker 2016: 8 RCT's, HA versus verschillende soorten oogdruppels:
Comez 2013 (hyaluronzuur (15%) of polyethyleenglycol/propyleenglycol versus hydroxypropyl methylcellulose of carboxymethylcellulose), Lee 2011 en Baudouin 2012 (0,18% resp. 0,1% HA versus 0,5% carboxymethylcellulose), Brignole 2005 (0,18% HA versus 1,0 carboxymethylcellulose), Baeyens 2012 en Johnson 2008 (0,18% HA versus 0,3 carbomeer), Nelson 1988 (0,1% HA versus 1,4% polyvinylalcohol), Iester 2000 (4% HA versus 0,3% hydroxypropyl methylcellulose).

Bijlage 1.d.

Literatuurreferenties

Ang BCH, Sng JJ, Wang PXH, Htoon HM, Tong LHT. Sodium Hyaluronate in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sci Rep. 2017 Aug 21;7(1):9013.

Kong X, Yan C, Ma W, Li Y, Xing B, Yang Y, Wang R. Sodium hyaluronate's effect on xerophthalmia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin. 2016;32(3):477-84.

Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD009729.

Song JK, Lee K, Park HY, Hyon JY, Oh SW, Bae WK, Han JS, Jung SY, Um YJ, Lee GH, Yang JH. Efficacy of Carboxymethylcellulose and Hyaluronate in Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Korean J Fam Med. 2017 Jan;38(1):2-7.

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Datum
19 november 2018

Onze referentie
2018057841