



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

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft op 13 juli 2020 aan Zorginstituut Nederland (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 TULSA (Transurethrale Ultrasonische Ablatie) PRO (een vorm van High Intensity Focused Ultrasound) voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie (BPH).

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 B.31 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 verzoeker 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 verzoeker 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 verzoeker**

Verzoeker heeft al langere tijd last van een vergrootte prostaat (benigne prostaathyperplasie, BPH). Verzoeker ervaart hierbij klachten van een branderig gevoel bij het plassen, vaker kleine beetjes moeten plassen, 's nachts moeten plassen (nycturie), niet volledig kunnen uitplassen (urineresidu in de blaas) en ongewild urineverlies (incontinentie). Verzoeker is meerdere malen gekatheteriseerd in het ziekenhuis ten behoeve van het ledigen van de blaas bij een acute urineretentie. Daarnaast heeft verzoeker last van erectieproblemen, waarvoor sildenafil is voorgeschreven. Verzoeker is seksueel actief en hecht veel belang aan zijn seksleven. Verzoeker komt niet in aanmerking voor een Urolift, maar wil graag van zijn klachten af. Verzoeker heeft daarom een verwijzing bij zijn behandelend uroloog gevraagd naar de ALTA-kliniek in Duitsland voor een operatie door middel van TULSA PRO, een vorm van High Intensity Focused Ultrasound (HIFU). De behandelend uroloog heeft vooralsnog geen indicatie gesteld voor een operatieve ingreep, blijkend uit de brief van d.d. 14 april waar een conservatief beleid naar aanleiding van de MRI wordt geadviseerd. Op de MRI blijkt tevens dat het er geen prostaatcarcinoom is gevonden en de BPH eenzelfde beeld vertoont ten opzichte van 2017.

Verweerder heeft de aanvraag tot vergoeding van de TULSA PRO behandeling afgewezen. Verweerder voert hierbij aan dat behandeling niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Tot deze conclusie komt verweerder na het beoordelen van de literatuur voor de behandeling met HIFU bij prostaatcarcinoom.



De literatuur is daarnaast niet gericht op de behandeling van een vergrote prostaat.

### **Juridisch kader**

Op grond van artikel 2.4, lid 1, van het Besluit zorgverzekering (Bzv) omvat geneeskundige zorg, zorg zoals onder meer medisch specialisten die plegen te bieden. Verder geldt dat de zorg moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.<sup>1</sup> Het criterium bepaalt of een specifieke behandeling behoort tot het verzekerde pakket. 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.<sup>2</sup>

### **Beoordeling**

De informatie in het dossier is medisch en juridisch beoordeeld.

#### Stand van de wetenschap en praktijk

De vigerende Europese richtlijn geeft TULSA PRO/HIFU niet als behandel mogelijkheid voor BPH.<sup>3</sup> Hiermee lijkt de zorg niet conform wat door de beroepsgroep als gepaste zorg wordt beschouwd voor deze aandoening.

Om te beoordelen of de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk heeft het Zorginstituut op 20 juli 2020 een literatuursearch uitgevoerd in PubMed.<sup>4</sup> Er werd één publicatie gevonden welke niet was gerelateerd aan het onderwerp.<sup>5</sup>

---

<sup>1</sup> Art. 2.1 lid 2 Bzv

<sup>2</sup> Art. 2.1 lid 3 Bzv

<sup>3</sup> Europese richtlijn urologen (EAU): Gravas, S., et al. "EUA guideline on Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO)." (2019).

<sup>4</sup> Met de zoektermen: Zoekactie: "prostatic hyperplasia[MeSH Terms] AND ("TULSA PRO" OR TULSA OR "transurethral ultrasound ablation")"

<sup>5</sup> Forrest J, Vo Q. Observations on the management of interstitial cystitis in men. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):107. doi:10.1016/s0090-4295(01)01033-0



Vervolgens heeft het Zorginstituut een literatuursearch gedaan naar HIFU bij BPH.<sup>6</sup> Er werden 24 publicaties gevonden.<sup>7</sup> Eén van de publicaties is een recente review (referentie 1), maar hierin werd de behandeling van BPH niet inhoudelijk besproken. Verder werden er vier klinische studies gevonden, waarvan drie niet-vergelijkende studies (referenties 2,3 en 5) en één vergelijkende observationele studie (referentie 21). Niet-vergelijkende studies geven echter geen informatie

<sup>6</sup> Met de zoektermen: "(High Intensity Focused Ultrasound Ablation[MeSH Terms]) AND (Prostatic Hyperplasia[MeSH Terms])"

- <sup>7</sup> 1: Siedek F, Yeo SY, Heijman E, Grinstein O, Bratke G, Heneweer C, Poesken M, Persigehl T, Maintz D, Grüll H. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU): Technical Background and Overview of Current Clinical Applications (Part 1). *Rofo*. 2019 Jun;191(6):522-530.
- 2: Lü J, Hu W, Wang W. Sonablate-500 transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for benign prostatic hyperplasia patients. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2007 Dec;27(6):671-4.
- 3: Xu WF, Zhang HB, Lin Z, Yang M, Liu JH, Ye S, Chen Y, Yu YY. [Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of benign prostatic hyperplasia: report of 262 cases]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010 Aug;30(8):1906-8. Chinese.
- 4: Türk H, Arslan E, Ün S. Feasibility of Transvesical Prostate Resection and Its Effect on Postoperative Complications. *Urology*. 2019 May;127:86-90.
- 5: Schuster TG, Wei JT, Hendlin K, Jahnke R, Roberts WW. Histotripsy Treatment of Benign Prostatic Enlargement Using the Vortex R System: Initial Human Safety and Efficacy Outcomes. *Urology*. 2018 Apr;114:184-187.
- 6: Tsukamoto T, Endo Y, Narita M. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol*. 2009 Sep;16(9):745-50. doi:10.1111/j.1442-2042.2009.02357.x. Epub 2009 Aug 5.
- 7: Miakotnykh VS, Tret'jakov VV, Borovkova TA. [Treatment of elderly and senile patients suffering from benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis]. *Adv Gerontol*. 2013;26(4):689-95. Russian.
- 8: Lweesy K, Fraiwan L, Al-Bataineh O, Hamdi N, Dickhaus H. Optimization of ultrasound array designs for high intensity focused treatment of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Med Biol Eng Comput*. 2009 Jun;47(6):635-40.
- 9: Abdi H, Kazzazi A, Bazargani ST, Djavan B, Telegrafi S. Imaging in benign prostatic hyperplasia: what is new? *Curr Opin Urol*. 2013 Jan;23(1):11-6.
- 10: Sommer G, Pauly KB, Holbrook A, Plata J, Daniel B, Bouley D, Gill H, Prakash P, Salgaonkar V, Jones P, Diederich C. Applicators for magnetic resonance-guided ultrasonic ablation of benign prostatic hyperplasia. *Invest Radiol*. 2013 Jun;48(6):387-94.
- 11: Saleh KY, Smith NB. Two-dimensional ultrasound phased array design for tissue ablation for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int J Hyperthermia*. 2004 Feb;20(1):7-31.
- 12: Zhang J, Wu S, Liu Y, Qiao L, Gao W, Zhang W, Liu Z. Disruption of Prostate Microvasculature by Combining Microbubble-Enhanced Ultrasound and Prothrombin. *PLoS One*. 2016 Sep 19;11(9):e0162398.
- 13: Lake AM, Hall TL, Kieran K, Fowlkes JB, Cain CA, Roberts WW. Histotripsy: minimally invasive technology for prostatic tissue ablation in an in vivo canine model. *Urology*. 2008 Sep;72(3):682-6.
- 14: Liu R, Duan S, Cao H, Cao G, Chang Z, Zhang Y, Li Y, Wu Y, Liu L, Zhang L. A pilot study of the shapes of ablation lesions in the canine prostate by laser, radiofrequency and microwave and their clinical significance. *PLoS One*. 2020 Apr 9;15(4):e0223229.
- 15: Ajayi I, Aremu A, Olajide A, Bello T, Olajide F, Adetiloye V. Correlation of transrectal and transabdominal ultrasound measurement of transition zone volume with post-operative enucleated adenoma volume in benign prostatic hypertrophy. *Pan Afr Med J*. 2013 Dec 20;16:149.
- 16: Popov SV, Guseinov RG, Skryabin ON, Orlov IN, Martov AG. [Prognostic significance of prostate-specific antigen in defining indications for initial prostate biopsy]. *Urologiia*. 2018 Jul;(3):92-97. Russian.
- 17: Darnell SE, Hall TL, Tomlins SA, Cheng X, Ives KA, Roberts WW. Histotripsy of the Prostate in a Canine Model: Characterization of Post-Therapy Inflammation and Fibrosis. *J Endourol*. 2015 Jul;29(7):810-5.
- 18: Kok ET, Schouten BW, Bohnen AM, Groeneveld FP, Thomas S, Bosch JL. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: the Krimpen Study. *J Urol*. 2009 Feb;181(2):710-6.
- 19: Tsoi TH, Chan CF, Chan WL, Chiu KF, Wong WT, Ng CF, Wong KL. Urinary Polyamines: A Pilot Study on Their Roles as Prostate Cancer Detection Biomarkers. *PLoS One*. 2016 Sep 6;11(9):e0162217.
- 20: Galosi AB, Montironi R, Fabiani A, Lacetera V, Gallé G, Muzzonigro G. Cystic lesions of the prostate gland: an ultrasound classification with pathological correlation. *J Urol*. 2009 Feb;181(2):647-57.
- 21: Ohigashi T, Nakamura K, Nakashima J, Baba S, Murai M. Long-term results of three different minimally invasive therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: comparison at a single institute. *Int J Urol*. 2007 Apr;14(4):326-30.
- 22: Tazaki H, Baba S, Nakamura K, Tachibana M, Nakashima J, Nakagawa K, Deguchi N. Newly developed equipment and methods in the treatment of BPH: analysis of present status. *Int J Urol*. 1996 Jan;3(1 Suppl):S48-52.
- 23: Antunes AA, Leite KR, Sousa-Canavez JM, Camara-Lopes LH, Srougi M. The role of prostate specific membrane antigen and pepsinogen C tissue expression as an adjunctive method to prostate cancer diagnosis. *J Urol*. 2009 Feb;181(2):594-600.
- 24: Stravodimos KG, Petrolekas A, Kapetanakis T, Vourekas S, Koritsiadis G, Adamakis I, Mitropoulos D, Constantinides C. TRUS versus transabdominal ultrasound as a predictor of enucleated adenoma weight in patients with BPH: a tool for standard preoperative work-up? *Int Urol Nephrol*. 2009 Dec;41(4)



over de effectiviteit en veiligheid van de HIFU/TULSA PRO ten opzichte van de standaard operatieve behandeling. Om dit te onderzoeken zijn geblindeerde gerandomiseerde vergelijkende studies (randomised controlled trials, RCT) nodig. Dergelijk onderzoek behoort bij het beschikbaar zijn van bestaande behandelingsopties tot de mogelijkheden en is gezien de incidentie en het klinisch beeld van de aandoening goed haalbaar. De gevonden vergelijkende cohortstudie is van lagere kwaliteit dan een RCT en includeert niet de geldende standaardbehandeling (TURP). Deze studie is daarmee ook niet geschikt om de effectiviteit van HIFU/TULSA PRO vast te stellen.

De 18 overige publicaties werden geëxcludeerd omdat: HIFU niet werd onderzocht (n=10), het een dierstudie betrof (n=4), het geen klinische (meestal een technische haalbaarheidsstudie) studie betrof (n=3) of dat het artikel in Russisch was (n=1).

Er kan geconcludeerd worden dat er geen vergelijkend onderzoek beschikbaar is waarin HIFU/TULSA PRO wordt vergeleken met standaardbehandeling. Aangezien het verrichten van dergelijk onderzoek (een RCT) in dit geval haalbaar is en het meest betrouwbaar is om de effectiviteit te beoordelen, is dergelijk onderzoek hier wenselijk geacht. De behandeling kan dan ook niet conform de stand van wetenschap en praktijk genoemd worden.

Het Zorginstituut merkt op dat niet is gezocht naar literatuur over de behandeling van prostaatcarcinoom met behulp van HIFU/TULSA PRO. De reden hiervoor is deze aandoening dermate verschilt van BPH dat onderzoekresultaten hiernaar niet geëxtrapoleerd kunnen worden. Zo zijn de relevante uitkomstmaten voor patiënten met prostaatcarcinoom anders (waar bijvoorbeeld overleving en genezing van groot belang zijn) en wegen de eventuele complicaties (ongewenste effecten) van de behandeling bij een levensbedreigende aandoening, zoals prostaatcarcinoom anders t.o.v. de gewenste/positieve effecten. Daarbij kent de behandeling van prostaatcarcinoom andere "standaard" behandelingen (i.e. een andere controlegroep in wetenschappelijke studies) dan BPH.

### **Vragen SKGZ**

Verzoeker heeft gewezen op een lopend onderzoek in het Radboud UMC naar de TULSA PRO behandeling. De SKGZ heeft het Zorginstituut gevraagd of dit onderzoek van invloed is op eventuele aanspraak op de behandeling. Het is het Zorginstituut niet duidelijk welk onderzoek precies bedoeld wordt. Uit het dossier is echter op te maken dat dit onderzoek patiënten met een andere aandoening (prostaatcarcinoom) betreft en is daarom niet relevant voor de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk van TULSA PRO bij BPH.

De SKGZ heeft het Zorginstituut gevraagd of het mogelijk is om de beslissing over de stand van de wetenschap en praktijk te baseren op evidence van lager niveau. Het Zorginstituut merkt daarover het volgende op. Evidence based medicine (EBM) heeft als uitgangspunt dat wetenschappelijk onderzoek van hoge kwaliteit in de afweging het zwaarste weegt. Zo geeft een goed opgezet en uitgevoerd gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (randomised controlled clinical trial – RCT) in principe de minste kans op vertekening van het effect en derhalve de hoogste mate van zekerheid over de causale relatie tussen de interventie en het waargenomen effect. Andere onderzoeksdesigns, zoals bijvoorbeeld observationeel onderzoek, hebben als nadeel dat er meer kans is op onder- of overschatting van de effectiviteit. Zoals eerder omschreven lijken geblindeerde



RCTs bij deze indicatie-interventie-combinatie goed mogelijk en gezien de bestaande en breed geaccepteerde standaard behandeling door middel van TURP ook wenselijk.

**Conclusie**

TULSA PRO bij BPH voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Verzoeker kan daarom geen aanspraak maken op vergoeding van deze behandeling ten laste van de basisverzekering.

**Het advies**

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

TULSA PRO bij BPH voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en komt niet in aanmerking voor vergoeding ten laste van de basisverzekering.