



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

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft op 8 februari 2024 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 stamceltherapie bij knieartrose in Zwitserland.

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 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. 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 verzoeker

Verzoeker heeft sinds meer dan tien jaar last van versleten knieën. De orthooped in Nederland adviseerde om voorlopig geen prothese te plaatsen, zolang verzoeker geen pijnklachten heeft tijdens het slapen. Ook informeerde de orthooped dat bij knie vervanging het resultaat niet altijd een verbetering betekent en dat zeker meer dan 60% van de behandelde knieën nog steeds pijnlijk zijn bij het lopen. Verzoeker voegt hier zelf aan toe dat operaties op hogere leeftijd risico's hebben.

Aangezien verzoeker wel last heeft van de knie, is hij op zoek gegaan naar alternatieven. Verzoeker heeft een kliniek in Zwitserland gevonden, die knieartrose behandelt met stamceltherapie. Na een coronabesmetting heeft verzoeker ook last van een verminderd gehoor. De kliniek geeft aan dat tinnitus wellicht ook kan worden verholpen met stamceltherapie. Uit het behandelplan van de kliniek blijkt dat verzoeker een man is uit 1942. In zijn voorgeschiedenis staat vermeld: artrose, diabetes mellitus type 2, een prostaataandoening, hernia met klapvoet en een pacemaker. Daarnaast heeft verzoeker vijf jaar geleden een TIA gehad en heeft hij problemen met balans en lopen. Verzoeker gebruikte eerder metformine en een bloedverdunner, momenteel gebruikt hij geen medicatie.

De voorgestelde behandeling bestaat uit vijf behandeldagen. Na onderzoek en analyse zal verzoeker worden behandeld met de volgende twee infusies met stamceltherapie:



1. Allogene gecultiveerde van de navelstreng afgeleide multipotente mesenchymale stromale cellen. Deze worden aan de randen in het gewricht (para-articulair) ingespoten ter verbetering van de endotheliale functie, ter stimulatie van de angiogenese, en ter activatie van eigen stamcellen en van het regeneratieve potentieel.
2. Allogene gecultiveerde van de placenta afgeleide multipotente mesenchymale stromale cellen. Deze worden intraveneus ingespoten ter verbetering van orgaan- en weefselregeneratie, normalisering van metabole processen, verbetering van de endotheliale functie, stimulatie van angiogenese, en preventie van atherosclerose.

Daarnaast zal een intraveneuze behandeling plaatsvinden, om het metabolisme te herstellen, en worden diverse fysiotherapeutische behandelingen voorgesteld. De totale kosten van de behandeling bedragen € 15.400.

Verweerder vergoedt de stamceltherapie niet, omdat deze niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Volgens verweerder is stamceltherapie een experimentele behandeling. De medisch adviseur van verweerder geeft aan dat in de reguliere (inter)nationale richtlijnen ter behandeling van knieartrose conservatieve behandeling eventueel met ondersteuning van medicatie wordt aanbevolen c.q. chirurgische therapieën (geheel of gedeeltelijke knie vervanging). Stamceltherapie wordt hierin niet genoemd. De medisch adviseur van verweerder heeft ook een literatuuronderzoek gedaan naar stamceltherapie bij knieartrose volgens het principe van evidence-based medicine (EBM). Volgens de EBRO-methode (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling) leidde dit tot een laag niveau van bewijs. Concluderend stelt verweerder dat stamceltherapie en daarmee samenhangende behandelingen niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarom niet worden vergoed. Verweerder merkt daarbij op dat de door verzoeker beschreven nadelen van de reguliere behandeling van artrose niet worden herkend.

Juridisch kader

Op grond van artikel 2.4, lid 1, van het 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'.¹ 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.²

Beoordeling

De informatie in het dossier is medisch en juridisch beoordeeld.

Achtergrond artrose en behandeling

Artrose is de meest voorkomende aandoening van het houdings- en bewegingsapparaat, waarbij de heup en knie het meest frequent zijn aangedaan. Kenmerkend is een langzaam en wisselend progressief verlies van gewrichtskraakbeen. Behalve kraakbeenverlies kunnen ook veranderingen plaatsvinden van het subchondrale bot en kan woekering van het bot optreden aan de gewrichtsranden (vorming van osteofyten). Periodiek kan de synoviale membraan geprikkeld zijn, wat leidt tot gewrichtsontsteking.

¹ Art. 2.1 lid 2 Bzv

² Art. 2.1 lid 3 Bzv



Artrose kan conservatief of operatief behandeld worden. Tot de conservatieve behandeling behoren (een combinatie van) fysiotherapie, pijnmedicatie, kniebraces of steroïdinjecties in het gewricht.³ Operatieve behandeling bestaat uit het plaatsen van een knieprothese.⁴

Een nieuwe conservatieve behandeling van knieartrose is stamceltherapie. Hierbij worden eenmalig mesenchymale stamcellen in het kniegewricht gespoten. Deze cellen kunnen afkomstig zijn van de patiënt zelf (autogeen) of van een andere patiënt (allogeen). Ze kunnen ook uit verschillende soorten weefsel afkomstig zijn, zoals vetweefsel, beenmerg, placenta of navelstreng. Stamcellen hebben het vermogen om zich te ontwikkelen tot verschillende soorten cellen, in dit geval kraakbeencellen. Doel is regeneratie van het beschadigde kraakbeen in het gewricht.

Stamceltherapie bij knieartrose: (inter)nationale richtlijnen

Het Zorginstituut heeft de drie Nederlandse richtlijnen van behandelaars van patiënten met knieartrose bestudeerd op de behandeloptie voor stamceltherapie bij knieartrose. Stamceltherapie werd niet besproken in de richtlijn van de Nederlandse Orthopedische Vereniging (2018)⁵, de standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap (2020)⁶ en de richtlijn van het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie.⁷

Daarnaast is een systematische review uit 2023 bestudeerd, waarin 25 internationale richtlijnen met betrekking tot de behandeling van heup- en knieartrose zijn geselecteerd. Het Zorginstituut heeft hiervan zeven richtlijnen geanalyseerd in verband met een voldoende hoge kwaliteit van de richtlijn.⁸ De behandeling met stamceltherapie werd besproken in vier van de zeven richtlijnen. In drie van de vier richtlijnen waren behandelaars sterk tegen de behandeling (Australië, USA, internationaal), in een vierde richtlijn werd nader onderzoek aanbevolen (NICE). Redenen voor het niet aanbevelen van de behandeling waren een gebrek aan standaardisatie van de techniek en/of zorgen over de kwaliteit van het bewijs voor de effectiviteit.

Stamceltherapie bij knieartrose: internationale klinische studies

Verzoeker heeft enkele studies aangeleverd welke door het Zorginstituut werden bestudeerd. Het Zorginstituut komt tot dezelfde conclusies als verweerder (brief d.d. 17 juli 2023). Deze studies leveren geen bewijs voor de meerwaarde van stamceltherapie bij knieartrose.

³ Richtlijn NOV 'Conservatieve behandeling van artrose in de knie' (2018), geraadpleegd via:

<https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/artrose-in-heup-of-knie/behandeling-heup-of-knieartrose.html>

⁴ Richtlijn NOV 'Totale knieprothese' (2021), geraadpleegd via:

<https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/totale-knieprothese/startpagina-totale-knieprothese-tnp.html>

⁵ Richtlijn NOV 'Conservatieve behandeling van artrose in de knie' (2018), geraadpleegd via:

<https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/artrose-in-heup-of-knie/behandeling-heup-of-knieartrose.html>

⁶ NHG-Standaard 'Niet-traumatische knieklachten' (2020), geraadpleegd via:

<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/niet-traumatische-knieklachten>

⁷ Richtlijn KNFG 'Artrose heup-knie' (2018), geraadpleegd via: [artrose-heup-knie \(knfg.nl\)](http://artrose-heup-knie.knfg.nl)

⁸ Gibbs AJ, Gray B, Wallis JA, et al. Recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: A systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(10):1280-1292.



Een search van het Zorginstituut (d.d. 28 februari 2024) naar klinische studies in de databases Embase, Medline en Cochrane Central leverde in eerste instantie 147 studies op.⁹ Van deze studies werd de abstract bestudeerd. Alleen randomized controlled trials (RCTs) of systematische reviews waarbij stamceltherapie met placebo werd vergeleken werden vervolgens geselecteerd.¹⁰ Dit leverde vijf RCTs en vier systematische reviews op.¹¹ In deze studies waren de stamcellen afkomstig van (eigen) vetweefsel of beenmerg, en niet van een navelstreng of placenta zoals in geschil. De resultaten van deze studies met betrekking tot effectiviteit (onder andere kniepijn en functioneren na één jaar) en de veiligheid waren over het algemeen positief. Harde aanbevelingen werden echter door de onderzoekers niet gedaan, vanwege het ontbreken van grote RCTs met lange termijn resultaten en het ontbreken van een gestandaardiseerde intra-artriculaire stamcelinjectie (te weten: welke cellen, hoeveelheid en frequentie).

Verder werd in de zoekresultaten nog een systematische review aangetroffen, waarbij in zes van de 28 gevonden RCTs cellen van een navelstreng en placenta werden gebruikt voor de stamceltherapie.¹² Deze studies waren echter geschreven in de Chinese taal, hadden een zeer klein qua aantal deelnemers of waren van een slechte kwaliteit (waardoor een hoge kans op bias bestond).

⁹ Met de zoektermen: ('knee osteoarthritis', 'gonarthrosis', 'femorotibial arthrosis', 'knee arthrosis', 'osteoarthritis') AND ('mesenchymal stem cell', 'mesenchymal stroma cell', 'mesenchymal', 'stem', 'progenitor', 'stroma'). Vervolgens werden geëxcludeerd de algemene reviews, observationele studies (inclusief studies waarbij stamceltherapie niet werd vergeleken met placebo), fase I/II en pilot studies en studies die toch geen knieartrose óf stamceltherapie als onderwerp hadden

¹⁰ Vervolgens werden geëxcludeerd: algemene reviews, observationele studies (inclusief studies waarbij stamceltherapie niet werd vergeleken met placebo), fase I/II en pilot studies en studies die geen knieartrose óf stamceltherapie als onderwerp hadden

¹¹ Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, Zubair AC, O'Connor MI. A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2017;45(1):82-90.

Freitag J, Bates D, Wickham J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regen Med.* 2019;14(3):213-230.

Garza JR, Campbell RE, Tjoumakaris FP, et al. Clinical Efficacy of Intra-articular Mesenchymal Stromal Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Double-Blinded Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Sports Med.* 2020;48(3):588-598.

Han X, Yang B, Zou F, Sun J. Clinical therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells derived from adipose or bone marrow for knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Comp Eff Res.* 2020;9(5):361-374.

Jiang P, Mao L, Qiao L, Lei X, Zheng Q, Li D. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell injections for patients with osteoarthritis: a meta-analysis and review of RCTs. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;141(7):1241-1251.

Han SB, Seo IW, Shin YS. Intra-Articular Injections of Hyaluronic Acid or Steroids Associated With Better Outcomes Than Platelet-Rich Plasma, Adipose Mesenchymal Stromal Cells, or Placebo in Knee Osteoarthritis: A Network Meta-analysis. *Arthroscopy.* 2021;37(1):292-306.

Aletto C, Oliva F, Maffulli N. Knee intra-articular administration of stromal vascular fraction obtained from adipose tissue: A systematic review. *J Clin Orthop Trauma.* 2022;25:101773. Published 2022 Jan 22.

Gupta PK, Maheshwari S, Cherian JJ, et al. Efficacy and Safety of Stempeucel in Osteoarthritis of the Knee: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study. *Am J Sports Med.* 2023;51(9):2254-2266.

Kim KI, Lee MC, Lee JH, et al. Clinical Efficacy and Safety of the Intra-articular Injection of Autologous Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells for Knee Osteoarthritis: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2023;51(9):2243-2253.

¹² Long Z, Zhang M, Zhang T, et al. The Effectiveness and Safety of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of 28 Randomized Controlled Trials. *Stem Cells Int.* 2022;2022:6151866.



Beoordeling

Hoewel stamceltherapie bij knieartrose veelbelovend is, concludeert het Zorginstituut op basis van het voorgaande dat er nog te weinig bewijs is om stamceltherapie, en in het bijzonder stamceltherapie met navelstreng- of placentacellen, op dit moment als stand van wetenschap en praktijk te beschouwen bij de behandeling van knieartrose.

Conclusie

Stamceltherapie bij knieartrose voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en komt niet voor vergoeding in aanmerking ten laste van de basisverzekering.

Het advies

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

Stamceltherapie bij knieartrose in Zwitserland maakt geen onderdeel uit van het basispakket.