

Onderwerp:	Radiotherapie bij Ledderhose
Samenvatting:	Radiotherapie bij de ziekte van Ledderhose voldoet niet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en kan niet vergoed worden ten laste van de basisverzekering.
Soort uitspraak:	AaZ = Adviesaanvraag Zvw
Datum:	18 juni 2013
Uitgebracht aan:	SKGZ
Zorgvorm:	Geneeskundige zorg

Onderstaand de volledige uitspraak

Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van de kosten van een radiotherapeutische behandeling in het buitenland (Duitsland) in verband met de ziekte van Ledderhose.

Medische beoordeling

Na kennisneming van het geschil heeft het College dit dossier voor een medische beoordeling voorgelegd aan zijn medisch adviseur. Deze heeft de stukken bestudeerd. De medisch adviseur merkt het volgende op.

Behandelingen die ten laste van de basisverzekering worden uitgevoerd dienen te voldoen aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Nader onderzoek van de interventie radiotherapie bij de ziekte van Ledderhose heeft uitgewezen dat deze interventie-indicatie combinatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het onderzoek is opgenomen in de bijgevoegde achtergrondrapportage.

Juridische beoordeling

Het College heeft kennisgenomen van de stukken. Op basis van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering, is het College van mening dat verzoeker niet in aanmerking komt voor het gevraagde.

Zorgverzekering

In artikel B.4 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op medisch specialistische zorg omschreven. In artikel A.3.2. onder a is bepaald dat de inhoud en omvang van de in de verzekering omschreven zorg wordt bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald.

Zorg kan dus pas in aanmerking komen voor verstrekking danwel vergoeding ten laste van de basisverzekering indien het voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Stand van de wetenschap en praktijk

Het College volgt, ter bepaling van wat tot de stand van de wetenschap en praktijk gerekend dient te worden, de principes van evidence based medicine (EBM). De methode van EBM integreert de medische praktijk en wetenschappelijke inzichten. De methode houdt rekening met internationale literatuur, wetenschappelijke onderzoeken en gepubliceerde expert-opinies.

Evidence based wil niet zeggen dat voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Bij de beoordeling worden ook zachte eindpunten, zoals bijvoorbeeld kwaliteit van leven en patiënttevredenheid betrokken.

Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van "levels of evidence") waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

Uiteindelijk neemt het College een standpunt in over de vraag of de interventie al dan niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positieve beoordeling medisch-wetenschappelijke gegevens voorhanden zijn met een zo hoog mogelijke bewijskracht. Het College kan van dit vereiste afwijken, maar motiveert in dat geval waarom genoeg wordt genomen met bewijs van een lager niveau.

Alleen als de te beoordelen interventie gelijkwaardig is aan, of een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling, concludeert het College dat er sprake is van zorg conform het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk.

Voor een uitvoerige beschrijving van de wijze waarop het College beoordeelt of een interventie voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk, verwijst het College naar zijn rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. (CVZ 2007, 254).

Radiotherapie bij Ledderhose

Gelet op het advies van de medisch adviseur van het College voldoet radiotherapie bij de ziekte van Ledderhose niet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. De beoordeling van het medisch adviseur is meer uitgebreid terug te lezen in de bijgevoegde achtergrondrapportage.

Advies van het College

Het College adviseert u het gevraagde af te wijzen.

Rapport

Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk radiotherapie bij ziekte van Ledderhose

ICD-10 code: M72.2

Zorgactiviteit:

Datum:21-05-2013

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	2013063567
<i>Afdeling</i>	ZORG-ZA
<i>Auteurs</i>	H.M. Gaasbeek Janzen,
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 85 71

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	2
Samenvatting	3
1. Inleiding	4
1.a. Aanleiding	4
1.b. Achtergrond radiotherapie bij ziekte van Ledderhose	4
1.c. Vraagstelling literatuuronderzoek	5
2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies	5
3. Resultaten	7
3.a. Resultaten literatuursearch	7
3.b. Effectiviteit	7
3.c. Standpunten en richtlijnen	8
4. Bespreking	9
5. Inhoudelijke consultatie	9
6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk	10
Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch	11
Bijlage 2 literatuurlijst	12

Samenvatting

In een geschil tussen verzekerde en zorgverzekeraar heeft de SKGZ het CVZ om advies gevraagd. De zorgverzekeraar heeft gesteld dat radiotherapie bij de ziekte van Ledderhose (LD) niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Om de vraag te beantwoorden of radiotherapie als behandeling van de ziekte van Ledderhose voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk heeft het CVZ een literatuur search verricht.

In de literatuur waren geen gerandomiseerde studies beschikbaar. Bijwerkingen van radiotherapie in aansluiting op een operatie kunnen ernstig zijn. Bovendien is meer zekerheid nodig over de lange termijn gevolgen van bestraling van een goedaardige aandoening.

Concluderend is er onvoldoende bewijs van goed methodologische kwaliteit om de behandeling met RT bij de ziekte van LD als effectief te beschouwen.

Radiotherapie als behandeling voor de ziekte van Ledderhose voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

In een geschil tussen verzekerde en zorgverzekeraar heeft de SKGZ het CVZ om advies gevraagd. De zorgverzekeraar heeft gesteld dat radiotherapie bij de ziekte van Ledderhose niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1.b. Achtergrond radiotherapie bij ziekte van Ledderhose

Plantaire fibromatose / ziekte van Ledderhose

Plantaire fibromatose / ziekte van Ledderhose (LD) is een hyperproliferatieve niet-maligne aandoening van de plantaire aponeurose (voetzool). Het werd voor het eerst beschreven door Georg Ledderhose in 1894. ¹ Typisch zijn 'knobbeltjes' aan de plantaire fascie. Klachten van de patiënt zijn gevoel van spanning, druk en/of branden. ^{2 3 4}

Prevalentie

De incidentie is laag, 1-2 gevallen per 100.000 ziekenhuis opnames. Het kan op elke leeftijd voorkomen met de hoogste prevalentie op middelbare leeftijd en ouder. De aandoening komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en er is een verband met andere vormen van fibromatose, zoals de ziekte van Dupuytren.

(Patho)fysiologie

De etiologie is niet bekend. Risicofactoren zijn oa erfelijke factoren, alcohol en roken, herhaaldelijk trauma, diabetes mellitus en langdurig gebruik van anti-epileptica.

Spontaan beloop

Het beloop van de aandoening is niet te voorspellen, ook zonder behandeling kan de progressie stoppen en ook na behandeling kunnen de symptomen weer toenemen.

Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling

Conservatieve behandelingen van klinische symptomen omvatten cortison injecties, rekken, orthesen, antireumatica en fysiotherapie. Chirurgie is geïndiceerd bij aanhoudende pijn. De standaardprocedure is fasciotomie van de plantaire aponeurose. Na de operatie komen de klachten vaak weer terug.⁴

(Nieuwe) interventie

Radiotherapie (RT)

1.c. Vraagstelling literatuuronderzoek

Vraagstelling	Voldoet RT als behandeling van de ziekte van Ledderhose aan de stand van de wetenschap en praktijk.
Patiëntenpopulatie	Ziekte van Ledderhose.
Relevante uitkomstmaten	Beloop van ziekte: afname/toename aantal en/of grootte van knobbels; klachten (pijn bij lopen); Vroege (acute huidirritatie) en late bijwerkingen (maligniteiten) van de RT.
Relevante follow-up duur	Gezien het natuurlijke beloop en de kans op bijwerkingen op langere termijn, in ieder geval enkele jaren. In de literatuur wordt een vereiste follow-up duur van tenminste 5 jaar genoemd.
Vereiste methodologische studiekenmerken	Gezien het variabele beloop van de aandoening, en het gegeven, dat niet iedere patiënt een respons heeft op de behandeling, zijn gerandomiseerde studies, waarbij RT wordt vergeleken met de standaard behandeling, wenselijk. Dit wordt haalbaar geacht, hoewel blinderen van patiënten en/of behandelaars niet mogelijk is. Het blinderen van beoordelaars van objectieve uitkomstmaten is wel haalbaar.

2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

Zoektermen	<p>Het CVZ heeft in december 2012 een literatuur search verricht. In Medline is gezocht met zoektermen: (ledderhose[tiab] OR (plantar[tiab] AND fibromat*[tiab])) AND (radiother*[tiab] OR radiotherapy[mesh] OR radiotherapy[mesh]). Omdat er geen gerandomiseerde studies beschikbaar waren, werd er ook naar vergelijkende studies, case series en beschrijvende reviews gezocht.</p> <p>Verder is gezocht naar bestaande nationale en internationale richtlijnen of standpunten, met zoektermen fibromatose, fibromatosis en ledderhose.</p> <p>De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.</p>
Databases & websites	<p>De literatuur search is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library tot december 2012.</p> <p>De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten, omtrent RT bij ziekte van Ledderhose: NICE, GHA, HAS en Amerikaanse verzekeraars</p> <p>De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen: NCG, NICE.</p>
Selectiecriteria	In –en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis

van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd, zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Ziekte van Ledderhose
- RT
- Gerandomiseerde studies
- Gecontroleerde studies
- Cohort studies

3. Resultaten

3.a. Resultaten literatuursearch

Er zijn 7 artikelen gevonden en 2 hoofdstukken uit boeken. Relevant waren 4 artikelen, waarvan 3 case series. Twee van de case series betroffen postoperatieve RT bij LD. Het meest recente hoofdstuk uit een boek bevatte resultaten van een niet gerandomiseerde vergelijkende studie (bewijsklasse B).

Er zijn geen richtlijnen of standpunten gevonden.

De geselecteerde studies worden besproken in hoofdstuk 3.b.

3.b. Effectiviteit

Radiotherapie bij Ledderhose

*Seegenschmiedt
2012*

Het boek "Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders" (2012) bespreekt in hoofdstuk 50 enkele resultaten van een prospectieve, niet gerandomiseerde vergelijkende cohort studie naar de behandeling van LD met RT. Er werden 91 patiënten (136 voeten) behandeld met RT, patiënten die niet geschikt bleken of niet met RT behandeld wilde worden, werden gevolgd als 'controlegroep' (n=67 / 86 voeten). De follow-up duur was minimaal 24 maanden (mediane follow-up 61 maanden). In de groep, die behandeld werd met RT, werd bij 44% van de voeten een afname van het aantal en/of grootte van de knobbels gezien, hoewel 90% van de patiënten verbetering van de symptomen rapporteerde. Progressie werd gezien bij 7% van de patiënten, en bij 10% werd progressie gezien buiten het bestraalde gebied. Complete remissie werd alleen in de RT-groep gezien bij 26% van de voeten. Van de patiënten, die pijn hadden met lopen, rapporteerde 83% verbetering en van de patiënten met pijn in rust 68%. Bij 26,5% van de RT groep was sprake van acute huidirritatie. Late huidreacties traden op bij 16,2%.

In de niet behandelde groep trad bij 7% van de voeten spontane remissie op en bij 38% van de voeten namen de symptomen toe. Functionele verbetering werd gezien bij 15% in de controle groep tegenover 64% in de RT groep. De auteurs concluderen dat RT een effectieve behandeling is voor LD.²

Heyd 2010

Heyd (2010) voerde een niet vergelijkende studie uit, waarin 24 patiënten (33 voeten) werden behandeld met verschillende RT behandelingschema's. Van de patiënten klaagden er 19 over pijn en 15 hadden loopbeperkingen. Na een mediane follow-up van bijna 2 jaar (22,5 maanden) werd in geen van de gevallen progressie van symptomen gezien. Complete remissie werd gezien in 33% (11 voeten) van de gevallen, gedeeltelijke

remissie in 55% (18) en in 12% (4) van de gevallen bleef de situatie onveranderd. Pijnvermindering werd bereikt bij 13/19 (68,4%) en verbeterd lopen bij 11/15 (73,3%). Van alle patiënten was 93% (22/24) tevreden over de resultaten (3,5 punten verbetering op de lineair analoge schaal (LAS). Ernstige acute bijwerkingen (RTOG graad > 2) werden niet gezien.⁵

***Seegenschmiedt
2003***

In een niet gecontroleerde pilot studie van Seegenschmiedt (2003) werden 25 patiënten (36 voeten) met LD met RT behandeld. Na een mediane follow-up duur van meer dan 3 jaar (1 – 6,5) was er geen verdere progressie bij alle patiënten, en 50% van de patiënten konden weer gewoon lopen. In totaal werd bij 78% van de behandelde voeten vermindering van symptomen gezien. In de eerste 3 maanden werd als bijwerking in 5 voeten erytheem gezien en bij follow-up van meer dan 12 maanden in 3 gevallen een droge huid.⁶

Postoperatieve radiotherapie bij Ledderhose

De Bree 2004

De Bree et al (2004) paste postoperatief RT toe in 6 gevallen in een serie van 26 operaties vanwege LD. Na RT werd nauwelijks terugkeer van LD gezien maar wel werd een significant beperkte functie gezien in 3 gevallen. Auteurs concluderen dat adjuvante RT zeer selectief moet worden toegepast vanwege de ernstige bijwerkingen.⁷

Van der Veer 2008

Van der Veer (2008) concludeert obv een studie naar de mate van terugkeer van LD na operatie, dat de rol van postoperatieve RT nog verder moet worden onderzocht.⁸

3.c. Standpunten en richtlijnen

Er zijn geen standpunten en/of richtlijnen gevonden.

4. Bespreking

In de literatuur waren geen gerandomiseerde studies beschikbaar. Uit 1 niet gerandomiseerde vergelijkende studie van Seegenschmidt et al. blijkt dat RT van LD in veel gevallen de knobbels vermindert, maar niet volledig.² Patiënten ervaren vaak minder pijnklachten. Beperking van deze studie, is dat er hoog risico is op bias, omdat patiënten die niet geschikt waren voor RT of geen RT wilden ondergaan in de controlegroep werden geïnccludeerd.

Uit een caseseries van de Bree et al. blijkt dat de bijwerkingen van radiotherapie in aansluiting op een operatie, namelijk een beperkte functie, ernstig kunnen zijn.⁷ Verder zijn obv de studies in de literatuur de resultaten op de lange termijn en de mate van terugkeer van de klachten, zoals vaak gezien wordt na operatie, nog niet duidelijk. Een vereiste follow-up duur van tenminste 5 jaar wordt genoemd.

Zeker voor een potentieel schadelijke therapie is bewijs van goede methodologische kwaliteit noodzakelijk.

Concluderend is er onvoldoende bewijs van goed methodologische kwaliteit om de behandeling met RT bij de ziekte van LD als effectief te beschouwen.

5. Inhoudelijke consultatie

De Nederlandse vereniging voor RT en oncologie (Nvro) en de Nederlandse vereniging voor plastische chirurgie (NVPC) zijn inhoudelijk geconsulteerd.

Nvro

De Nvro waardeert de zorgvuldige analyse van de literatuur maar is het oneens met de conclusie. In het kader van een Europees congres in 2014 is een uitgebreid multidisciplinair review artikel in voorbereiding. RT bij Ledderhose / Dupuytren zal als aanvaardbare standaardbehandeling worden bestempeld.

De Nvro geeft toe dat meerdere goed gerandomiseerde fase III onderzoeken helaas ontbreken. Deze zullen mogelijk nooit meer kunnen worden uitgevoerd. Recente gegevens (cohortstudies) uit onze buurlanden overtuigen de Nvro dat bestraling bij genoemde aandoeningen (Ledderhose / Dupuytren), mits geïndiceerd volgen strikte criteria, een zorgvuldige follow-up en een 'written informed consent' mag worden aangeboden en tot de verzekerde zorg moet worden beschouwd.

Reactie CVZ

De beschikbare literatuur is van onvoldoende methodologische kwaliteit. Het CVZ acht gerandomiseerde studies, waaruit de effectiviteit van de behandeling blijkt, noodzakelijk en haalbaar.

NVPC

De NVPC komt tot de conclusie dat de analyse van de literatuur correct is. Er is geen hard bewijs dat radiotherapie bij de ziekte van Ledderhose nuttig is. Omdat de resultaten van chirurgie bij Ledderhose matig zijn en de kansen op recidief na chirurgie groot zijn, geeft de NVPC in de praktijk radiotherapie bij Ledderhose het voordeel van de twijfel boven chirurgie.

Reactie CVZ

Dat er onzekerheid bestaat over het effect van een therapie acht het CZV geen reden om een andere, niet aangetoond effectieve, behandeling in het basispakket op te nemen..

6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk

Radiotherapie als behandeling voor de ziekte van Ledderhose voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

Radiotherapie bij ziekte van Ledderhose (plantaire fibromatose)

Searchdatum: 17-12-2012

Medline (Pubmed)

(ledderhose[tiab] OR (plantar[tiab] AND fibromat*[tiab]))
AND
(radiother*[tiab] OR radiotherapy[sh] OR radiotherapy[mesh])

1. Heyd R, Dorn AP, Herkstroter M, et al. Radiation therapy for early stages of morbus Ledderhose. *Strahlenther Onkol* 2010; 186(1): 24-9.
 2. van der Veer WM, Hamburg SM, de Gast A, et al. Recurrence of plantar fibromatosis after plantar fasciectomy: single-center long-term results. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122(2): 486-91.
 3. de Bree E, Zoetmulder FAN, Keus RB, et al. Incidence and treatment of recurrent plantar fibromatosis by surgery and postoperative radiotherapy. *Am J Surg* 2004; 187(1): 33-8.
 4. Seegenschmiedt MH and Attassi M. [Radiation therapy for Morbus Ledderhose -- indication and clinical results] *Strahlentherapie beim Morbus Ledderhose-Indikation und klinische Ergebnisse. Strahlenther Onkol* 2003; 179(12): 847-53.
 5. Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ, et al. Individualizing management of aggressive fibromatoses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(3): 637-45.
 6. Miralbell R, Suit HD, Mankin HJ, et al. Fibromatoses: from postsurgical surveillance to combined surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18(3): 535-40.
 7. Warthan TL, Rudolph RI, Gross PR. Isolated plantar fibromatosis. *Arch Dermatol* 1973; 108(6): 823-5.
-

Hoofdstukken uit boeken

1. Seegenschmiedt MH, Wielpütz M, Hanslian E, and Fehlauer F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Primary and Recurrent Ledderhose Disease. In: Eaton C, et al. *Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders*. Berlin Heidelberg: Springer, 2012: 409-427
 2. [Seegenschmiedt](#) M. Morbus Dupuytren/Morbus Ledderhose. In: Seegenschmiedt M, Makoski HB, Trott KRd, and Brady L. *Radiotherapy for Non-Malignant Disorders*. Berlin Heidelberg: Springer, 2008: 161-191
-

Geen richtlijnen etc. gevonden (zoektermen: fibromatose, fibromatosis, ledderhose)

Bijlage 2 literatuurlijst

- ¹ Ledderhose G. Über zerreibungen der plantarfascie. Arch Klin Chir. 1894;48:853–856
- ² Seegenschmiedt MH, Wielpütz M, Hanslian E, and Fehlaue F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Primary and Recurrent Ledderhose Disease. In: Eaton C, et al. Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders. Berlin Heidelberg: Springer, 2012: 409-427
- ³ Seegenschmiedt M. Morbus Dupuytren/Morbus Ledderhose. In: Seegenschmiedt M, Makoski HB, Trott KRd, and Brady L. Radiotherapy for Non-Malignant Disorders. Berlin Heidelberg: Springer, 2008: 161-191
- ⁴ Dominique Fausto de Souza D, Micaelo L, Cuzzi T et al. Ledderhose Disease An Unusual Presentation. J Clin Aesthet Dermatol. 2010 September; 3(9): 45–47.
- ⁵ Heyd R, Dorn AP, Herkstroter M, et al. Radiation therapy for early stages of morbus Ledderhose. Strahlenther Onkol 2010; 186(1): 24-9.
- ⁶ Seegenschmiedt MH and Attassi M. [Radiation therapy for Morbus Ledderhose -- indication and clinical results] Strahlentherapie beim Morbus Ledderhose-Indikation und klinische Ergebnisse. Strahlenther Onkol 2003; 179(12): 847-53
- ⁷ de Bree E, Zoetmulder FA, Keus RB, Peterse HL, van Coevorden F. Incidence and treatment of recurrent plantar fibromatosis by surgery and postoperative radiotherapy. Am J Surg. 2004;187(1):33–38
- ⁸ van der Veer WM, Hamburg SM, de Gast A, Niessen FB. Recurrence of plantar fibromatosis after plantar fasciectomy: single-center long-term results. Plast Reconstr Surg. 2008 Aug;122(2):486-91