



Onderwerp:	<b>Wormtherapie bij inflammatoire darmziekten</b>
	Standpunt
Zorgvorm:	Medisch specialistische zorg
Datum:	23 juli 2014
Samenvatting:	<p>Naar aanleiding van een geschil beoordeelt Zorginstituut Nederland of wormtherapie bij de behandeling van inflammatoire darmziekten zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk.</p> <p>Inflammatoire darmziekten (inflammatory bowel disease, IBD) is een verzamelnaam voor een groep chronische ontstekingen van het maagdarmkanaal. De twee hoofdvormen van IBD zijn de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. De ontstekingen in de darm zouden te wijten zijn aan afwijkende reacties van het immuunsysteem op de gewone darmbacteriën.</p> <p>Uit de beschikbare gegevens blijkt dat er onvoldoende bewijs is om te concluderen dat wormtherapie effectief is bij de behandeling van IBD. Er zijn meer grote kwalitatief goed opgezette gerandomiseerde studies nodig naar wormtherapie. Verder dient de follow-up duur lang genoeg te zijn om ook de effectiviteit van wormtherapie als onderhoudsbehandeling te kunnen bestuderen.</p> <p>Zorginstituut Nederland concludeert dat wormtherapie voor de behandeling van patiënten met inflammatoire darmziekten niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk en dus geen verzekerde zorg is.</p>

Standpunt Wormtherapie bij inflammatoire  
darmziekten

Datum	23 juli 2014
Status	Definitief



## Colofon

Volgnummer	2014087685
Contactpersoon	mw. D. Welten
Afdeling	Sector Zorg



## Inhoud

### Colofon—1

### Samenvatting—5

<b>1</b>	<b>Inleiding—9</b>
1.1	Aanleiding—9
1.2	Centrale vraag—9
1.3	Leeswijzer—9
<b>2</b>	<b>Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?—11</b>
2.1	Wat zijn de criteria?—11
2.2	Hoe toetsen wij?—11
<b>3</b>	<b>Voldoet de zorgvorm aan de criteria?—13</b>
3.1	Voldoet de zorgvorm bij de behandeling van inflammatoire darmziekten aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk?—13
3.1.1	Aandoening—13
3.1.2	Standaardbehandeling/vergelijkende behandeling—13
3.1.3	Te beoordelen interventie—14
3.1.4	Vraagstelling literatuuronderzoek—14
3.1.5	Resultaten literatuuronderzoek—14
3.1.6	Effectiviteit volgens studies—14
3.2	Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk—15
3.3	Advies Wetenschappelijke Adviesraad—15
<b>4</b>	<b>Consultatie—17</b>
<b>5</b>	<b>Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt—19</b>
<b>6</b>	<b>Consequenties voor de praktijk—21</b>
6.1	Zorgactiviteiten—21
6.2	Aanspraakcode—21
6.3	Kostenconsequentieraming—21



## Samenvatting

Naar aanleiding van een geschil beoordeelt Zorginstituut Nederland of wormtherapie bij de behandeling van inflammatoire darmziekten zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Inflammatoire darmziekten (inflammatory bowel disease, IBD) is een verzamelnaam voor een groep chronische ontstekingen van het maagdarmkanaal. De twee hoofdvormen van IBD zijn de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. De ontstekingen in de darm zouden te wijten zijn aan afwijkende reacties van het immuunsysteem op de gewone darmbacteriën.

Uit de beschikbare gegevens blijkt dat er onvoldoende bewijs is om te concluderen dat wormtherapie effectief is bij de behandeling van IBD. Er zijn meer grote kwalitatief goed opgezette gerandomiseerde studies nodig naar wormtherapie. Verder dient de follow-up duur lang genoeg te zijn om ook de effectiviteit van wormtherapie als onderhoudsbehandeling te kunnen bestuderen.

Zorginstituut Nederland concludeert dat wormtherapie voor de behandeling van patiënten met inflammatoire darmziekten niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk en dus geen verzekerde zorg is.









## 1 Inleiding

### 1.1 Aanleiding

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft aan Zorginstituut Nederland gevraagd een advies uit te brengen in een geschil over vergoeding van wormeieren als therapie bij de behandeling van inflammatoire darmziekten.

### 1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of Wormtherapie bij inflammatoire darmziekten voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee of deze indicatie-interventiecombinatie tot de basisverzekering behoort.

### 1.3 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de algemene criteria waar een interventie aan moet voldoen om onder de basisverzekering te vallen.

In hoofdstuk 3 wordt besproken of wormtherapie bij inflammatoire darmziekten voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. In hoofdstuk 4 worden de uitkomsten van de consultatie besproken. In hoofdstuk 5 komt de conclusie aan bod en tenslotte wordt in hoofdstuk 6 ingegaan op de eventuele gevolgen voor de uitvoeringspraktijk.



## 2 Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?

### 2.1 Wat zijn de criteria?

Een interventie valt alleen onder de te verzekeren prestaties (basisverzekering) wanneer deze voldoet aan de onderstaande criteria: de zorgvorm moet een behoefte aan medische zorg dekken en de zorgvorm moet bewezen effectief zijn.

Artikel 10 van de Zorgverzekeringswet beschrijft het eerste criterium: het somt op voor welke risico's zorg verzekerd moet worden. Het omschrijft deze risico's als 'de behoefte aan geneeskundige zorg enz.'. De te beoordelen zorgvorm valt alleen onder de basisverzekering wanneer deze (één van) deze risico's dekt.

Artikel 2.4, eerste lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft dat het moet gaan om zorg zoals deze pleegt te worden geboden door de daar genoemde zorgaanbieders.

Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft het laatste criterium: een zorgvorm valt verder alleen onder de basisverzekering wanneer de zorg volgens de stand van de wetenschap en praktijk als effectief kan worden beschouwd.

### 2.2 Hoe toetsen wij?

Nadat we hebben vastgesteld of een zorgvorm (één van) de risico's uit artikel 10 van de Zorgverzekeringswet dekt en door de genoemde zorgaanbieders pleegt te worden aangeboden, bepalen we of de zorgvorm voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en de praktijk.

Wij hebben onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen, beschreven in het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. We onderzoeken of er wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van de zorgvorm. Daarbij volgen we het de principes van evidence based medicine (EBM). De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal.' Verder is ons algemene uitgangspunt dat er voor een positieve beslissing over de effectiviteit medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht beschikbaar moeten zijn. Mochten dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn dan kunnen we beargumenteerd van dit vereiste afwijken en eventueel genoegen nemen met gegevens van een lagere bewijskracht.



### 3 Voldoet de zorgvorm aan de criteria?

#### 3.1 Voldoet de zorgvorm bij de behandeling van inflammatoire darmziekten aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk?

##### 3.1.1 *Aandoening*

Onder de verzamelnaam inflammatoire darmziekten (inflammatory bowel disease, IBD) vallen een groep chronische ontstekingen van het maagdarmkanaal. Er zijn twee hoofdvormen van IBD, de ziekte van Crohn (ZvC), en colitis ulcerosa (CU).

De oorzaken van chronische darmontstekingen zijn grotendeels onbekend. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat zowel erfelijke factoren als omgevingsfactoren (zoals infectie, stress, roken) een rol spelen bij het ontstaan van deze ziekten. Volgens de huidige meest gangbare theorie zou de ontsteking in de darm te wijten zijn aan afwijkende reacties van het immuunsysteem op de gewone darmbacteriën. Het menselijk lichaam beschikt in het darmslijmvlies over een verdedigingsmechanisme tegen indringers. Bij IBD valt het verdedigingsmechanisme het eigen lichaam aan, met een ontstekingsreactie in de darm als gevolg. Dit blijkt onder meer uit het voorkomen van geactiveerde T-cellen, monocyten en macrofagen bij IBD.

Bij zowel ZvC als CU is sprake van terugkerende ontstekingsreacties. De symptomen hangen af van de locaties, de uitgebreidheid en de ernst van de ontstekingen. Meestal zijn de aandoeningen goed te onderscheiden.

Bij ZvC kan de chronische ontsteking van de darmwand elk deel van het spijsverteringskanaal aantasten. In 80% van de gevallen is echter vooral het laatste deel van de dunne darm (terminaal ileum) aangetast. Opvallend is de discontinue verdeling van de ontstekingen; zieke en gezonde darmsegmenten wisselen elkaar af. Er ontstaan darmvernauwingen die kunnen leiden tot obstructies. Bovendien kunnen de ontstekingen zich uitbreiden naar dieper gelegen weefsel waardoor fistels ontstaan. Symptomen zijn buikpijn, diarree (vaak zonder bloed), moeheid, gewichtsverlies en soms koorts.

Bij CU blijft de ontstekingsreactie beperkt tot de mucosa van de dikke darm (colon) en de endeldarm (rectum). Het ontstekingsgebied is vaak uniform en aaneengesloten. Door beschadiging van de darmwand ontstaan zweren (ulcera), wat leidt tot bloederige diarree, buikkramp en soms koorts.

IBD wordt in het algemeen voor het eerst op jongere leeftijd geconstateerd. De ziekte van Crohn wordt iets meer bij vrouwen en colitis ulcerosa iets vaker bij mannen gezien.

##### 3.1.2 *Standaardbehandeling/vergelijkende behandeling*

De hoeksteen van de behandeling berust op medicatie. Ook al zijn het niet dezelfde ziekten, toch worden grotendeels dezelfde geneesmiddelen gebruikt. Het merendeel van deze middelen onderdrukt het afweersysteem om de ontsteking in de darm te doen verdwijnen.

De medicamenteuze behandeling verloopt meestal in twee fasen: eerst dienen de ontstekingsletsels in de darm te verdwijnen door middel van een inductiebehandeling. Vaak worden hiervoor glucocorticoiden gebruikt. Nadien blijft medicatie jarenlang noodzakelijk als onderhoudsbehandeling om de darm



ontstekingsvrij te houden. Gezien de vele neveneffecten hebben glucocorticoiden hierin geen plaats. Er zijn verschillende andere mogelijke medicaties waarbij steeds doeltreffender therapieën worden ontwikkeld, zoals TNF-blokkerende middelen. Ondanks de steeds betere medicatie blijft een chirurgische behandeling voor IBD soms noodzakelijk in de loop van de ziekte. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij een ernstige vernauwing van de darm of bij het niet reageren op medicijnen.

### 3.1.3 *Te beoordelen interventie*

De huidige behandeling van IBD heeft de nodige nadelen (veel bijwerkingen, hoge kosten). Er is behoefte aan veilige en effectieve alternatieven. Het idee dat parasitaire wormen zouden helpen tegen IBD is niet nieuw: in gebieden waar worminfecties veel voorkomen komt IBD vrijwel niet voor; de gedachte is dat worminfecties effect hebben op het afweersysteem. Deze effecten kunnen misschien als behandeling gebruikt worden bij ziekten waarbij het afweersysteem ontregeld is, zoals auto-immuunziekten, astma en allergieën.

Bij patiënten met chronische darmontsteking lijkt een infectie met een *Trichuris* worm (zweepworm) redelijk goed te werken tegen de symptomen. De zweepwormen komen in verschillende varianten voor. De menselijke variant, *Trichuris trichiura*, kan zelf ook voor problemen met het spijsverteringsstelsel zorgen zoals diarree, misselijkheid, braken en buikpijn. Door de varkensvariant van de worm in te nemen, *Trichuris suis* ova, kunnen deze risico's vermeden worden. Dit komt omdat deze varkensvariant minder lang kan overleven in een mens dan de mensvariant. De *Trichuris suis* ova krijgt dus minder tijd om voor problemen te zorgen maar moet wel vaker ingenomen worden.

### 3.1.4 *Vraagstelling literatuuronderzoek*

De centrale vraag is of wormtherapie voor de behandeling van inflammatoire darmziekten effectief is ten opzichte van de standaardbehandeling. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in wormtherapie als inductiebehandeling en als onderhoudsbehandeling.

### 3.1.5 *Resultaten literatuuronderzoek*

De literatuursearch leverde elf mogelijk relevante artikelen op (bijlage 1 van de achtergrondrapportage). Gebaseerd op titel en abstract, werden acht artikelen uitgesloten omdat het niet-systematische reviews betrof of niet vergelijkende studies. In totaal werden drie relevante artikelen gevonden, waarvan één Cochrane review (Garg, 2014) en twee RCTs (Summers, 2005; Sandborn, 2013)

De Cochrane review is zeer actueel met als searchdatum 13 juli 2013. Beide RCTs zijn geïncludeerd in de Cochrane review. Sindsdien zijn er geen nieuwe RCTs meer gepubliceerd. Dus alleen de Cochrane review is gebruikt bij de beoordeling of wormtherapie effectief is bij IBD.

### 3.1.6 *Effectiviteit volgens studies*

Uit de Cochrane review (2014) blijkt dat de enige beschikbare informatie over effectiviteit afkomstig is van één kleine RCT. Deze studie laat geen significante verschillen zien in klinische verbetering en remissie na twaalf weken tussen wormtherapie en placebobehandeling bij patiënten met actieve CU. Verder geven beide RCTs aan dat er geen complicaties optreden die te maken hebben met wormtherapie.

In de Nederlandse richtlijn wordt niets gezegd over wormtherapie. Dit geldt ook voor de meeste buitenlandse richtlijnen. Als er al aandacht besteedt wordt aan wormtherapie geeft men aan dat er meer onderzoek nodig is.

Bij de beoordeling of een te toetsen interventie voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' dient deze vergeleken te worden met de standaard of gebruikelijke behandeling. In beide RCTs wordt wormtherapie vergeleken met een placebo behandeling. Omdat patiënten hun medicatie continueerden, was het mogelijk om een uitspraak te doen over de effectiviteit en veiligheid van wormtherapie toegevoegd aan de gebruikelijke zorg ten opzichte van de gebruikelijke zorg alleen.

De minimale follow-up duur is gesteld op drie maanden omdat binnen die periode duidelijk te zien is of patiënten die een opvlamming van de ziekte hebben baat hebben bij wormeieren als inductiebehandeling. Om te beoordelen of op de lange termijn een onderhoudsbehandeling met wormeieren nodig is, zijn gegevens nodig met een follow-up duur van minimaal twee jaar. In dit literatuuronderzoek hebben beide RCTs een follow-up duur van drie tot zes maanden.

### **3.2 Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk**

Uit de beschikbare gegevens blijkt dat er onvoldoende bewijs is om te concluderen dat wormtherapie effectief is bij de behandeling van inflammatoire darmziekten. Er zijn meer gerandomiseerde studies van goede kwaliteit en van voldoende omvang nodig naar wormtherapie bij IBD. Verder dient de follow-up duur lang genoeg te zijn om ook de effectiviteit van wormeieren als onderhoudsbehandeling te kunnen bestuderen.

### **3.3 Advies Wetenschappelijke Adviesraad**

We hebben ons op 22 april 2014 laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR is tot de conclusie gekomen dat de behandeling van inflammatoire darmziekten met wormtherapie bij niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. We nemen deze conclusie over.



## 4 Consultatie

Zorginstituut Nederland heeft de concept-achtergrondrapportage voor inhoudelijke consultatie voorgelegd aan de Nederlandse Vereniging van Maag, Darm en Leverartsen en de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland.

Een samenvatting van hun reacties is hieronder opgenomen.

- Nederlandse Vereniging van Maag, Darm en Leverartsen (MDL)

De MDL onderschrijft de conclusie dat er op dit moment geen plaats is voor deze therapie bij de behandeling van IBD, tenzij in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

Naar aanleiding van onze vraag of een follow-up duur van tenminste twee jaar voldoende is, geeft de MDL aan dat een langere follow-up periode meer veelzeggend is bij studies naar het effect van onderhoudsmedicatie voor chronische aandoeningen. Maar de eerlijkheid gebied te zeggen dat vrijwel alle registraties – en ook studies (andere medicatie betreffend) niet verder kijken dan één jaar.

Wat betreft de kostenconsequentieraming geeft de MDL aan dat de kostenraming erg elementair is en gebaseerd op de aanname dat wormeieren gebruikt gaan worden als monotherapie en in 100% van de gevallen effectief zijn. Verder geeft de MDL aan dat de schatting van het aantal mensen met IBD in Nederland niet 35.000 maar 60.000 is.

*Reactie Zorginstituut Nederland*

Bij de kostenconsequentieraming zijn wij uit gegaan van het geschil. De opmerking over de schatting van het aantal mensen met IBD hebben wij aangepast in de tekst.

- Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN)

De CCUVN ondersteunt de conclusie van het rapport en pleit voor meer onderzoek waaruit duidelijk blijkt wat de effecten zijn van het gebruik van wormtherapie. De CCUVN denkt dat wormtherapie alleen geschikt is voor mensen met een lichte ziekte activiteit die hopen dat ze daarmee een opvlamming kunnen voorkomen.

*Reactie Zorginstituut Nederland*

Verder heeft de CCUVN nog enkele opmerkingen geplaatst in de tekst. Deze hebben wij verwerkt in de achtergrondrapportage.



## 5 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt

Wij concluderen dat er onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van wormtherapie bij inflammatoire darmziekten en dat deze behandeling niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.



## 6 Consequenties voor de praktijk

### 6.1 Zorgactiviteiten

Er is geen zorgactiviteit voor wormtherapie beschikbaar.

### 6.2 Aanspraakcode

Nu er geen zorgactiviteit is, is een aanspraakcode ook niet aan de orde.

### 6.3 Kostenconsequentieraming

De prevalentie van IBD wordt geschat op 60.000 mensen in Nederland. Het aantal nieuwe patiënten met IBD is ongeveer 2500 per jaar. De vraag is nu hoeveel mensen met IBD in aanmerking zouden komen voor wormtherapie, gesteld dat het een effectieve behandeling zou zijn.

Het geschil had betrekking op een patiënt die de nodige zware therapieën (Prednisolon en immunosuppressiva) had geprobeerd omdat de aandoening met standaardmedicatie niet onder controle was te houden. De patiënt kon deze zware therapieën niet verdragen en is hierna overgegaan op een behandeling met wormeieren. Zorginstituut Nederland neemt aan dat in 5% van de patiënten met IBD (n=3000) deze therapieën niet goed worden verdragen. In theorie zouden deze patiënten dus over kunnen stappen op wormtherapie.

Op basis van het geschil hebben wij een inschatting gemaakt van de prijs. Een eenmalige dosis van 2500 wormeieren is 300 euro (excl. BTW). In de studie van Summers (2005) kregen de patiënten een inductiebehandeling van zes keer een inname van 2500 wormeieren in een periode van drie maanden. Verder nemen wij aan dat de patiënt nog eens twee keer een inname van wormeieren nodig heeft als onderhoudsbehandeling.

Voor de raming gaan wij uit van het feit dat de inductiebehandeling eenmalig is, en de onderhoudsbehandeling jaarlijks terugkomt. Dan kom je in totaal uit op 1800 euro als eenmalige kostenpost en 600 euro jaarlijks. Uitgaande van deze gegevens, berekent Zorginstituut Nederland de kosten van wormtherapie bij patiënten met IBD op:

Enmalig:  $3000 \times 1800 = 5.400.000$  euro

Jaarlijks:  $3000 \times 600 = 1.800.000$  euro

Zoals boven aangegeven is de patiënt overgegaan van een behandeling met glucocorticoid en immunosuppressivum naar een behandeling met wormtherapie. Tegenover de kosten van wormtherapie staan de besparingen op de kosten van de gebruikelijke therapieën.

Ter vergelijking de totale kosten (excl. afleverkosten) van een glucocorticoid en een immunosuppressivum aan de hand van gemiddeld gebruik voor 15 dagen (Farmacotherapeutisch Kompas, 2014):

Prednisolon tablet 20 mg: 4 euro voor 30 stuks. Als inductiebehandeling startend met 40 mg/dag (acht euro voor week 1-4), na vier weken 20 mg/dag (vier euro voor week 4-8), na acht weken 10 mg/dag (twee euro voor week 8-12) zijn de kosten 14 euro per patiënt.

Azathioprine tablet 50 mg: 7 euro (range: 5-9 euro) voor 45 stuks. Als onderhoudsbehandeling zijn de kosten 168 euro per patiënt op jaarbasis.



Uitgaande van deze gegevens berekent Zorginstituut Nederland een jaarlijkse besparing op de standaard medicatie bij patiënten met IBD op:

Prednisolon:  $3000 \times 14 = 42.000$  euro

Azathioprine tablet:  $3000 \times 168 = 504.000$

### **Zorginstituut Nederland**

dr. A. Boer

*Lid Raad van Bestuur*

## Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Wormtherapie bij inflammatoire darmziekten

Datum 16 mei 2014  
Status Definitief



## Colofon

Projectleider Volgnummer	Dr. D.C. Welten 2014022451
Contactpersoon	mw. dr. ir. D.C. Welten +31 (0)20 797 87 89
Afdeling	Pakket
ICD-10 code Zorgactiviteit	
Auteurs	Dr. D.C. Welten, Dr. G. Ligtenberg, L.A.H. Hermsen



## Inhoud

### Colofon—1

### Samenvatting—5

<b>1</b>	<b>Inleiding—7</b>
1.1	Aanleiding—7
1.2	Achtergrond—7
1.2.1	Aandoening—7
1.2.2	(Patho)fysiologie—7
1.2.3	Prevalentie—8
1.2.4	Spontaan beloop—8
1.2.5	Behandeling—8
1.2.6	(Nieuwe) interventie—8
1.3	Vraagstelling literatuuronderzoek—9
1.3.1	Vraagstelling—9
1.3.2	Patiëntenpopulatie—9
1.3.3	Interventie—9
1.3.4	Relevante uitkomstmaten—9
1.3.5	Relevante follow-up duur—9
1.3.6	Vereiste methodologische studiekekenmerken—9
<b>2</b>	<b>Zoekstrategie &amp; selectie van geschikte studies—11</b>
2.1	Zoektermen—11
2.2	Standpunten en richtlijnen—11
2.3	Selectiecriteria—11
<b>3</b>	<b>Resultaten—13</b>
3.1	Resultaten literatuursearch—13
3.2	Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies—13
3.3	Effectiviteit—13
3.4	Standpunten en richtlijnen—14
3.5	Lopende studies—14
<b>4</b>	<b>Bespreking—15</b>
<b>5</b>	<b>Kostenconsequentieraming—17</b>
<b>6</b>	<b>Inhoudelijke consultatie—18</b>
6.1	Deskundigen uit het veld—18
6.2	Wetenschappelijke adviesraad Zorginstituut Nederland—18
<b>7</b>	<b>Standpunt stand van wetenschap &amp; praktijk—19</b>
<b>8</b>	<b>Literatuurlijst—21</b>
	<b>Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch—23</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geselecteerde studies—25</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht gepubliceerde standpunten / richtlijnen—27</b>

**Bijlage 4: Lopende klinische studies—29**

## Samenvatting

Naar aanleiding van een geschil beoordeelt Zorginstituut Nederland of wormtherapie bij de behandeling van inflammatoire darmziekten zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Inflammatoire darmziekten (inflammatory bowel disease, IBD) is een verzamelnaam voor een groep chronische ontstekingen van het maagdarmkanaal. De twee hoofdvormen van IBD zijn de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. De ontstekingen in de darm zouden te wijten zijn aan afwijkende reacties van het immuunsysteem op de gewone darmbacteriën.

De gebruikelijke behandeling van IBD berust op medicatie en verloopt meestal in twee fasen: eerst dienen de ontstekingen in de darm te verdwijnen door middel van een inductiebehandeling. Nadien blijft medicatie jarenlang noodzakelijk als onderhoudsbehandeling om de darm ontstekingsvrij te houden.

Omdat de gebruikelijke behandeling van IBD de nodige nadelen heeft (veel bijwerkingen, hoge kosten), is er behoefte aan veilige en effectieve alternatieven. De gedachte dat parasitaire wormen zouden helpen tegen IBD is niet nieuw. In gebieden waar worminfecties veel voorkomen komt IBD vrijwel niet voor. Het idee is dat worminfecties effect hebben op het afweersysteem. Deze effecten kunnen misschien als behandeling gebruikt worden bij ziekten waarbij het afweersysteem ontregeld is.

De centrale vraag is of wormtherapie voor de behandeling van inflammatoire darmziekten effectief is ten opzichte van de standaardbehandeling. Een randomized trial is vereist om de effectiviteit van wormtherapie te bepalen. Dit is haalbaar gezien de hoge prevalentie van IBD. De belangrijkste uitkomstmaten zijn klinische remissie en verbetering, complicaties en kwaliteit van leven.

De resultaten geven aan dat er één kleine RCT is gevonden waarin de effectiviteit van wormtherapie werd vergeleken met placebo behandeling bij patiënten met colitis ulcerosa die hun medicatie continueerden. Er werden geen significante verschillen gevonden in klinische verbetering en remissie na twaalf weken. Verder traden er geen complicaties op die te maken hadden met wormtherapie.

Uit de beschikbare gegevens blijkt dat er onvoldoende bewijs is om te concluderen dat wormtherapie effectief is bij de behandeling van IBD. Er zijn meer grote kwalitatief goed opgezette gerandomiseerde studies nodig naar wormtherapie. Verder dient de follow-up duur lang genoeg te zijn om ook de effectiviteit van wormtherapie als onderhoudsbehandeling te kunnen bestuderen.

Zorginstituut Nederland concludeert dat wormtherapie voor de behandeling van patiënten met inflammatoire darmziekten geen zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk. De wetenschappelijke adviesraad van Zorginstituut Nederland onderschrijft deze conclusie.





# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft aan Zorginstituut Nederland gevraagd een advies uit te brengen in een geschil tussen een verzekerde en haar zorgverzekeraar. Het geschil heeft betrekking op de vergoeding van wormeieren als therapie bij de behandeling van inflammatoire darmziekten. De behandeling vond plaats in Duitsland. De zorgverzekeraar wijst vergoeding van deze behandeling af omdat deze niet zou voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Om advies aan het SKGZ uit te brengen over het betreffende geschil heeft Zorginstituut Nederland een literatuuronderzoek uitgevoerd. Op basis hiervan hebben wij beoordeeld of behandeling van inflammatoire darmziekten door middel van wormtherapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

## 1.2 Achtergrond

### 1.2.1

#### *Aandoening*

Onder de verzamelnaam inflammatoire darmziekten (inflammatory bowel disease, IBD) vallen een groep chronische ontstekingen van het maagdarmkanaal. Er zijn twee hoofdvormen van IBD, de ziekte van Crohn (ZvC), en colitis ulcerosa (CU). De oorzaken van chronische darmontstekingen zijn grotendeels onbekend. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat zowel erfelijke factoren als omgevingsfactoren (zoals infectie, stress, roken) een rol spelen bij het ontstaan van deze ziekten. Volgens de huidige meest gangbare theorie zou de ontsteking in de darm te wijten zijn aan afwijkende reacties van het immuunsysteem op de gewone darmbacteriën. Het menselijk lichaam beschikt in het darmslijmvlies over een verdedigingsmechanisme tegen indringers. Bij IBD valt het verdedigingsmechanisme het eigen lichaam aan, met een ontstekingsreactie in de darm als gevolg. Dit blijkt onder meer uit het voorkomen van geactiveerde T-cellen, monocytën en macrofagen bij IBD.

### 1.2.2

#### *(Patho)fysiologie*

Bij zowel ZvC als CU is sprake van terugkerende ontstekingsreacties. De symptomen hangen af van de locaties, de uitgebreidheid en de ernst van de ontstekingen. Meestal zijn de aandoeningen goed te onderscheiden.

Bij ZvC kan de chronische ontsteking van de darmwand elk deel van het spijsverteringskanaal aantasten. In 80% van de gevallen is echter vooral het laatste deel van de dunne darm (terminaal ileum) aangetast. Opvallend is de discontinue verdeling van de ontstekingen; zieke en gezonde darmsegmenten wisselen elkaar af. Er ontstaan darmvernauwingen die kunnen leiden tot obstructies. Bovendien kunnen de ontstekingen zich uitbreiden naar dieper gelegen weefsel waardoor fistels ontstaan. Symptomen zijn buikpijn, diarree (vaak zonder bloed), moeheid, gewichtsverlies en soms koorts.

Bij CU blijft de ontstekingsreactie beperkt tot de mucosa van de dikke darm (colon) en de endeldarm (rectum). Het ontstekingsgebied is vaak uniform en aaneengesloten. Door beschadiging van de darmwand ontstaan zweren (ulcera), wat leidt tot bloederige diarree, buikkramp en soms koorts.

### 1.2.3 *Prevalentie*

IBD wordt in het algemeen voor het eerst op jongere leeftijd geconstateerd. De ziekte van Crohn wordt iets meer bij vrouwen en colitis ulcerosa iets vaker bij mannen gezien.

Ongeveer 60.000 mensen in Nederland hebben IBD. De incidentie van IBD stijgt de laatste 50 jaar, waardoor in de nabije toekomst IBD een van de belangrijkste aandoeningen gaat vormen binnen de gastro-enterologie. Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 2500 mensen een chronische inflammatoire darmziekte vastgesteld.

### 1.2.4 *Spontaan beloop*

ZvC en CU zijn chronische inflammatoire darmziekten. Het beloop van beide ziektes is wisselend. De meerderheid van de patiënten krijgt binnen een jaar een opvlamming van de ziekte. Ook is het mogelijk dat de darm jarenlang rustig blijft (remissie). Bij langdurig bestaande IBD is er een klein risico op darmkanker, met name bij CU.

### 1.2.5 *Behandeling*

De hoeksteen van de behandeling berust op medicatie. Ook al zijn het niet dezelfde ziekten, toch worden grotendeels dezelfde geneesmiddelen gebruikt. Het merendeel van deze middelen onderdrukt het afweersysteem om de ontsteking in de darm te doen verdwijnen.

De medicamenteuze behandeling verloopt meestal in twee fasen: eerst dienen de ontstekingsletsels in de darm te verdwijnen door middel van een inductiebehandeling. Vaak worden hiervoor glucocorticoïden gebruikt. Nadien blijft medicatie jarenlang noodzakelijk als onderhoudsbehandeling om de darm ontstekingsvrij te houden. Gezien de vele neveneffecten hebben glucocorticoïden hierin geen plaats. Er zijn verschillende andere mogelijke medicaties waarbij steeds doeltreffender therapieën worden ontwikkeld, zoals TNF-blokkerende middelen. Ondanks de steeds betere medicatie blijft een chirurgische behandeling voor IBD soms noodzakelijk in de loop van de ziekte. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij een ernstige vernauwing van de darm of bij het niet reageren op medicijnen.

### 1.2.6 *(Nieuwe) interventie*

Omdat de huidige behandeling van IBD de nodige nadelen (veel bijwerkingen, hoge kosten) heeft is er behoefte aan veilige en effectieve alternatieven. De gedachte dat parasitaire wormen zouden helpen tegen IBD is niet nieuw. In gebieden waar worminfecties veel voorkomen komt IBD vrijwel niet voor. Het idee is dat worminfecties effect hebben op het afweersysteem. Deze effecten kunnen misschien als behandeling gebruikt worden bij ziekten waarbij het afweersysteem ontregeld is, zoals auto-immuunziekten, astma en allergieën.

Bij patiënten met chronische darmontsteking lijkt een infectie met een *Trichuris* worm (zweepworm) redelijk goed te werken tegen de symptomen. Uit onderzoek blijkt dat bij chronische darmontstekingen veel T-helpercellen aanwezig zijn in de darmwand, die interleukine-17 (IL-17) produceren, een cytokine geassocieerd met ontsteking. De aanwezigheid van zweepwormen in de darmen dringt de hoeveelheid IL-17 terug en bevordert de hoeveelheid interleukine-22 (IL-22) producerende T-helpercellen. IL-22 is juist betrokken bij de genezing van de mucosa.

De zweepwormen komen in verschillende varianten voor. De menselijke variant, *Trichuris trichiura*, kan zelf ook voor problemen met het spijsverteringsstelsel zorgen zoals diarree, misselijkheid, braken en buikpijn. Door de varkensvariant van de worm in te nemen, *Trichuris suis ova* (TSO), kunnen deze risico's vermeden

worden. Dit komt omdat deze varkensvariant minder lang kan overleven in een mens dan de mensenvariant. De *Trichuris suis* ova krijgt dus minder tijd om voor problemen te zorgen maar moet wel vaker ingenomen worden.

### 1.3 Vraagstelling literatuuronderzoek

#### 1.3.1 *Vraagstelling*

De centrale vraag is of wormtherapie voor de behandeling van inflammatoire darmziekten effectief is ten opzichte van de standaardbehandeling. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in wormtherapie als inductiebehandeling en als onderhoudsbehandeling.

#### 1.3.2 *Patiëntenpopulatie*

Studies worden geïncludeerd als het gaat om wormtherapie bij patiënten met actieve inflammatoire darmziekten.

#### 1.3.3 *Interventie*

Studies worden geïncludeerd als het gaat om wormtherapie:

- bij verschillende ontwikkelingsstadia van de parasiet (eitjes, larven, worm, anders);
- in elke dosering;
- via elke route (via de mond, percutaan, anders);
- voor iedere blootstellingsduur (eenmalige of herhaalde behandeling).

#### 1.3.4 *Relevante uitkomstmaten*

De belangrijkste uitkomstmaten zijn:

- Succes van de behandeling (klinische remissie en verbetering) gemeten door de Crohn's Disease Activity Index (CDAI) en de Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI).
- Bijwerkingen/complicaties
- Kwaliteit van leven

#### 1.3.5 *Relevante follow-up duur*

Bij IBD wisselen actieve fases van de ziekte en perioden dat de darm rustig blijft elkaar af. Daarom is bij een inductiebehandeling een follow-up duur van drie maanden voldoende. Binnen drie maanden is duidelijk te zien of patiënten die een opvlamming van de ziekte hebben minder klachten hebben of zelfs in remissie gaan. Bij een onderhoudsbehandeling echter moet de follow-up duur tenminste twee jaar zijn.

#### 1.3.6 *Vereiste methodologische studiekenmerken*

Het gewenste niveau van bewijs is een RCT; dit is gezien de hoge prevalentie van IBD ook haalbaar.



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoektermen

Zorginstituut Nederland heeft in februari 2014 een literatuur search verricht met de zoektermen inflammatory bowel disease, crohn disease, colitus ulcerosa, trichuris suis ova, en helminths. De exacte zoekstrategie en de resultaten zijn weergegeven in bijlage 1. De literatuursearch is uitgevoerd in Medline en de Cochrane Library. Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie en citatieanalyse.

### 2.2 Standpunten en richtlijnen

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent wormtherapie bij IBD:  
CVZ, KCE, CMS, AETNA, DIGNA, IQWIIQ, G-BA, LBI, NICE en de HTA-database (CRD)

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor de behandeling van IBD met wormtherapie:

National Guideline Clearinghouse (NGC), CBO, Artsennet, IQWIIQ, AWMF, NICE en GIN.

### 2.3 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 inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- systematische reviews of meta-analyses over de effectiviteit van wormtherapie;
- gerandomiseerde studies waarbij wormtherapie wordt vergeleken met placebo;
- overige vergelijkende studies waarbij wormtherapie wordt vergeleken met 'no treatment';
- follow-up: minimaal drie maanden;
- minimaal 30 patiënten.

Criteria voor exclusie van studies zijn:

- andere taal dan Nederlands of Engels;
- niet-systematische reviews, indien op basis van abstracts geen relevante aanvullende gegevens worden verwerkt;
- niet vergelijkende studies;
- andere uitkomstmaten;
- follow-up < drie maanden;
- kleine studies met sample size < 30 patiënten.



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch leverde elf mogelijk relevante artikelen op (bijlage 1). Gebaseerd op titel en abstract, werden acht artikelen uitgesloten omdat het niet-systematische reviews betrof of niet vergelijkende studies. In totaal werden drie relevante artikelen gevonden, waarvan één Cochrane review (Garg, 2014) en twee RCTs (Summers, 2005; Sandborn, 2013)

De Cochrane review is zeer actueel met als searchdatum 13 juli 2013. Beide RCTs zijn geïncludeerd in de Cochrane review. Sindsdien zijn er geen nieuwe RCTs meer gepubliceerd. Dus alleen de Cochrane review is gebruikt bij de beoordeling of wormtherapie effectief is bij IBD.

### 3.2 Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies

Zorginstituut Nederland beoordeelt de kwaliteit van systematische reviews aan de hand van de checklist voor het beoordelen van systematische reviews van RCTs van het CBO. Dit is ook gebeurd voor de Cochrane review. De kwaliteit hiervan is goed omdat deze op alle items van de checklist positief scoort.

De Cochrane review heeft de Cochrane Collaboration's 'Risk of bias tool' gebruikt om het risico op bias te bepalen. De twee geïncludeerde RCTs zijn beiden placebo-gecontroleerde dubbelblinde studies en hebben beiden een laag risico op bias. Verder laat de Cochrane review zien dat op basis van de GRADE systematiek de kwaliteit van het bewijs laag is. De redenen zijn: (1) De effectiviteit van wormtherapie is alleen onderzocht in de RCT van Summers (2005). De RCT van Sandborn (2013) onderzocht alleen de veiligheid van wormtherapie. Kortom, de uitkomsten zijn slechts gebaseerd op één studie. (2) Er is sprake van serieuze imprecisie omdat de uitkomstmaat 'klinische remissie' relatief weinig voorkomt en daardoor zorgt voor brede betrouwbaarheidsintervallen. Ditzelfde geldt ook in mindere mate voor de uitkomstmaat 'klinische verbetering'.

### 3.3 Effectiviteit

De resultaten van de Cochrane review (2014) over de effectiviteit van wormtherapie bij IBD staan beschreven in bijlage 2. In de Cochrane review zijn twee RCTs geïncludeerd die beiden apart worden besproken omdat beide RCTs andere uitkomstmaten hebben gemeten (zie ook 3.2). Bovendien heeft de studie van Summers betrekking op patiënten met CU en de studie van Sandborn op patiënten met ZvC.

In de studie van Summers (2005) kregen 30 patiënten één keer in de twee weken een orale inname van 2500 TSO eieren gedurende twaalf weken, terwijl 24 patiënten een placebobehandeling kregen. De gebruikelijke medicatie voor de behandeling van CU werd in alle patiënten gecontinueerd.

In de studie van Sandborn (2013) kregen 27 patiënten een éénmalige inname van TSO embryos en 9 patiënten een placebo. Drie verschillende doseringen (500, 2500 en 7500 embryos) zijn onderzocht waarbij drie cohorten van elk twaalf patiënten zijn gevormd (zie ook bijlage 2). De patiënten werden zes maanden gevolgd. Ook in deze studie werd de standaard medicatie van de patiënten gecontinueerd.

Wat betreft de uitkomstmaten klinische verbetering en klinische remissie, laat de RCT van Summers (2005) zien dat er geen statistisch significante verschillen zijn



tussen de groep die *Trichuris suis* krijgt en de placebogroep. Wat betreft complicaties, laten beide RCTs zien dat er geen complicaties optreden die te maken hebben met wormtherapie.

### 3.4 **Standpunten en richtlijnen**

In bijlage 3 heeft Zorginstituut Nederland een overzicht opgenomen van de (inter)nationale kenniscentra en zorgverzekeraars die een richtlijn hebben uitgebracht of een standpunt hebben ingenomen over wormtherapie bij IBD. In de Nederlandse richtlijn Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen (2008) staat niets vermeld over wormeieren als mogelijke therapievorm.

In de meeste buitenlandse richtlijnen (NICE, WGO, HAS) wordt ook niets vermeld over het gebruik van wormeieren als therapievorm ter behandeling van inflammatoire darmziekten. In de Duitse richtlijn en de Europese ECCO Consensus wordt hier wel aandacht aan geschonken. De Duitse richtlijn over CU geeft aan dat in het geval van lichte tot matige ontstekingsreacties *Trichuris Suis* Ova therapie kan bijdragen aan vermindering van de ziekte activiteit van CU. Echter het gebruik van dergelijke preparaten is niet toegelaten tot de verzekering in Duitsland. Er kunnen daarom geen aanbevelingen worden gedaan. Ook de ECCO Consensus noemt het gebruik van wormeieren bij de behandeling van CU maar voegt hieraan toe dat grootschaliger onderzoek nodig is om de effectiviteit van deze behandeling definitief vast te kunnen stellen.

Tenslotte geeft de Amerikaanse verzekeraar AETNA aan dat zij wormtherapie als experimenteel beschouwt en daarom niet vergoedt.

### 3.5 **Lopende studies**

In het trial register zijn vier lopende studies gevonden naar wormtherapie (bijlage 4). Dit zijn allemaal placebo-gecontroleerde RCTs. De follow-up was 12 weken, met uitzondering van één studie met een follow-up van 24 weken. Uit een persbericht van 7 november 2013 blijkt dat de TRUST-II studie voortijdig is beëindigd vanwege een gebrek aan effectiviteit. Verder werd in dit persbericht vermeld dat ook de TRUST-I studie teleurstellende resultaten gaf.

## 4 Bespreking

De volgende overwegingen zijn aan de orde bij de conclusie of wormtherapie als behandeling bij patiënten met inflammatoire darmziekten zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk.

### *Evidence*

Uit de Cochrane review (2014) blijkt dat de enige beschikbare informatie over effectiviteit afkomstig is van één kleine RCT. Deze studie laat geen significante verschillen zien in klinische verbetering en remissie na twaalf weken tussen wormtherapie en placebobehandeling bij patiënten met actieve CU. Verder geven beide RCTs aan dat er geen complicaties optreden die te maken hebben met wormtherapie.

In de Nederlandse richtlijn wordt niets gezegd over wormtherapie. Dit geldt ook voor de meeste buitenlandse richtlijnen. Als er al aandacht besteed wordt aan wormtherapie geeft men aan dat er meer onderzoek nodig is.

### *Gebruikelijke zorg*

Bij de beoordeling of een te toetsen interventie voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' dient deze vergeleken te worden met de standaard of gebruikelijke behandeling. In beide RCTs wordt wormtherapie vergeleken met een placebo behandeling. Omdat patiënten hun medicatie continueerden, was het mogelijk om een uitspraak te doen over de effectiviteit en veiligheid van wormtherapie toegevoegd aan de gebruikelijke zorg ten opzichte van de gebruikelijke zorg alleen.

### *Follow-up*

De minimale follow-up duur is gesteld op drie maanden omdat binnen die periode duidelijk te zien is of patiënten die een opvlamming van de ziekte hebben baat hebben bij wormeieren als inductiebehandeling. Om te beoordelen of op de lange termijn een onderhoudsbehandeling met wormeieren nodig is, zijn gegevens nodig met een follow-up duur van minimaal twee jaar. In dit literatuuronderzoek hebben beide RCTs een follow-up duur van drie tot zes maanden.

### *Conclusie*

Uit de beschikbare gegevens blijkt dat er onvoldoende bewijs is om te concluderen dat wormtherapie effectief is bij de behandeling van inflammatoire darmziekten. Er zijn meer gerandomiseerde studies van goede kwaliteit en van voldoende omvang nodig naar wormtherapie bij IBD. Verder dient de follow-up duur lang genoeg te zijn om ook de effectiviteit van wormeieren als onderhoudsbehandeling te kunnen bestuderen.



## 5 Kostenconsequentieraming

De prevalentie van IBD wordt geschat op 60.000 mensen in Nederland. Het aantal nieuwe patiënten met IBD is ongeveer 2500 per jaar. De vraag is nu hoeveel mensen met IBD in aanmerking zouden komen voor wormtherapie, gesteld dat het een effectieve behandeling zou zijn.

Het geschil had betrekking op een patiënt die de nodige zware therapieën (Prednisolon en immunosuppressiva) had geprobeerd omdat de aandoening met standaardmedicatie niet onder controle was te houden. De patiënt kon deze zware therapieën niet verdragen en is hierna overgegaan op een behandeling met wormeieren. Zorginstituut Nederland neemt aan dat in 5% van de patiënten met IBD (n=3000) deze therapieën niet goed worden verdragen. In theorie zouden deze patiënten dus over kunnen stappen op wormtherapie.

Op basis van het geschil hebben wij een inschatting gemaakt van de prijs. Een eenmalige dosis van 2500 wormeieren is 300 euro (excl. BTW). In de studie van Summers (2005) kregen de patiënten een inductiebehandeling van zes keer een inname van 2500 wormeieren in een periode van drie maanden. Verder nemen wij aan dat de patiënt nog eens twee keer een inname van wormeieren nodig heeft als onderhoudsbehandeling.

Voor de raming gaan wij uit van het feit dat de inductiebehandeling eenmalig is, en de onderhoudsbehandeling jaarlijks terugkomt. Dan kom je in totaal uit op 1800 euro als eenmalige kostenpost en 600 euro jaarlijks. Uitgaande van deze gegevens, berekent Zorginstituut Nederland de kosten van wormtherapie bij patiënten met IBD op:

Eenmalig:  $3000 \times 1800 = 5.400.000$  euro

Jaarlijks:  $3000 \times 600 = 1.800.000$  euro

Zoals boven aangegeven is de patiënt overgegaan van een behandeling met glucocorticoid en immunosuppressivum naar een behandeling met wormtherapie. Tegenover de kosten van wormtherapie staan de besparingen op de kosten van de gebruikelijke therapieën.

Ter vergelijking de totale kosten (excl. afleverkosten) van een glucocorticoid en een immunosuppressivum aan de hand van *gemiddeld gebruik voor 15 dagen* (Farmacotherapeutisch Kompas, 2014):

Prednisolon tablet 20 mg: 4 euro voor 30 stuks. Als inductiebehandeling startend met 40 mg/dag (acht euro voor week 1-4), na vier weken 20 mg/dag (vier euro voor week 4-8), na acht weken 10 mg/dag (twee euro voor week 8-12) zijn de kosten 14 euro per patiënt.

Azathioprine tablet 50 mg: 7 euro (range: 5-9 euro) voor 45 stuks. Als onderhoudsbehandeling zijn de kosten 168 euro per patiënt op jaarbasis.

Uitgaande van deze gegevens berekent Zorginstituut Nederland een jaarlijkse besparing op de standaard medicatie bij patiënten met IBD op:

Prednisolon:  $3000 \times 14 = 42.000$  euro

Azathioprine tablet:  $3000 \times 168 = 504.000$

## 6 Inhoudelijke consultatie

### 6.1 Deskundigen uit het veld

We achten het van belang dat partijen uit het veld de opgeschreven kennis toetsen en van commentaar voorzien. Daarom hebben wij partijen gevraagd om het rapport nauwkeurig te lezen en aan te geven waar aanvullingen of verbeteringen nodig zijn voor een objectieve weergave van de feiten. Hierbij hebben wij het bestuur van de partijen verzocht om een expert aan te wijzen die het stuk becommentarieert. De volgende twee partijen zijn geconsulteerd:

- Nederlandse Vereniging van Maag, Darm en Leverartsen (MDL);
- Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN).

Van beide partijen hebben we een reactie ontvangen. Een samenvatting van deze reacties is hieronder opgenomen.

#### *Nederlandse Vereniging van Maag, Darm en Leverartsen*

De MDL onderschrijft de conclusie dat er op dit moment geen plaats is voor deze therapie bij de behandeling van IBD, tenzij in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

Naar aanleiding van onze vraag of een follow-up duur van tenminste twee jaar voldoende is, geeft de MDL aan dat een langere follow-up periode meer veelzeggend is bij studies naar het effect van onderhoudsmedicatie voor chronische aandoeningen. Maar de eerlijkheid gebied te zeggen dat vrijwel alle registraties – en ook studies (andere medicatie betreffend) niet verder kijken dan één jaar.

Wat betreft de kostenconsequentieraming geeft de MDL aan dat de kostenraming erg elementair is en gebaseerd op de aanname dat wormeieren gebruikt gaan worden als monotherapie en in 100% van de gevallen effectief zijn. Wij willen hierbij de opmerking maken dat we bij de raming uit zijn gegaan van het geschil. Verder geeft de MDL aan dat de schatting van het aantal mensen met IBD in Nederland niet 35.000 maar 60.000 is. Dit hebben wij aangepast in de tekst.

#### *Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland*

De CCUVN ondersteunt de conclusie van het rapport en pleit voor meer onderzoek waaruit duidelijk blijkt wat de effecten zijn van het gebruik van wormtherapie. De CCUVN denkt dat wormtherapie alleen geschikt is voor mensen met een lichte ziekte activiteit die hopen dat ze daarmee een opvlamming kunnen voorkomen. Verder heeft de CCUVN nog enkele opmerkingen geplaatst in de tekst. Deze hebben wij verwerkt in het rapport.

### 6.2 Wetenschappelijke adviesraad Zorginstituut Nederland

Het concept van de achtergrondrapportage is ook voorgelegd aan de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van Zorginstituut Nederland in de vergadering van 22 april 2014. De WAR kan zich vinden in het literatuuronderzoek waarop de achtergrondrapportage is gebaseerd en onderschrijft de getrokken conclusies rond de stand van de wetenschap en praktijk van wormtherapie bij patiënten met IBD.

## 7 Standpunt stand van wetenschap & praktijk

In achtneming van de inhoudelijke consultatie concludeert Zorginstituut Nederland dat wormtherapie voor de behandeling van patiënten met inflammatoire darmziekten geen zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk.



## 8 Literatuurlijst

Garg SK, Croft AM, Bager P. Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD009400.

Sandborn WJ, Elliott DE, Weinstock J, et al. Randomised clinical trial: the safety and tolerability of *Trichuris suis* ova in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 255-63.

Summers RW, Elliott DE, Urban JFJ, et al. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 128: 825-32.





## Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

- **Searchdatum:** 4-2-2014

- **Databases/websites:** Medline (Pubmed), EMBASE en Cochrane Library

**Zoektermen:**

("Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] OR Crohn\*[tiab] OR "inflammatory bowel diseases"[MeSH Terms] OR IBD[tiab] OR (Inflammatory[tiab] AND bowel[tiab] AND disease\*[tiab]) OR colitis[tiab])

AND

("Trichuris suis ova" OR "Trichuris"[Mesh] OR TSO[tiab] OR CNDO 201 OR "whipworm eggs" OR helminth\*[tiab] OR "Helminths"[Mesh] OR worm\*[tiab] OR "Therapy with Helminths"[Mesh])

NOT

("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])

Referentie	Geincludeerd	Reden van exclusie
<b>Systematic reviews</b>		
Garg SK, Croft AM, Bager P. Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev 2014; 1: CD009400.	X	
<b>Meta-analyses</b>		
-		
<b>Reviews</b>		
1. Jouvin MH and Kinet JP. Trichuris suis ova: testing a helminth-based therapy as an extension of the hygiene hypothesis. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 3-10.		<b>Niet systematische review</b>
2. Reddy A and Fried B. An update on the use of helminths to treat Crohn's and other autoimmune diseases. Parasitol Res 2009; 104: 217-21.		<b>Niet systematische review</b>
3. Kozuch PL and Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. World J Gastroenterol 2008; 14: 354-77.		<b>Niet systematische review</b>
4. Reddy A and Fried B. The use of Trichuris suis and other helminth therapies to treat Crohn's disease. Parasitol Res 2007; 100: 921-7.		<b>Niet systematische review</b>
<b>Clinical trials</b>		
1. Sandborn WJ, Elliott DE, Weinstock J, et al. Randomised clinical trial: the safety and tolerability of Trichuris suis ova in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 255-63.	X	

- **Searchdatum:** 4-2-2014

- **Databases/websites:** Medline (Pubmed), EMBASE en Cochrane Library

**Zoektermen:**

("Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] OR Crohn\*[tiab] OR "inflammatory bowel diseases"[MeSH Terms] OR IBD[tiab] OR (Inflammatory[tiab] AND bowel[tiab] AND disease\*[tiab]) OR colitis[tiab])

AND

("Trichuris suis ova" OR "Trichuris"[Mesh] OR TSO[tiab] OR CNDO 201 OR "whipworm eggs" OR helminth\*[tiab] OR "Helminths"[Mesh] OR worm\*[tiab] OR "Therapy with Helminths"[Mesh])

NOT

("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])

2. Summers RW, Elliott DE, Urban JFJ, et al. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. <i>Gastroenterology</i> 2005; 128: 825-32.	<b>x</b>	
<b>Treatment outcome</b>		
1. Summers RW, Elliott DE, Urban JFJ, et al. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. <i>Gut</i> 2005; 54: 87-90.		<b>Geen vergelijkende studie</b>
2. Summers RW, Elliott DE, Qadir K, et al. Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. <i>Am J Gastroenterol</i> 2003; 98: 2034-41.		<b>Geen vergelijkende studie</b>
<b>Overige studies</b>		
1. Scholmerich J. Trichuris suis Ova in Inflammatory Bowel Disease. <i>Dig Dis</i> 2013; 31: 391-5.		<b>Geen systematische review</b>
2. Summers RW, Elliott DE, Weinstock JV. Is there a role for helminths in the therapy of inflammatory bowel disease? <i>Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol</i> 2005; 2: 62-3.		<b>Geen vergelijkende studie</b>

## Bijlage 2: Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, Follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Effectiviteit <sup>1</sup>	Complicaties <sup>1</sup>	Commentaar <sup>2</sup>	Risk of bias <sup>3</sup> , Bewijsklasse <sup>4</sup>
Summers, 2005	RCT 12 weken	I: n=30 C: n=24	I: Trichuris suis eieren (2500) C: placebo Orale inname één keer in de 2 weken gedurende 12 weken	Actieve ulceratieve colitis (UCDAI $\geq$ 4)	Klinische verbetering na 12 weken (daling in UCDAI $\geq$ 4) Klinische remissie na 12 weken (UCDAI $\leq$ 2) Complicaties	<i>Klinische verbetering:</i> I: 43% C: 17% (NS) RR: 2,60 (0,97-6,95) <i>Klinische remissie:</i> I: 10% C: 4,2% (NS) RR: 2,40 (0,27 – 21,6)	Er traden enkele complicaties op maar deze waren niet te wijten aan de interventie.	Medicatie werd gecontinueerd.	Bias: laag Bewijsklasse: A2
Sandborn, 2013	RCT 6 maanden	I: n=27 C: n=9  waarvan: I, 500: n=9 C: n=3 I, 2500: n=9 C: n=3 I, 7500: n=9 C: n=3	I: Trichuris suis ova embryos (500, 2500, 7500) C: placebo Eénmalige inname	Ziekte van Crohn	Complicaties	Niet gemeten	<i>Complicaties:</i> I: 37% C: 44% (NS) RR: 0,83 (0,35 – 2,01) De enige complicatie die betrekking had op de interventie was een smaakstoornis.	Medicatie werd gecontinueerd.	Bias: laag Bewijsklasse: A2

<sup>1</sup> NS = not significant

<sup>2</sup> Inclusief opmerkingen over beoordeling van kwaliteit van de studie met name bij niet vergelijkende studies.

<sup>3</sup> Te bepalen aan de hand van vragenlijst/tabellen (volgnr. 2010019636). Kans op vertekening in de resultaten: hoog, laag, onduidelijk.

<sup>4</sup> Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnr. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.

<b>Eerste auteur, Jaar van publicatie</b>	<b>Type Onderzoek, Follow-up duur</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Interventie en vergelijkende behandeling</b>	<b>Indicatie</b>	<b>Relevante uitkomstmaten</b>	<b>Effectiviteit<sup>1</sup></b>	<b>Complicaties<sup>1</sup></b>	<b>Commentaar<sup>2</sup></b>	<b>Risk of bias<sup>3</sup>, Bewijsklasse<sup>4</sup></b>
							Deze kwam bij één patient in de interventiegroep (7500) en bij één patient in de controlegroep voor.		

## Bijlage 3: Overzicht gepubliceerde standpunten / richtlijnen

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
NVMDL	Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen	In de richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen staat niets vermeld over wormeieren als mogelijke therapievorm.	2008
NICE	National Institute for Health and Care Excellence  Brits onafhankelijk instituut met als doel richtlijnen en standpunten te verschaffen voor medische behandelingen	In de richtlijn management van colitis ulcerosa (CU) bij volwassenen, kinderen en jong-volwassenen wordt expliciet vermeld dat wormeieren als therapievorm ter behandeling van CU niet behandeld wordt in deze richtlijn.	2013
NICE	National Institute for Health and Care Excellence  Brits onafhankelijk instituut met als doel richtlijnen en standpunten te verschaffen voor medische behandelingen	In de richtlijn management van ziekte van Crohn bij volwassenen, kinderen en jong-volwassenen staat niets vermeld over wormeieren als mogelijke therapievorm.	2012
BSG	British Society of Gastro-enterology	In de richtlijn management van inflammatoire darmziekten wordt niets vermeld over wormeieren als mogelijke therapievorm.	2011
DGVS	Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  Duitse beroepsvereniging van Gastro-enterologen	In de richtlijn diagnostiek en behandeling van colitis ulcerosa (CU) wordt zeer beperkt aandacht geschonken aan het gebruik van wormeieren als mogelijke therapievorm. Er wordt vermeld dat in het geval van lichte tot matige ontstekingsreacties (ontvlammingen) Trichuris Suis Ova therapie kan bijdragen aan vermindering van de ziekte activiteit van CU. Echter, het gebruik van dergelijke preparaten is niet toegestaan in Duitsland. Er kunnen daarom geen aanbevelingen worden gedaan.	2011
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation	In de tweede Europese evidence-based ECCO Consensus staat niets vermeld over het gebruik van wormeieren als mogelijke therapievorm ter behandeling van de ziekte van Crohn.	2010
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation	In de tweede ECCO Consensus wordt wel het gebruik van wormeieren bij de behandeling van colitis ulcerosa genoemd maar wordt hieraan toegevoegd dat grootschaliger onderzoek nodig is om de effectiviteit van deze behandeling definitief vast te kunnen stellen.	2012

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
WGO	World Gastroenterology Organization	In de praktische richtlijn diagnostiek en management van inflammatoire darmziekten is de hygiëne hypothese genoemd, maar is men verder niet ingegaan op wormeieren als mogelijke therapievorm ter behandeling van inflammatoire darmziekten.	2009
HAS	Haute Autorité de santé, Paris Franse nationale autoriteit voor de Gezondheid	In de handleiding voor de landurige aandoening Ziekte van Crohn staat niets vermeld over wormeieren als mogelijke therapievorm.	2008
AETNA	Amerikaanse verzekeraar	AETNA beschouwt trichuris suis ova therapie als experimenteel, omdat er inadequate bewijsvoering is omtrent de effectiviteit van deze therapie in de medische literatuur.	Laatste update dec 2013

## Bijlage 4: Lopende klinische studies

### *Trial register*

#### **Mucosal immunity of ulcerative colitis patients undergoing therapy with trichuris suis ova: NCT01433471**

Study design: Randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial

Condition: Ulcerative Colitis

Sponsor: New York University School of Medicine

Time frame: 24 weeks

Primary outcomes: Change in (1) mucus production: histopathology, (2) effector lymphocyte populations (immune system change): flow cytometry of peripheral blood mononuclear cells and isolated leukocytes from pinch biopsies, (3) bacterial composition and attachment: real-time polymerase chain reaction and 454 sequencing of pinch biopsies and stool specimens, and (4) gene expression: microarray and real-time polymerase chain reaction analysis of pinch biopsies

Estimated enrollment: 18

Status: Currently recruiting participants

Completion date: January 2014 (final data collection date for primary outcome measure).

#### **Trichuris suis ova treatment in left-sided ulcerative colitis: NCT01953354**

Study design: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Phase 2)

Condition: Ulcerative Colitis

Sponsor: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

Time frame: 12 weeks

Primary outcome: Percentage of subjects who achieve a clinical response, defined as a reduction in Mayo score of  $\geq 3$  and  $\geq 30\%$  reduction from baseline, along with either a decrease from baseline in rectal bleeding sub-score of  $> 1$  point or absolute rectal bleeding score of 0 or 1

Estimated enrollment: 120

Status: Currently recruiting participants

Completion date: March 2016 (final data collection date for primary outcome measure).

#### **Efficacy and safety of trichuris suis ova (TSO) as compared to placebo (TRUST-1): NCT01576471**

Study design: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study (Phase 2)

Condition: Crohn's disease

Sponsor: Coronado Biosciences, Inc.



Time frame: 12 weeks

Primary outcome: Evaluate the effects of TSO on the induction of response in Crohn's disease, as measured primarily by Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Estimated enrollment: 220

Preliminary results: On the 14<sup>th</sup> of October 2013, Coronado Bioscience provided some first results (ref: GLOBE NEWSWIRE). The TRUST-1 study did not meet its primary endpoint of improving response, defined as a 100-point decrease in the CDAI, nor the key secondary endpoint of remission, defined as achieving CDAI  $\leq$  150 points. The randomization was stratified by disease activity (CDAI); in a subset analysis, TSO showed a non-significant improved response in patients with CDAI > 290. TSO was safe and well-tolerated, and adverse events were balanced between the TSO and placebo group.

### **Trichuris suis ova (TSO) suspension versus placebo in active crohn's disease (TRUST-2): NCT01279577**

Study design: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study (Phase 2)

Condition: Crohn's disease

Sponsor: Dr. Falk Pharma GmbH

Time frame: 12 weeks

Primary outcome: Rate of clinical remission at week 12 (LOCF) defined as a CDAI < 150

Estimated enrollment: 212

Status: On the 7<sup>th</sup> of November 2013, Dr. Falk Pharma GmbH informed Coronado Bioscience Inc. about the following: An Independent Data Monitoring Committee (IDMC) has conducted a second interim analysis of clinical data from approximately 240 patients who have completed 12 weeks of treatment in the Phase 2 clinical trial (TRUST-2) and recommended that the trial must be stopped due to lack of efficacy. There were no safety concerns. Dr. Falk Pharma GmbH adopted the committee's recommendations and discontinued the study.