



Kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen

Visiedocument

Iméze Hieltjes, Charlotte Gaasterland, Marieke Hermsen, Ilse van Herk, Raoul Hennekam, Cor de Kroon, Virginie Verhoeven, Janneke Langendonk, Bart van Warrenburg, Silvia van Breukelen, Hester Rippen, Robbert Ensink, Roel Bakx, Charlotte van Esch, Hanneke van der Lee, Anne-Marie van Wermeskerken

Inhoudsopgave

Welke soorten kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen zijn zinvol op nationaal en internationaal niveau?.....	4
Flowchart.....	5
Aan welke kwaliteitseisen zouden kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen moeten voldoen?	8
Kwaliteitsinventarisatie van kwaliteitsdocumenten.....	11
Interviews richtlijnen voor zeldzame aandoeningen	12
Hoe kunnen kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen efficiënt worden ontwikkeld en onderhouden?.....	13
<i>A. Pilot: SMA type II/III</i>	<i>13</i>
<i>B. Pilot: Huidlymfomen</i>	<i>14</i>
Aanbevelingen	16
<i>A. Prioritering</i>	<i>16</i>
<i>B. Internationale samenwerking</i>	<i>17</i>
<i>C. De ontwikkeling van transdiagnostische richtlijnen (op basis van symptomen)</i>	<i>18</i>
Conclusie.....	20
Referenties	21

Inleiding

Een zeldzame aandoening is in Europa gedefinieerd als een aandoening die bij minder dan 1 op de 2.000 personen voorkomt. Er zijn meer dan 6.000 zeldzame ziekten bekend. In Nederland wordt het aantal personen met een zeldzame aandoening geschat op 1 miljoen. Patiënten met een zeldzame aandoening hebben volgens het Europees parlement evenveel recht op een optimale behandeling als mensen met vaker voorkomende aandoeningen (1). Ontwikkeling van nieuwe behandelingen en onderzoek naar de effectiviteit ervan wordt bemoeilijkt door de kleine aantallen patiënten. Mede daardoor zijn nieuwe behandelingen voor zeldzame aandoeningen vaak erg kostbaar (2).

De zorg voor veel zeldzame aandoeningen is in Nederland gecentreerd in door het ministerie van VWS erkende expertisecentra voor zeldzame aandoeningen (ECZA), meestal ondergebracht bij een universitair medisch centrum. Er zijn in Nederland ongeveer 350 erkende expertisecentra. Deze zijn waar mogelijk betrokken bij één van de 24 Europese referentienetwerken (ERN's), waarin door medisch specialisten en onderzoekers uit alle Europese landen kennis gedeeld wordt over groepen zeldzame aandoeningen. Een van de eisen die gesteld worden aan een kandidaat ECZA voor erkenning door het ministerie is dat het inbreng levert bij de ontwikkeling van zorgstandaarden en richtlijnen en meewerkt aan de verspreiding hiervan, samen met vertegenwoordigers van betrokken patiëntenorganisaties (3). Er wordt echter niet precies gedefinieerd wat een zorgstandaard of richtlijn precies is.

Er bestaan verschillende typen kwaliteitsdocumenten, zoals leidraden, protocollen, zorgpaden en richtlijnen. De naamgeving van al deze documenten is niet overal hetzelfde, en er bestaan geen algemeen geldende definities. Hier gebruiken wij het document 'Uniforme terminologie van kennisdocumenten op het gebied van kwaliteit', opgesteld door de Federatie Medisch Specialisten (Federatie) in 2017.

Een richtlijn wordt door de Federatie gedefinieerd als een document met aanbevelingen, ter ondersteuning van zorgprofessionals en zorggebruikers, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg, berustend op systematische samenvattingen van wetenschappelijk onderzoek en afwegingen van de voor- en nadelen van de verschillende zorgopties, aangevuld met expertise en ervaringen van zorgprofessionals en zorggebruikers (4).

Een protocol wordt door de Federatie gedefinieerd als een lokaal opgestelde instructie, ter ondersteuning van zorgprofessionals en zorggebruikers, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg, zo mogelijk (indien aanwezig) afgeleid van een landelijke kwaliteitsstandaard (richtlijn, standpunt of leidraad), die aangeeft hoe in de dagelijkse praktijk te handelen met inachtneming van de plaatselijke mogelijkheden en beperkingen. Een protocol wordt lokaal ingezet om de zorg te stroomlijnen, en is meestal gebaseerd op een (landelijke of internationale) richtlijn.

Een leidraad wordt door de Federatie gedefinieerd als document met aanbevelingen over vaak organisatorische en/of uitvoerende zaken, ter ondersteuning van zorgprofessionals en

zorggebruikers, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg; het betreft met name procesgeoriënteerde afspraken of adviezen.

Landelijke richtlijnen die voldoen aan de basiscriteria van de Federatie worden gepubliceerd op de Richtlijndatabase, die vrij beschikbaar is voor zowel zorgverleners als zorggebruikers (<https://richtlijndatabase.nl/>). De basiscriteria van de Federatie voor plaatsing op de Richtlijndatabase zijn: 1. Het is een actuele richtlijn; 2. De richtlijn is modulair opgebouwd; 3. De literatuur is systematisch gezocht en geselecteerd; 4. De richtlijn is geautoriseerd door relevante Wetenschappelijke Verenigingen (WV-en); 5. Er is een akkoord gegeven door de Patiëntenfederatie (4). In dit visiedocument zullen wij de term 'kwaliteitsdocumenten' hanteren als paraplueterm voor alle bovenstaande documenten.

Er bestaan methoden voor de ontwikkeling en het onderhouden van richtlijnen voor zeldzame aandoeningen die aansluiten bij de internationaal geaccepteerde GRADE methodiek, maar die zijn zeer arbeidsintensief (5, 6). Omdat er meer dan 6.000 zeldzame aandoeningen zijn, kan niet voor elke aandoening een richtlijn worden ontwikkeld en onderhouden. Bovendien is er meestal geen klinisch bewijs van hoge kwaliteit beschikbaar over de werkzaamheid van bepaalde interventies (evidence), en het is niet te verwachten dat dit er ooit voor alle aandoeningen zal komen. Er zijn dus alternatieve benaderingen noodzakelijk om richtlijnen van een hoge kwaliteit te maken en daarmee een kwaliteitscyclus mogelijk te maken. Internationale samenwerking is hiervoor onmisbaar.

In dit project hebben we onderzocht wat voor Nederland de beste alternatieve benaderingen zijn, en hoe we daarmee de kwaliteit van zorg ook voor zeldzame aandoeningen kunnen bevorderen. We hebben onderzocht hoe het richtlijnproces efficiënter kan worden ingericht voor deze specifieke populatie, en of er alternatieven zijn voor richtlijnen om het kwaliteitsbeleid vorm te geven. Om dit te onderzoeken hebben we ons gericht op de volgende drie vragen, die in dit document uitgewerkt zullen worden:

- 1. Welke soorten kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen zijn zinvol op nationaal en internationaal niveau?*
- 2. Aan welke kwaliteitseisen zouden kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen moeten voldoen?*
- 3. Hoe kunnen kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen efficiënt worden ontwikkeld en onderhouden?*

Welke soorten kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen zijn zinvol op nationaal en internationaal niveau?

- 5 Om antwoord te geven op de vraag welke kwaliteitsdocumenten zinvol zijn voor de nationale en internationale setting, hebben we een inventarisatie gemaakt van de kwaliteit van kwaliteitsdocumenten die op websites van WV-en zijn gepubliceerd, maar niet op de Richtlijndatabase staan. Daarnaast hebben we interviews gehouden met adviseurs van het Kennisinstituut van de Federatie die betrokken zijn geweest bij de ontwikkeling van
- 10 richtlijnen voor zeldzame aandoeningen die op de richtlijndatabase zijn gepubliceerd. Op die manier hebben we zicht gekregen op in Nederland bestaande kwaliteitsdocumenten die wel en niet formeel ontwikkeld en gepubliceerd zijn volgens de criteria voor richtlijnen van de Federatie. Aan de hand van deze informatie en het Schema relevantiecriteria (Bijlage 1 bij Richtlijnen 3.0) (4) hebben we een flowchart ontwikkeld die gebruikt kan worden door
- 15 instanties die overwegen om een kwaliteitsdocument te gaan ontwikkelen. De flowchart maakt inzichtelijk welke beslismomenten er zijn en welke informatie daarvoor dient te worden overwogen om een keuze te maken over het al dan niet starten van een meer of minder uitgebreid en formeel ontwikkeltraject voor het maken van een kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening.

Flowchart

Om te bepalen wat voor soort kwaliteitsdocument in welke situatie zinvol is voor een zeldzame aandoening, is een flowchart ontwikkeld die kan helpen om de argumenten te verzamelen die nodig zijn om een beslissing te kunnen nemen. Op basis van de evaluatie van de kwaliteitsdocumenten en de richtlijnen voor zeldzame aandoeningen en de discussies binnen de stuurgroep, werd het duidelijk dat een kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening pas echt een goede kwaliteit heeft wanneer het voldoet aan alle criteria die in principe ook voor richtlijnen voor niet-zeldzame aandoeningen gelden.

Hiermee wordt het nog belangrijker om precies af te bakenen wanneer het zinvol is om een richtlijn te ontwikkelen voor een zeldzame aandoening.

De flowchart is niet bedoeld als strikte beslisboom, maar als ondersteuning van de keuze wat voor soort (kwaliteits)document zou kunnen worden ontwikkeld in een bepaalde situatie.

Wanneer het gaat om zeldzame aandoeningen is de eerste belangrijke vraag of een landelijk kwaliteitsdocument zinvol of noodzakelijk is. In veel situaties is de zorg voor dit type aandoeningen geconcentreerd in een of twee expertisecentra. De lokale behandel- of onderzoeksprotocollen zouden dan goed kunnen fungeren als professionele standaard, mits deze in samenspraak met patiënten en op grond van een goede analyse van de wetenschappelijke literatuur zijn opgesteld (zie ook paragraaf 1.7 van Richtlijnen 3.0) (4). Uiteraard kunnen ook internationaal richtlijnen ontwikkeld worden, met name binnen de European Reference Networks, ERNs.

Het al dan niet voorhanden zijn van evidence kan geen reden zijn om geen richtlijn of ander kwaliteitsdocument te maken. Wel is het essentieel dat er in het veld bereidheid is om tot consensus te komen. Het in figuur 1 weergegeven stroomschema laat zien welke aspecten belangrijk zijn bij de keuze voor het starten van een richtlijnproject voor een zeldzame aandoening.

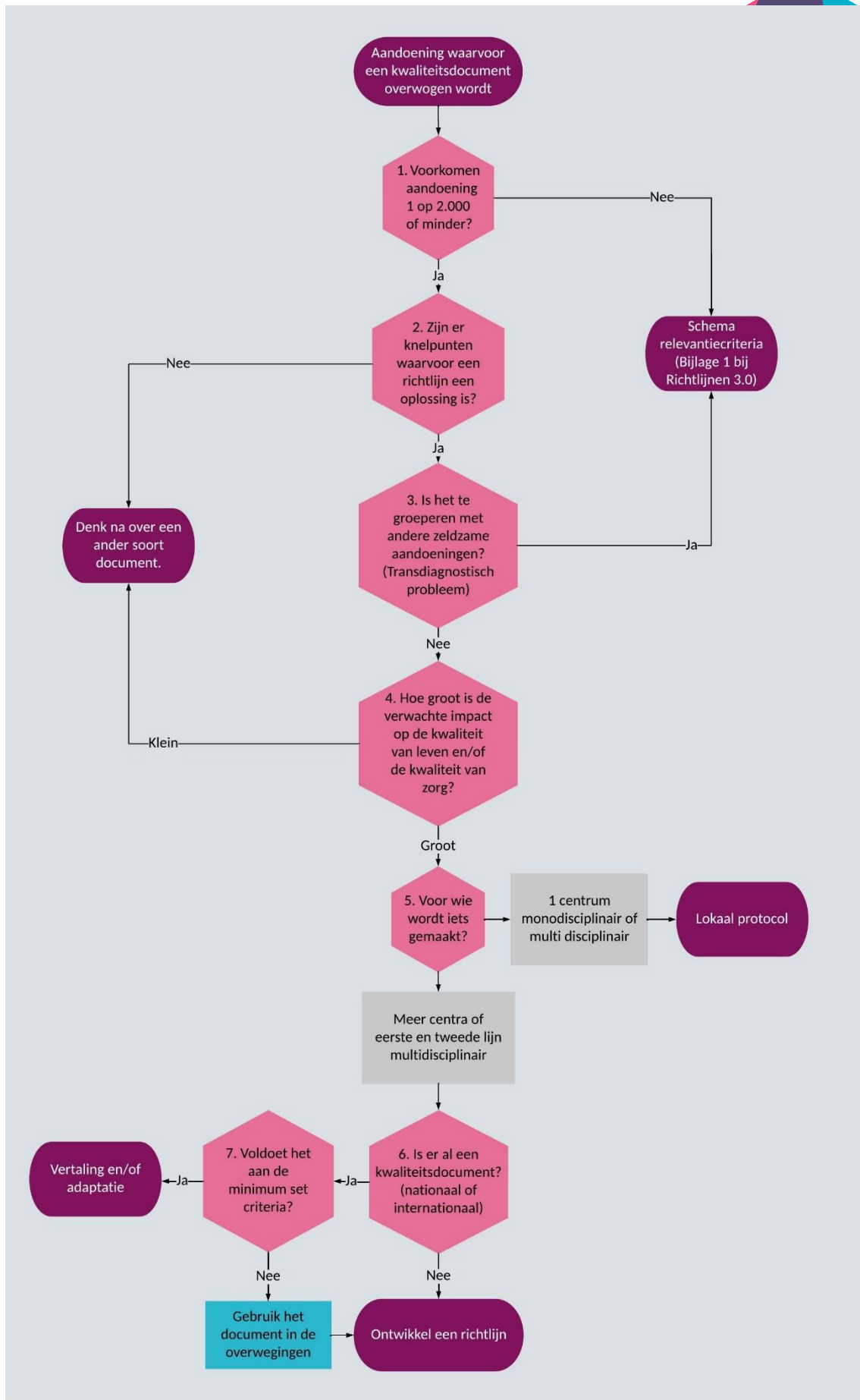
Hieronder volgt een toelichting van het stroomschema.

1. Een zeldzame aandoening is gedefinieerd als een aandoening die voorkomt bij 1 op 2000 mensen of minder (7). Dit afkappunt wordt daarom in het stroomschema als eerste gebruikt om niet-zeldzame aandoeningen te excluseren. Het stroomschema is in de eerste plaats bedoeld voor zeldzame aandoeningen.
2. Knelpunten waarvoor een richtlijn een oplossing kan zijn, zijn problemen die in de praktijk door behandelaars of patiënten worden ervaren, zoals bijvoorbeeld verschil in beleid tussen ziekenhuizen (ongewenste praktijkvariatie) of onduidelijkheid over de beste behandeling.
Er zijn knelpunten waarbij een richtlijn niet helpt. Voorbeelden hiervan zijn 1) versnipperde zorg: een bepaalde ingreep wordt in te veel centra gedaan waardoor de expertise niet goed ontwikkeld wordt; 2) diagnostic delay: de aandoening is onvoldoende bekend bij klinici en wordt te laat gediagnostiseerd. Bij het eerste

voorbeeld kan in overleg met de centra een volumenorm worden opgesteld; een gebrek aan bekendheid of informatie kan beter worden opgelost door middel van nascholing of door een tekstboek.

3. Als een bepaald symptoom of probleem te groeperen is binnen meerdere zeldzame aandoeningen, is het mogelijk efficiënter om een richtlijn te maken voor een 'transdiagnostisch' of ziekte-overstijgend probleem. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn als er knelpunten worden ervaren bij verschillende vergelijkbare zeldzame aandoeningen, of bij knelpunten rondom symptomen die bij verschillende zeldzame aandoeningen aanwezig kunnen zijn, zoals slaapproblematiek bij individuen met verstandelijke beperking, of transitie van kinder- naar volwassenenzorg. Om de relevantie van deze onderwerpen vast te stellen, verwijzen we naar het bestaande Schema relevantiecriteria (Bijlage 1 bij Richtlijnen 3.0) (8).
4. Het evalueren van de impact van een potentiële richtlijn op de kwaliteit van leven of de kwaliteit van zorg is cruciaal om te bepalen of de investering gerechtvaardigd is. Als van een document een kleine impact wordt verwacht, dan is het niet wenselijk om een richtlijn te ontwikkelen, gezien de grote investering die het vraagt. Hierbij moet worden beoordeeld of het knelpunt een wezenlijk probleem oplevert voor de kwaliteit van leven en/of de kwaliteit van zorg.
5. Als een document gemaakt wordt voor een aandoening die door één of meer disciplines in één centrum behandeld wordt, dan is een lokaal protocol meer geschikt en veel efficiënter dan een landelijke richtlijn. Is het kwaliteitsdocument bestemd voor meerdere centra of bijvoorbeeld zowel eerste- en tweedelijnszorg, dan is een nationale (of internationale) richtlijn mogelijk wel geschikt. Het is bij deze beslissing belangrijk dat wordt ingeschat of een lokaal protocol gemaakt kan worden om het knelpunt op te lossen, of dat dit betrokkenheid van landelijke partijen en een uitgebreidere methodiek zoals die van een richtlijn vraagt.
6. Als alle voorgaande stappen van het stroomschema doorlopen zijn, en er nog geen (internationale) richtlijn bestaat voor deze zeldzame aandoening, is het waarschijnlijk zinvol om een richtlijn te ontwikkelen.
7. Mocht er al wel een richtlijn beschikbaar zijn, bijvoorbeeld internationaal, dan is het belangrijk om te kijken of dit document voldoet aan de minimum set kwaliteitscriteria. Ook als dat niet het geval is, kan de bestaande informatie misschien wel gebruikt worden bij de overwegingen van de nieuw te ontwikkelen richtlijn. Als het bestaande document wel voldoet aan de minimum set kwaliteitscriteria en geen vertaling of aanpassing nodig heeft (9), dan wordt aanbevolen om de bestaande richtlijn te implementeren.

Figuur 1: Stroomschema voor een zeldzame aandoening waarvoor een kwaliteitsdocument gewenst is.



Disclaimer: Dit stroomschema is opgesteld door de projectgroep zeldzaam van de Federatie Medisch Specialisten. Alle leden van de werkgroep zijn door de betreffende wetenschappelijke verenigingen gemandateerd. De richtlijnwerkgroep heeft de grootst mogelijke zorg besteed aan de inhoud van dit stroomschema, desondanks accepteren zij en de Federatie Medisch Specialisten geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in dit document, voor enigerlei schade of voor andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van dit stroomschema.

Aan welke kwaliteitseisen zouden kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen moeten voldoen?

5 Om antwoord te geven op de vraag aan welke minimale kwaliteitseisen kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen zouden moeten voldoen, is samen met de stuurgroep en klankbordgroep van het project Kwaliteitsdocumenten voor Zeldzame Aandoeningen een minimum set toetsingscriteria vastgesteld. Het doel was enerzijds een minimale standaard te bepalen waaraan de kwaliteitsdocumenten voor zeldzame
10 aandoeningen moeten voldoen, maar tegelijkertijd de ontwikkeling van dergelijke documenten zo efficiënt mogelijk te kunnen laten verlopen.

De minimum set toetsingscriteria werd ontwikkeld door middel van een Delphi procedure. Dit is een methode die gebruikt wordt om op een systematische en transparante wijze consensus te verkrijgen met een groep experts. Deze Delphi procedure werd uitgevoerd in
15 2021/2022 door de projectgroep, vertegenwoordigers van de Federatie, de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en het Kennisinstituut, samen met de leden van de stuurgroep en de klankbordgroep van het project Kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen (NVK, SKMS). De betrokken organisaties, vermeld in tabel 1, selecteerden vertegenwoordigers voor de stuurgroep en de klankbordgroep. Deze leden
20 vertegenwoordigen hun wetenschappelijke verenigingen en organisaties en bezitten expertise op hun respectievelijke vakgebieden. Een groep van 23 vertegenwoordigers met een breed scala aan expertise, zowel medische professionals als patiëntvertegenwoordigers, nam deel aan de Delphi procedure. De projectgroep definieerde een eerste set van zes kwaliteitscriteria voor de eerste ronde, gebaseerd op de criteria
25 zoals die worden gehanteerd voor de Richtlijndatabase. Tijdens de eerste ronde werd aan de deelnemers gevraagd om voor ieder van de criteria aan te geven of deze noodzakelijk waren voor het evalueren van kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen. Daarnaast konden de deelnemers kwaliteitscriteria toevoegen die volgens hen ook van belang waren. Er werden 64 criteria toegevoegd door de deelnemers.

30 Alle 70 verzamelde kwaliteitscriteria werden in de tweede ronde opgestuurd naar de deelnemers met de vraag om elk criterium te beoordelen met een score van 1-10, hoe hoger de score hoe belangrijker het criterium. De scores werden geanalyseerd door het gemiddelde en de range te berekenen per criterium. Het gemiddelde zegt iets over het belang dat aan een criterium wordt gehecht, de range is een indicatie van de mate van
35 overeenstemming tussen de deelnemers. Hoe kleiner de range, hoe groter de overeenstemming. Het gemiddelde en de range werden gecombineerd tot één score door de formule: gemiddelde + (10-range). Deze combinatiescore varieert theoretisch van 1 tot 20. Criteria met een combinatiescore ≥ 10 (arbitraire score) werden geïnccludeerd voor de derde ronde van de Delphi procedure.

5 In de derde ronde werden de twaalf criteria die in de tweede ronde een combinatiescore ≥ 10 hadden gehaald, door alle deelnemers individueel gerangschikt op volgorde van belangrijkheid. Hierna werd de prioriteit per criterium weergegeven in histogrammen om de variatie in prioritering te visualiseren. Tijdens een online consensusvergadering met de stuurgroep werd het aantal criteria gereduceerd en zo nodig herschreven totdat consensus werd bereikt.

Tabel 1: Achtergrond deelnemers Delphi procedure

Achtergrond van deelnemers aan de Delphi procedure
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN)
Nationale patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen (VSOP)
Stichting Kind en Ziekenhuis (K&Z)
Spierziekten Nederland (SN)
Adviescommissie richtlijnen van de Federatie van Medisch Specialisten
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)
Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA)
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)
Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)
Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers (NVZA)
Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA)

Er werd consensus bereikt over de volgende minimum set van kwaliteitscriteria:

1. Het doel van het kwaliteitsdocument is specifiek beschreven; de beoogde gebruikers zijn benoemd.
- 5 2. Betrokkenheid van alle relevante partijen, waaronder (altijd) patiëntvertegenwoordigers, indien er expertisecentra zijn, vertegenwoordigers van die expertisecentra, en indien deze patiënten in de tweede lijn gezien worden, vertegenwoordigers van de tweede lijn.
3. Systematisch zoeken naar en selecteren van literatuur is transparant.
- 10 4. Op grond van een knelpuntenanalyse worden specifieke uitgangsvragen opgesteld.
5. Het document heeft een aantal herkenbare onderdelen:
 - 15 a. Auteurs en methoden zijn transparant benoemd in het document.
 - b. Een expliciete beschrijving van de methoden voor het formuleren van aanbevelingen.
 - c. De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn duidelijk beschreven.
 - 15 d. Belangrijke aanbevelingen zijn gemakkelijk te identificeren.
6. Eventuele belangenconflicten van leden van de richtlijnontwikkelingsgroep zijn vastgelegd en behandeld.
- 20 7. Het document is voor publicatie beoordeeld en becommentarieerd door alle vooraf aangewezen partijen.

25 Veel van deze criteria komen overeen met de AGREE II criteria. Criterium 4 is een nieuwe toevoeging aan de bestaande AGREE II criteria. Het uitvoeren van een knelpuntenanalyse werd namelijk door de experts als een belangrijke stap gezien voor het efficiënter ontwikkelen van een kwaliteitsdocument voor zeldzame aandoeningen.

Kwaliteitsinventarisatie van kwaliteitsdocumenten

Om de kwaliteit te onderzoeken van de kwaliteitsdocumenten op de websites van de WV-en, hebben we alle 32 WV-en die bij de start van dit project lid waren van de Federatie aangeschreven om deze documenten met ons te delen. Van de 32 aangeschreven WV-en hebben er 17 gereageerd. Uiteindelijk hebben we (links naar) 36 kwaliteitsdocumenten ontvangen.

Van dit aantal is een willekeurige steekproef genomen van 20, waarvan twee methodologen de kwaliteit hebben beoordeeld volgens de minimum set criteria, beschreven in hoofdstuk 3.

Uit dit onderzoek blijkt dat met name het gebruiksgemak van de documenten hoog is. De kernaanbevelingen zijn over het algemeen goed te herkennen (criterium 5, vierde punt), en ook het doel van de documenten is overwegend duidelijk beschreven (criterium 1). Ook komt het regelmatig voor dat het document is vastgesteld door een ALV van een WV, of dat het geautoriseerd is door één of meerdere partijen (criterium 7). Dat geeft aan dat er draagvlak is voor deze documenten.

Wat betreft de andere criteria scoren deze documenten echter overwegend laag. In slechts één van de 20 beoordeelde documenten wordt een systematische search in de literatuur duidelijk en transparant gedocumenteerd (criterium 3). Daarnaast zijn de belangen van de auteurs inclusief eventuele acties die daarop zijn uitgevoerd slechts in één van de 20 beoordeelde documenten gedocumenteerd (criterium 6). Tenslotte werden in slechts zes van de 20 beoordeelde documenten de auteurs en methodiek duidelijk en transparant bevonden (criterium 5, eerste en tweede punt).

Uit dit onderzoek concluderen we dat meer transparantie, van zowel methodiek als ook van de auteurs en hun eventuele belangen, tot een grote verbetering zou leiden bij veel kwaliteitsdocumenten. Ook als er geen systematische zoekstrategie is uitgevoerd, is het van belang te beschrijven hoe er dan wel literatuur is gekozen, en door wie. Dit vergt niet veel meer tijd, maar maakt het voor lezers wel beter mogelijk om het document op waarde te schatten.

Interviews richtlijnen voor zeldzame aandoeningen

Om richtlijnprojecten voor zeldzame aandoeningen te evalueren, hebben we de adviseurs die betrokken zijn geweest bij drie richtlijnen voor zeldzame aandoeningen geïnterviewd.

5 De onderwerpen van deze richtlijnen waren Cystic Fibrosis, Dravetsyndroom en Leptomeningeale metastasen. In deze interviews hebben we gevraagd hoe is besloten om voor deze onderwerpen specifiek een richtlijnproces op te zetten, wat de ervaringen waren rondom het proces en de efficiëntie daarvan, hoe de systematische searches waren opgezet, hoe patiëntvertegenwoordigers werden betrokken en hoe de adviseurs zelf
10 terugkeken op het proces.

Uit de interviews komt naar voren dat het onduidelijk is geweest hoe de besluitvorming heeft plaatsgevonden om juist voor deze onderwerpen een richtlijnproject op te zetten, en dat het van specifieke partijen afhankelijk is geweest. Alle drie de projecten kampten met
15 weinig tot zeer weinig literatuur, maar de adviseurs gaven wel aan dat het belangrijk is om dit transparant te maken alvorens aan consensus-based aanbevelingen te beginnen. Ook noemden alle drie de adviseurs dat het bij deze projecten ingewikkelder was dan bij niet-zeldzame aandoeningen om tot een goede formulering van knelpunten te komen. Tenslotte werd genoemd dat patiëntvertegenwoordigers een belangrijke rol hebben gespeeld,
20 zowel in de lobby rondom het van de grond komen van een richtlijnproject als ook in het project zelf.

Hoe kunnen kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen efficiënt worden ontwikkeld en onderhouden?

5 Om antwoord te geven op de vraag hoe kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen efficiënt maar ook met voldoende methodologische kwaliteit kunnen worden ontwikkeld, hebben we twee pilots uitgevoerd. Het was de bedoeling om voor twee zeldzame aandoeningen kwaliteitsdocumenten te ontwikkelen die voldoen aan de minimum set criteria (hoofdstuk 3). De onderwerpen van deze pilots zijn geselecteerd in
10 samenspraak met de stuurgroep, op basis van zeldzaamheid van de aandoening, behandeling in tweede en derde lijn, draagvlak vanuit een WV en geschiktheid en beschikbaarheid van een voorzitter en werkgroep. De onderwerpen die werden gekozen zijn SMA type II/III en Huidlymfomen.

15 A. Pilot: SMA type II/III

Het project SMA II/III startte met het samenstellen van een werkgroep met voorzitter. De aanvankelijke poging om op een efficiënte wijze een werkgroep samen te stellen, werd onderbroken toen de voorzitter van de pilot en de adviseur werden teruggeroepen door de projectvoorzitter en de directeur van het Kennisinstituut. De werkgroep moest via de
20 officiële weg worden samengesteld door aanschrijven van alle relevante WV-en. Nadat alle werkgroepleden waren gemandateerd, is de voorzitter geruime tijd uitgevallen wegens ziekte.

Bij het opnieuw opstarten van het project werden de knelpunten opgesteld in een
25 invitational conference en later een apart overleg met patiëntenvertegenwoordigers in een klankbordgroep. Er werden vier thema's voorgesteld.

Om het kwaliteitsdocument efficiënter te maken werd er besloten om één overkoepelende literatuur search uit te voeren, omdat er werd verwacht dat er voor SMA II/III niet veel literatuur beschikbaar zou zijn. Het idee was dat er geen literatuur over SMA II/III gemist zou worden. De selectie van titels en abstracts werd gedaan door adviseurs van het
30 Kennisinstituut. De geselecteerde literatuur werd per thema van het kwaliteitsdocument ingedeeld.

Na het screenen bleek echter dat de werkgroepleden nog belangrijke literatuur misten. Bij nader inzien waren drie van de vier thema's niet zo specifiek voor SMA II en III.

Uit dit pilotproject hebben wij geleerd dat:

- 35 1. De samenstelling van een werkgroep voor de ontwikkeling van een richtlijn of ander kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening, als dat via de WV-en gaat, zeker niet efficiënter is dan voor een veel voorkomende aandoening

- 5 2. Het uitvoeren van een overkoepelende literatuur search voor een richtlijn of kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening niet altijd de juiste aanpak is, omdat er onderwerpen kunnen zijn waarvoor minder specifieke literatuur bruikbaar en noodzakelijk is die niet gevonden wordt bij een overkoepelende search op de specifieke aandoening.

B. Pilot: Huidlymfomen

10 Het project huidlymfomen werd gekozen omdat er volgens de stuurgroep vanuit de patiëntenvereniging en ook vanuit de WV draagvlak zou zijn voor een richtlijn over dit onderwerp. Voor het project werd een voorzitter gevonden, aangedragen voor de NVDV. Zonder al te veel moeite werd ook een werkgroep gemandateerd.

15 Tijdens het plannen van de eerste vergadering bleek dat de voorzitter en leden van de werkgroep niet helemaal begrepen wat een richtlijnproject volgens de regels van de Federatie normaal gesproken inhoudt. De voorzitter had wel ervaring met het ontwikkelen van richtlijnen, maar dit betrof internationale richtlijnen, die niet aan alle 7 bovengenoemde criteria voldoen.

20 Een vergadering plannen met deze werkgroep bleek echter onmogelijk. Na een aantal pogingen om bij elkaar te komen, hebben we meerdere gesprekken gevoerd met de voorzitter en ook met de patiëntvertegenwoordiger die namens Huidlymfomen Nederland was afgevaardigd. Uit deze gesprekken bleek dat de voorzitter niet had verwacht dat er een systematische search zou worden gedaan, maar dat we de internationale richtlijn, die net was opgeleverd, zouden vertalen en eventueel aanpassen naar de Nederlandse situatie. Er bleek weinig draagvlak te zijn voor een Nederlandse richtlijn. Volgens de voorzitter was er eigenlijk geen sprake van ongewenste praktijkvariatie, omdat er in Nederland één duidelijk
25 aangewezen expertisecentrum is waar alle patiënten worden gediagnosticeerd. Daarnaast was er volgens de voorzitter veel draagvlak voor de internationale richtlijn die net was opgeleverd. Hierdoor is er besloten om niet een Nederlandse richtlijn voor huidlymfomen op te zetten.

30 Uit het gesprek met de patiëntvertegenwoordiger kwam een wat ander beeld naar voren van de praktijkvariatie in Nederland. Zij vertelde dat er in Nederland ook patiënten behandeld werden buiten het zicht van het expertisecentrum. Bij de ontwikkeling van de internationale richtlijn waren geen patiëntvertegenwoordigers betrokken, en er was vanuit de patiëntenvereniging minder draagvlak voor. Met name onderwerpen als jeuk en organisatie van zorg kwamen in de richtlijn te weinig aan bod.

35

Uit dit pilotproject hebben wij geleerd dat:

1. Het belangrijk is om goed na te gaan of er ongewenste praktijkvariatie is, en daarbij niet alleen te rade te gaan bij expertisecentra

2. De ervaring van ongewenste praktijkvariatie kan verschillen tussen verschillende stakeholders, en het belangrijk is dit bij verschillende partijen uit te vragen

De resultaten van beide pilots leren ons dat:

- 5 1. WV-en er moeite mee hebben wanneer de ontwikkeling van een richtlijn of kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening op het gebied van de WV wordt geïnitieerd en bekostigd (met SKMS-gelden) door een externe partij en niet de WV zelf.
- 10 2. Het van belang is om goed de afweging te maken bij welke aandoeningen of onderwerpen het echt de moeite waard is om tijd en geld te steken in de ontwikkeling van een kwaliteitsdocument met voldoende methodologische kwaliteit; zonder voldoende draagvlak kan een project niet tot een goed einde komen

De ervaringen uit beide pilotprojecten zijn meegenomen bij de ontwikkeling van de flowchart zoals besproken in hoofdstuk 3.

Aanbevelingen

Het verhogen van de efficiëntie van het ontwikkelen van kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen met inachtneming van de methodologische minimum criteria is in dit project zeer ingewikkeld gebleken. In de stuur- en klankbordgroep van het project is een minimum set criteria ontwikkeld om kwaliteitsdocumenten te beoordelen, die in grote mate overeenkomt met de criteria van AGREE II. Er is uit de Delphi procedure zelfs een extra criterium naar voren gekomen dat de deelnemers belangrijk vonden, dat niet in AGREE II voorkomt, namelijk het criterium dat van tevoren een knelpuntenanalyse dient te worden uitgevoerd. Volgens de stuur- en klankbordgroep mogen bij het ontwikkelen van kwaliteitsdocumenten van goede kwaliteit geen bochten worden afgesneden in de methodologie. De criteria voor ontwikkeling van kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen vereisen hetzelfde methodologische niveau als richtlijnen. Het uitvoeren van een systematische zoek- en selectieprocedure, literatuursamenvatting en consensusfase is essentieel bevonden door de stuurgroep, net als het mandateren van werkgroepleden, uitvragen van eventuele belangen en breed uitvragen van commentaar. De projectgroep heeft steeds benadrukt dat het doel van dit project ook het vergroten van efficiëntie was voor het ontwikkelen van kwaliteitsdocumenten, maar vanuit de stuurgroep werd sterk de nadruk gelegd op het belang van aanbevelingen die zo goed mogelijk onderbouwd zijn, met als kernboodschap: Doe het goed, of doe het niet.

In de klinische praktijk waar vaak zeldzame aandoeningen voorkomen, bijvoorbeeld in de kindergeneeskunde, lijkt voor bepaalde aandoeningen behoefte te zijn aan een praktisch handboek waarin de complete zorg beschreven wordt, en hoe te handelen in welke situaties. Een dergelijk document voldoet niet aan de kwaliteitscriteria zoals die uit de Delphi procedure zijn gekomen. Deze behoefte vanuit de praktijk aan een complete beschrijving van zorg, versus de methodologische kwaliteitseisen die aan een richtlijn gesteld worden, en tegelijkertijd de grote hoeveelheid aandoeningen waar (nog) geen richtlijn of ander kwaliteitsdocument voor bestaat, schuren met elkaar. Het optuigen van een complete richtlijn voor elke zeldzame aandoening is niet haalbaar. Dit probleem is in dit project niet opgelost. Voor een werkboek of handboek dat niet de status heeft van een richtlijn, maar wel goede zorg beschrijft, wordt naar aanleiding van dit project aanbevolen om daarin ten minste de gevolgde methode transparant te beschrijven, alsmede de auteurs, inclusief eventuele betrokken patiënten en hun vertegenwoordigers, en hun eventuele belangen.

Drie aspecten in de ontwikkeling van kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen die de efficiëntie mogelijk kunnen verbeteren zijn: 1. Prioritering; 2. Internationale samenwerking; en 3. Ontwikkeling van richtlijnen op basis van symptomen.

A. Prioritering

De minimum set kwaliteitscriteria die in dit project is opgesteld vraagt een vergelijkbaar ontwikkeltraject als voor het ontwikkelen van een richtlijn. Het ontwikkelen van een richtlijn is een lang, kostbaar en, zeker bij zeldzame aandoeningen, complex traject. Net als bij het

ontwikkelen van een richtlijn, moet bij het ontwikkelen van een kwaliteitsdocument voor zeldzame aandoeningen daarom als eerste altijd de vraag worden gesteld: Voor welk probleem is het kwaliteitsdocument een oplossing? Kwaliteitsdocumenten kunnen een goed instrument zijn om ongewenste praktijkvariatie te verminderen, handvatten te bieden voor de clinicus in de praktijk wanneer het niet duidelijk is welke interventie de voorkeur heeft of bij welke patiëntengroep een bepaalde interventie in te zetten, of om een duidelijke aanbeveling te geven wanneer de wetenschappelijke literatuur niet eenduidig is. Het kwaliteitsdocument kan in deze situaties een oplossing bieden en daarmee zorgen voor een verbetering van de kwaliteit van zorg. Een kwaliteitsdocument is meer dan alleen informatie over een aandoening. Het is niet een oplossing voor een aandoening waarover nog niks bekend is. Daarvoor zou een tekstboek, hoofdstuk of ander type document eerder van toegevoegde waarde kunnen zijn dan een richtlijn. Zoals eerder beschreven is het niet haalbaar om voor iedere zeldzame aandoening een kwaliteitsdocument te ontwikkelen. Het is daarom belangrijk dat goed geprioriteerd wordt waarvoor wel een kwaliteitsdocument nodig is. Hierbij moet vooral gekeken worden naar de situaties waarbij er in Nederland, dan wel internationaal, grote ervaren knelpunten zijn. Het is van groot belang om de zwaardere methodologie van een richtlijn, zoals uit dit project is gekomen, alleen in te zetten voor situaties die echt vragen om een systematische aanpak van een literatuursamenvatting, -analyse en consensusmethodiek. Het nieuw toegevoegde criterium van een knelpuntenanalyse voor kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen is om deze reden essentieel; zonder goed onderzoeken wat de knelpunten zijn en het prioriteren daarvan besteden we onze beperkte middelen minder doelmatig, en kunnen onderwerpen die het meeste belang hebben bij een uitgebreide methodologie onderbelicht blijven. Overigens is dit criterium op dezelfde manier relevant voor aandoeningen die niet zeldzaam zijn.

B. Internationale samenwerking

Een andere manier om de efficiëntie van de ontwikkeling van kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen (maar ook voor aandoeningen die vaker voorkomen) te vergroten, is het samenwerken in internationale context. Voor zeldzame aandoeningen is er internationaal al veel infrastructuur opgebouwd op het gebied van onderzoek en uitwisseling van data. Een goed voorbeeld van die infrastructuur zijn de European Reference Networks. In deze Europese netwerken komen experts, onderzoekers en patiëntvertegenwoordigers samen om kennis uit te wisselen, en één van de onderdelen waar deze netwerken zich mee bezighouden is het ontwikkelen van richtlijnen.

Internationale samenwerking heeft als groot voordeel dat er meer experts bijeengebracht kunnen worden, en dat met meer handen ook meer werk verzet kan worden. Wanneer het zoeken, selecteren en analyseren van literatuur overal op dezelfde gestandaardiseerde manier wordt uitgevoerd, zouden deze systematische analyses van de literatuur samen met de literatuursamenvattingen internationaal kunnen worden uitgewisseld. De uitdagingen van internationale samenwerking zitten in culturele verschillen, en verschillende ideeën over wat goede richtlijnmethodiek is. Ook al zijn GRADE en AGREE II internationaal vastgestelde standaarden, voor zeldzame aandoeningen worden ook vaak

consensusdocumenten geproduceerd, en in het veld van zeldzame aandoeningen wordt er vaak van een richtlijn verlangd dat het een compleet zorgpad schetst van de aandoening. Dit resulteert regelmatig in documenten die meer lijken op *narrative reviews*, waar de systematische zoek- en selectiestrategie en systematische literatuuranalyse wordt overgeslagen (10). Deze documenten kunnen leiden tot verspreiding van kennis, maar voldoen niet aan de methodologische criteria voor richtlijnen. Dit type documenten (zowel nationaal als internationaal ontwikkeld) worden nu soms wel door een WV op de website gepubliceerd en worden daarmee beschouwd als professionele standaard, bijvoorbeeld door de IGJ.

5
10 Een nadeel van het gebruik van internationale richtlijnen is de verscheidenheid in zorgsystemen in verschillende landen. De zorgcultuur, wat er beschikbaar is, en hoe de zorg georganiseerd is kan enorm verschillen van land tot land. Dit maakt het formuleren van algemene aanbevelingen voor alle landen in Europa, of zelfs wereldwijd, tot een grote uitdaging. Een manier om hier goed mee om te gaan is het formuleren van minimale
15 aanbevelingen voor goede zorg, samen met aanbevelingen over wat de best mogelijke zorg zou zijn. Er zijn echter vaak verschillen van mening over wat goede zorg is die te maken hebben met een bepaalde cultuur; zo is het in Noord-Amerika gangbaar om diagnostiek en screening breed in te zetten bij voldoende draagkrachtige, goed verzekerde patiënten, terwijl in West-Europa een groter belang wordt toegekend aan doelmatigheid van
20 zorg(11). Het kan dus nodig zijn om aanbevelingen te adapteren naar de Nederlandse situatie.

Gelieerd aan de ERNs is de afgelopen jaren een consortium opgericht dat zich met financiering van de Europese Commissie van januari 2020 tot december 2023 heeft beziggehouden met de methodiek van richtlijnontwikkeling voor zeldzame aandoeningen. Dit consortium heeft een set handboeken geschreven (12), die vooral de nadruk leggen op
25 systematic reviews, maar niet verder ingaan op zeldzame aandoeningen dan de huidige GRADE methode. Ook worden er geen uitspraken gedaan over verschillende zorgsystemen en hoe hiermee om te gaan of over het verhogen van de efficiëntie van de ontwikkeling van kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen, bijvoorbeeld door
30 betere prioritering.

C. De ontwikkeling van transdiagnostische richtlijnen (op basis van symptomen)

Een derde manier om efficiënter met de beperkte tijd en middelen om te gaan, en een zo groot mogelijke doelgroep te bereiken, is het ontwikkelen van richtlijnen die syndroom-
35 overstijgend zijn, en zich richten op symptomen die bij meerdere aandoeningen voorkomen. De palliatieve richtlijnen die ontwikkeld worden vanuit Pallialine zijn een goed voorbeeld van hoe dit kan worden ingestoken. Ook bij de ERN ITHACA, waarin een grote groep zeldzame genetische syndromen wordt gebundeld, wordt gewerkt aan richtlijnprojecten die zich richten op gedragsstoornissen, slaap, of transitiezorg. De methodologie van dergelijke
40 richtlijnen is nog niet uitontwikkeld, en veel aspecten moeten nog worden uitgezocht. Hoe gaan we bijvoorbeeld om met bepaalde symptomen die bij meerdere syndromen voorkomen maar wel een andere etiologie hebben? Hoe gedetailleerd kunnen we ingaan

op behandelingen, wanneer deze toch verschillen per aandoening? Hoe zorgen we dat alle relevante perspectieven in een richtlijnwerkgroep worden opgenomen, zonder dat de werkgroep te groot wordt? Hoe zorgen we dat alle patiëntperspectieven goed worden meegewogen?

5

Conclusie

5 Concluderend is het efficiënt ontwikkelen en onderhouden van richtlijnen voor zeldzame
aandoeningen een complex proces. Om de efficiëntie te vergroten, zijn een scherpe
prioritering en verdere internationale samenwerking vereist. Ook kan worden
geëxperimenteerd met het ontwikkelen van richtlijnen die zich richten op overkoepelende
10 symptomen in plaats van op (zeer) zeldzame aandoeningen of syndromen. Wanneer
andere documenten worden ontwikkeld die niet de status van richtlijnen hebben, zoals
werkboeken, kan een minimale eis van transparantie over zowel auteurs, eventuele
belangen, en de gebruikte methodiek de kwaliteit van dergelijke producten verbeteren. Om
te overwegen welk type document relevant is op welk moment, is het stroomdiagram een
relevante tool.

Referenties

1. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products, (1999).
- 5 2. Althobaiti H, Seoane-Vazquez E, Brown LM, Fleming ML, Rodriguez-Monguio R. Disentangling the Cost of Orphan Drugs Marketed in the United States. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(4).
3. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Beleidsvisie expertisecentra zeldzame aandoeningen 2022. *Staatscourant van het Koninkrijk der Nederlanden* 2022.
- 10 4. Duvekot JJ, Erjavec Z, Ensink RJH, Veltman NC, Tabbers MM, Lucas CMHB, et al. Medisch specialistische richtlijnen 3.0. Federatie Medisch Specialisten; 2023.
5. Zhang Y, Akl EA, Schünemann HJ. Using systematic reviews in guideline development: the GRADE approach. *Res Synth Methods*. 2018.
6. Pai M, Iorio A, Meerpohl J, Taruscio D, Laricchiuta P, Mincarone P, et al. Developing methodology for the creation of clinical practice guidelines for rare diseases: a report from RARE-Bestpractices. *Rare Diseases*. 2015;3(1):e1058463.
- 15 7. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008;371(9629):2039-41.
8. Specialisten FvM. Richtlijnen 3.0 2023 [Het adviesrapport Medisch specialistische richtlijnen 3.0 is in januari 2023 gepubliceerd door de Commissie Richtlijnen van de Federatie Medisch Specialisten.]. Available from:
20 https://richtlijnendatabase.nl/werkwijze/richtlijnen_3_0.html.
9. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101-10.
- 25 10. Klein Haneveld MJ, Hieltjes IJ, Langendam MW, Cornel MC, Gaasterland CMW, Van Eeghen AM. Improving care for rare genetic neurodevelopmental disorders: a systematic review and critical appraisal of clinical practice guidelines using AGREE II. *Genetics in Medicine*. 2024.
- 30 11. Leijen I, van Herk H. Health and Culture: The Association between Healthcare Preferences for Non-Acute Conditions, Human Values and Social Norms. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23).
12. (IACS) AHSI. Methodological Handbooks & Toolkit for Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools for Rare or Low prevalence and Complex Diseases. DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY; 2020.
- 35