



Kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen: wat, wanneer en hoe? Aanbevelingen voor het maken van een kwaliteitsdocument en verslag van het achterliggende onderzoek

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

| | |
|---|-----------|
| Aanbevelingen | 2 |
| <i>Aanbevelingen voor het ontwikkelen van een kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening</i> | <i>2</i> |
| <i>Stroomschema</i> | <i>2</i> |
| <i>Uitkomst stroomschema: Denk na over een ander soort document</i> | <i>5</i> |
| <i>Stappenplan</i> | <i>6</i> |
| Achtergrond | 7 |
| <i>Inleiding</i> | <i>7</i> |
| <i>Methoden</i> | <i>7</i> |
| <i>Resultaten</i> | <i>9</i> |
| <i>Scoping review</i> | <i>9</i> |
| <i>Pilots</i> | <i>9</i> |
| <i>Discussies met experts</i> | <i>10</i> |
| <i>References</i> | <i>11</i> |
| <i>Appendix 1</i> | <i>12</i> |



Aanbevelingen

Aanbevelingen voor het ontwikkelen van een kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening

5

Deze aanbevelingen gelden voor de Nederlandse situatie, maar wanneer het gaat om zeldzame aandoening is internationale samenwerking onmisbaar. Uiteraard dienen patiënten of hun vertegenwoordigers altijd betrokken te worden.

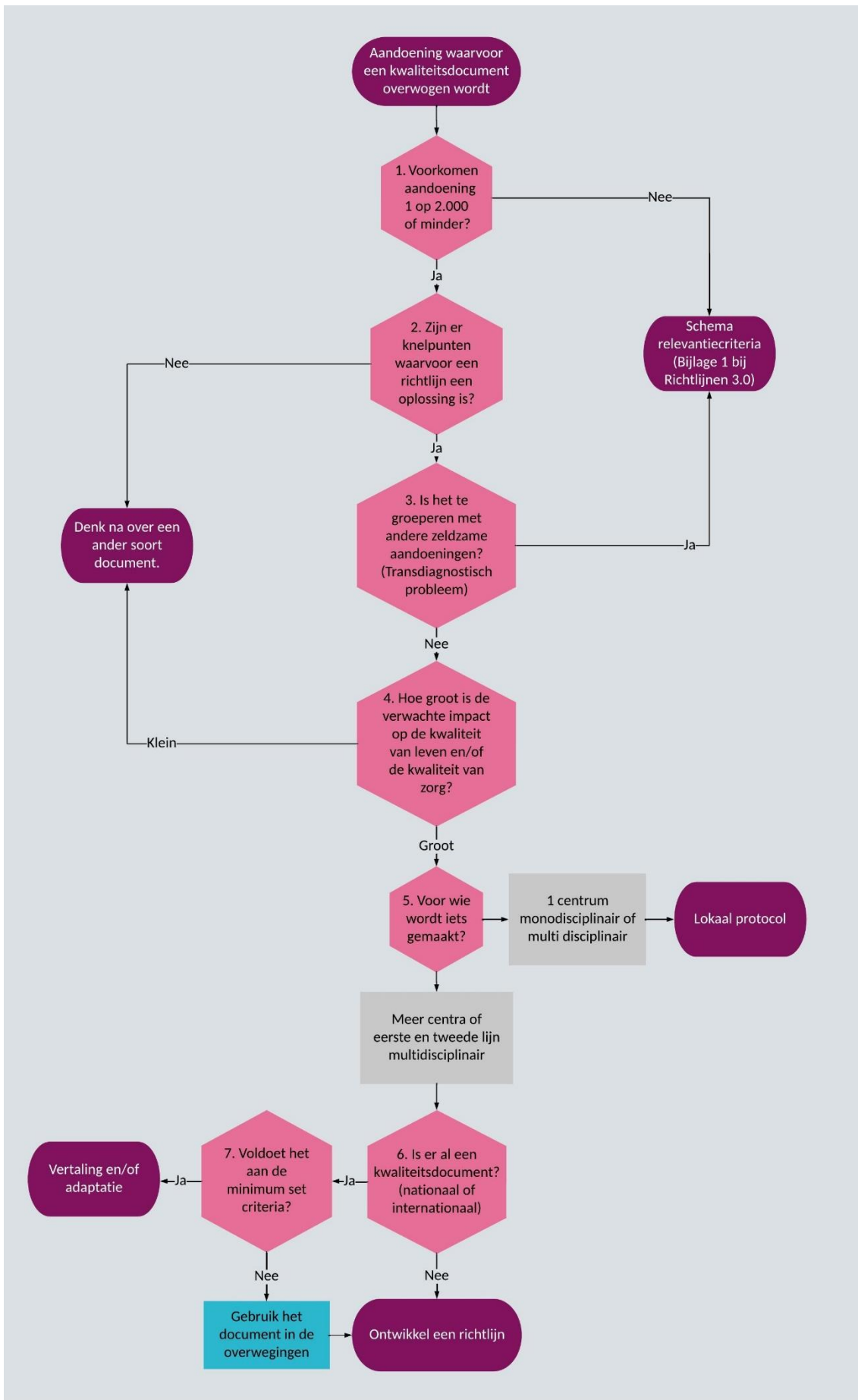
10

1. Onderzoek voorafgaand aan de beslissing om een kwaliteitsdocument op te stellen goed wat het probleem is en of een richtlijn wel de oplossing biedt voor dit probleem. Gebruik hiervoor ter ondersteuning onderstaand stroomdiagram. Als er bij zorgverleners te weinig kennis is over een bepaalde zeldzame aandoening, is een richtlijn niet altijd de meest voor de hand liggende oplossing; het opstellen van een tekstboek, klinische handleiding, zorgpad, standpunt of consensusdocument kan hier een betere optie zijn.
- 15 2. Wanneer wordt gekozen voor een tekstboek, klinische handleiding, zorgpad, standpunt of consensusdocument: Wees transparant in de methoden van het document dat wordt opgesteld. Beschrijf in elk geval:
 - a. Wie het document heeft geschreven
 - 20 b. Wat de eventuele belangen en functies waren van de ontwikkelaars van het document
 - c. Hoe het document tot stand is gekomen in een methodologie paragraaf
- 25 3. Wanneer een richtlijn toch het juiste instrument is, volg dan de GRADE methode en zorg dat de richtlijn ook voor een zeldzame aandoening voldoet aan de AGREE II criteria, met daarbij extra aandacht voor:
 - a. Het definiëren en prioriteren van knelpunten op basis van ongewenste praktijkvariatie
 - 30 b. Het in kaart brengen van de eventuele belangen die spelen (dit is zeker ook bij zeldzame aandoeningen een belangrijk issue)

30

Stroomschema

Figuur 1: Stroomschema om te overwegen wat voor soort kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening (al dan niet) 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.



Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

©2024 Versie 1 (10 juni, 2024)



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

5

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 (1). Dit afkappunt wordt daarom in het stroomschema als eerste gebruikt om niet-zeldzame aandoeningen te excluderen. 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 clinici 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) (5).
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

10

15

20

25

30

35

40



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 (6), dan wordt aanbevolen om de bestaande richtlijn te implementeren.

Uitkomst stroomschema: Denk na over een ander soort document

Wanneer er geen knelpunten zijn waarvoor een richtlijn een oplossing kan zijn, of als de verwachte impact op de kwaliteit van leven of de kwaliteit van zorg niet groot is, wordt er aanbevolen om geen richtlijn te ontwikkelen voor de betreffende zeldzame aandoening. Dit is altijd een arbitraire afweging, waarbij alle stakeholders betrokken dienen te worden.

Mocht de behoefte blijven bestaan aan een kwaliteitsdocument voor een bepaalde zeldzame aandoening, dan is het van groot belang om na te gaan voor welke doelgroep dit document gemaakt wordt, en wat deze doelgroep nodig heeft. Het is essentieel om de hieronder genoemde principes in gedachten te houden, waarbij transparantie over de uitgevoerde werkzaamheden de belangrijkste boodschap is.

1. Vermeld alle deelnemers die hebben meegewerkt aan het document, zodat voor alle stakeholders in het veld duidelijk is van wie het document afkomstig is, en of zij vertegenwoordigd zijn bij de ontwikkeling van het document.
2. Het is essentieel om de eventuele belangen van de deelnemers in kaart te brengen, zodat mogelijke belangenverstremming inzichtelijk is en lezers de (on)afhankelijkheid van de schrijvers van het document kunnen beoordelen. Mocht er sprake zijn van (de schijn van) belangenverstremming, dan dient duidelijk beschreven te worden hoe hiermee omgegaan is tijdens de ontwikkeling van het kwaliteitsdocument. Een deelnemer met mogelijke belangenverstremming kan bijvoorbeeld uitgesloten worden van het nemen van beslissingen over aanbevelingen die samenhangen met de mogelijke belangen.
3. De methode moet volledig transparant worden gerapporteerd, waarbij elke stap wordt beschreven om de reproduceerbaarheid van de resultaten te waarborgen en om updates mogelijk te maken. Dit vergroot de betrouwbaarheid en geloofwaardigheid van het document.



Stappenplan

Ontwikkeling van een richtlijn voor een zeldzame aandoening

- 5 Wanneer er wel een richtlijn voor een zeldzame aandoening wordt ontwikkeld, dan dienen de hieronder beschreven fasen en stappen gevolgd te worden. Deze fasen en stappen zijn identiek aan de procesbeschrijving voor de ontwikkeling van een richtlijn van het Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten (zie Appendix 1).
- 10 Patiëntvertegenwoordigers spelen bij richtlijnen voor zeldzame aandoeningen vaak een belangrijke rol, omdat zij in de praktijk vaak te maken hebben met behandelaars die weinig kennis hebben van hun specifieke aandoening. Bij het afvaardigen van werkgroepleden kan het efficiënt zijn als de voorzitter suggesties voor namen doorgeeft aan de wetenschappelijke verenigingen.
- 15 Het uitvoeren van een overkoepelende search in plaats van een search per opgestelde uitgangsvraag en PICO, is alleen aan te raden wanneer er zeer weinig tot geen relevante literatuur wordt verwacht. Wanneer er meer dan ca. 500 artikelen worden gevonden in een overkoepelende search, is het selecteren en indelen van de artikelen bij het juiste onderwerp eerder meer werk dan minder.



Achtergrond

Inleiding

5 Een zeldzame aandoening is in Europa gedefinieerd als een aandoening die voorkomt bij
minder dan 1 op de 2000 inwoners (1-3). In Nederland leven ca. één miljoen mensen met
een of andere zeldzame aandoening (1). Patiënten met zeldzame aandoeningen hebben
recht op medische zorg van dezelfde kwaliteit als patiënten met veel voorkomende
aandoeningen [Europese Commissie]. Richtlijnen vormen de hoeksteen van de
10 kwaliteitscyclus. De definitie van een richtlijn luidt: 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 [FMS]. De
15 ontwikkeling van een richtlijn neemt veel tijd en menskracht (en dus geld) in beslag. Omdat
er meer dan 6.000 zeldzame aandoeningen bekend zijn, kan niet voor elke aandoening een
richtlijn worden ontwikkeld en onderhouden. Bovendien is er meestal geen
wetenschappelijk onderzoek van hoge kwaliteit beschikbaar, en het is niet te verwachten
dat dit er ooit voor alle aandoeningen zal komen.

20 Toch is er in de praktijk behoefte aan aanbevelingen voor optimale zorg voor patiënten met
zeldzame aandoeningen in Nederland. Het is voor individuele zorgverleners al niet mogelijk
om op de hoogte te blijven van wetenschappelijke ontwikkelingen voor alle veel
voorkomende aandoeningen, laat staan van alle zeldzame aandoeningen. De meeste
25 zorgverleners komen ook zelden of nooit in aanraking met patiënten met specifieke
zeldzame aandoeningen. Vanuit patiëntenorganisaties voor zeldzame aandoeningen wordt
vaak gevraagd om richtlijnen voor hun specifieke aandoening, omdat zij in het dagelijks
leven voortdurend aanlopen tegen onwetendheid bij zorgverleners en er soms sprake is van
ongewenste praktijkvariatie. Hoewel iedere zorgverlener zeldzame aandoeningen
30 tegenkomt, zijn er medische specialismen die relatief vaak geconfronteerd worden met
zeldzame aandoeningen, bijvoorbeeld kindergeneeskunde en oncologie. Voor veel
zeldzame aandoeningen zijn er experts die hun collega's handreikingen willen geven bij het
diagnosticeren en behandelen van de aandoening waarover zij zelf veel kennis bezitten. De
documenten die zij maken worden met verschillende termen aangeduid, zoals 'zorgpad',
35 'standpunt' of 'richtlijn'. Vaak is echter niet duidelijk hoe deze documenten tot stand zijn
gekomen, en komt het voor de gebruiker neer op het vertrouwen van een 'autoriteit'. Dit
komt niet overeen met de principes van Evidence Based Medicine, maar het lijkt alsof er
voor zorgverleners van patiënten met zeldzame aandoeningen geen alternatief is.

40 In deze handleiding willen wij 1) een leidraad geven voor de beslissing over het soort
kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening dat het beste ontwikkeld kan worden in
bepaalde situaties, en 2) aanbevelingen geven voor het schrijven van kwaliteitsdocumenten
voor zeldzame aandoeningen, anders dan formele richtlijnen.

Methoden

45



De volgende methoden zijn gebruikt:

1. We hebben een systematische ‘scoping review’ uitgevoerd van de internationale literatuur om te onderzoeken of er specifieke kwaliteitscriteria bestaan om richtlijnen voor zeldzame aandoeningen te evalueren.
- 5 2. We zijn twee pilot projecten gestart om te onderzoeken of en hoe richtlijnprojecten voor zeldzame aandoeningen efficiënter uitgevoerd konden worden. We hebben geëxperimenteerd met het sneller vormgeven van een werkgroep, met het anders insteken van het systematisch zoeken (zoals met overkoepelende searches), en met het gebruikmaken van bestaande internationale richtlijnen. De onderwerpen van deze pilots waren Spinale Musculaire Atrofie type II/III en Huidlymfomen.
- 10 3. We hebben discussies gevoerd met de stuurgroep, bestaande uit afgevaardigden van een groot aantal wetenschappelijke verenigingen en patiëntenorganisaties, te weten:
 - 15 a. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
 - b. Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)
 - c. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
 - d. Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
 - e. Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN)
 - 20 f. Nationale patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen (VSOP)
 - g. Stichting Kind en Ziekenhuis (K&Z)
 - h. Spierziekten Nederland (SN)
 - i. Federatie van Medisch Specialisten adviescommissie richtlijnen
 - 25 j. Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
 - k. Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)
 - l. Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
 - m. Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)
 - n. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
 - 30 o. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
 - p. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)
 - q. Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)
 - 35 r. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)
 - s. Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)
 - t. Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
 - u. Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers (NVZA)
 - v. Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA)



Resultaten

Scoping review

5 In de scoping review hebben we één artikel gevonden waarin criteria werden toegepast om richtlijnen voor zeldzame aandoeningen te evalueren; dit waren de bestaande AGREE II criteria, ontwikkeld om de kwaliteit van de ontwikkeling van richtlijnen in het algemeen te beoordelen, die ook voor richtlijnen van zeldzame aandoeningen relevant werden bevonden (4).

10 *Pilots*

De eerste poging om op een efficiënte wijze een werkgroep samen te stellen voor het project SMA II/III faalde, aangezien de voorzitter van de werkgroep en de adviseur werden teruggefloten door de project-voorzitter en de directeur van het Kennisinstituut. De werkgroep moest via de officiële weg worden samengesteld door aanschrijven van alle relevante wetenschappelijke verenigingen (WV-en). Uiteindelijk, 3 maanden na de start, werden dezelfde personen door de wetenschappelijke verenigingen afgevaardigd als door de voorzitter waren voorgesteld. Vervolgens werden vier thema's opgesteld aan de hand van een 'invitational conference' en een bijeenkomst met patiënten. Om de ontwikkeling van het kwaliteitsdocument efficiënter te maken werd er besloten om één overkoepelende literatuur search uit te voeren. De geselecteerde literatuur werd per thema van het kwaliteitsdocument ingedeeld.

20 Na het screenen van titels en abstracts bleek echter dat er door het zoeken op specifiek SMA II/III in een overkoepelende search bepaalde artikelen werden gemist die de werkgroepleden wel hadden verwacht. In artikelen die de werkgroepleden relevant vonden werd vaak niet specifiek SMA II/III werd genoemd, maar alleen SMA of (aangeboren) neuromusculaire ziekten in het algemeen.

Voor het beoogde pilot project Huidlymfomen werd een aantal pogingen ondernomen om een werkgroep bij elkaar te brengen. We hebben 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 we een project zouden opstapen met een systematische search, maar dat we de internationale richtlijn, die net was opgeleverd maar nog niet gepubliceerd, zouden vertalen naar de Nederlandse situatie. Er leek ook 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 aangewezen expertisecentrum is waar alle patiënten worden gediagnosticeerd. Daarnaast was er volgens de voorzitter veel draagvlak voor de internationale richtlijn die net was opgeleverd.

40 Uit het gesprek met de patiëntvertegenwoordiger kwam een iets ander beeld naar voren van de ongewenste praktijkvariatie in Nederland. Zij vertelde dat er meerdere patiënten waren die werden behandeld buiten het zicht van het expertisecentrum. Bij de ontwikkeling van de internationale richtlijn waren er geen patiëntvertegenwoordigers betrokken. Er was daarom vanuit de patiëntenvereniging minder draagvlak voor. Met name onderwerpen als jeuk en organisatie van zorg waren in de internationale richtlijn niet aan bod gekomen en werden door de patiënten gemist.



Discussies met experts

In de discussies met de stuurgroep kwam naar voren dat wanneer het gaat om richtlijnen, er geen concessies gedaan kunnen worden wat betreft de methodologie. Alle aspecten van AGREE II werden relevant geacht, en er werd aan toegevoegd dat het goed in kaart brengen van knelpunten essentieel is. Het is zeer belangrijk om goed te prioriteren; richtlijnen ontwikkelen is veel werk, en daarom moet goed worden nagedacht of een richtlijn wel de juiste oplossing voor een eventueel bestaand probleem is. Om deze vraag te beantwoorden moet het probleem samen met alle mogelijke oplossingen goed in kaart worden gebracht. Wij hebben het volgende stroomdiagram ontwikkeld om hierbij te ondersteunen.



References

1. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008;371(9629):2039-41.
- 5 2. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologna C, Harris N, Rehm H, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(2):77-8.
3. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health*. 2015;18(6):906-14.
- 10 4. Boon MH. Report of an international workshop to explore the utility of the AGREE II instrument for appraisal of rare disease guidelines. *Rare Diseases and Orphan Drugs Journal*. 2015;2:11-5.
- 15 5. 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:
https://richtlijnendatabase.nl/werkwijze/richtlijnen_3_0.html.
- 20 6. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-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.



Appendix 1

Fasen en stappen richtlijnontwikkeling voor zeldzame aandoeningen (die niet afwijken van reguliere richtlijnontwikkeling)

5

