

Kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen

Projectrapportage



Colofon:

Het document 'Kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen: projectrapportage' is een uitgave van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Het is opgesteld in samenwerking met de Federatie Medisch Specialisten en met ondersteuning van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen via onderstaande contactgegevens.

Financiering

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Vrijwaring

De auteurs hebben de grootst mogelijk zorg besteed aan de samenstelling van dit document. Desondanks accepteren zij geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in de informatie, noch voor schade, overlast of ongemak dan wel andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van de informatie.

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde**Domus Medica**

Mercatorlaan 1200
3528 BL UTRECHT
088 - 282 33 06
nvk@nvk.nl
www.nvk.nl

© 2025



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Initiatief en autorisatie:

Initiatief:

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

In samenwerking met:

Primair betrokken WV-en:

- Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en TBC
- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
- Nederlandse Vereniging voor Allergologie
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland

Secundair betrokken WV-en:

- Nederlandse Vereniging van Maag- Darm- Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en heelkunde hoofd-halsgebied
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Overige organisaties:

- Vereniging Spierziekten Nederland
- VSOP
- NFK
- Stichting Kind en Ziekenhuis

Samenstelling stuurgroep:

- Dr. R. (Roel) Bakx, Chirurg, Adviescommissie Richtlijnen
- C.W. (Silvia) van Breukelen, VSOP
- Dr. R.J.H. (Robbert) Ensink, KNO-arts, Adviescommissie Richtlijnen
- C. (Charlotte) van Esch, MSc, Spierziekten Nederland
- Prof. dr. R.C.M. (Raoul) Hennekam, Emeritus Hoogleraar Kindergeneeskunde en Translationele Genetica, Universiteit van Amsterdam, NVK
- Dr. C.D. (Cor) de Kroon, Gynaecoloog, NVOG
- Dr. J.G. (Janneke) Langendonk, Internist, NIV
- H. (Hester) Rippen, K&Z
- Dr. V.J.M. (Virginie) Verhoeven, Klinisch geneticus, VKGN
- Dr. B.P.C. (Bart) van de Warrenburg, Neuroloog, NVN
- Drs. A. (Anne Marie) van Wermeskerken, voorzitter, Kinderarts, NVK

Projectgroep:

- Drs. A. (Anne Marie) van Wermeskerken, voorzitter, Kinderarts
- I. (Ilse) van Herk, senior beleidsadviseur NVK
- M. (Marieke) Hermsen, MSc, adviseur Federatie Medisch Specialisten
- I.J. (Iméze) Hieltjes, MSc, junior adviseur Kennisinstituut
- Dr. C. (Charlotte) Gaasterland, adviseur Kennisinstituut
- Dr. J.H. (Hanneke) van der Lee, senior adviseur Kennisinstituut

Inhoud

1. Inleiding	6
2. Welke soorten kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen zijn zinvol op nationaal en internationaal niveau?	8
2.1 Flowchart	8
3. Aan welke kwaliteitseisen moeten kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen voldoen?	11
4. Inventarisatie van bestaande kwaliteitsdocumenten	13
5. Interviews richtlijnen voor zeldzame aandoeningen	15
6. Hoe kunnen kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen efficiënt worden ontwikkeld en onderhouden?	16
A. Pilot: Spinale Musculaire Atrofie type II/III	16
B. Pilot: Huidlymfomen	17
7. Visie en aanbevelingen	19
A. Prioritering	19
B. Internationale samenwerking	20
C. De ontwikkeling van transdiagnostische richtlijnen (op basis van symptomen)	21
8. Conclusie	22
Referenties	23

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. Eén 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 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. In het adviesrapport 'Richtlijnen 3.0' (4), opgesteld door de Federatie Medisch Specialist, worden onder andere de volgende definities gegeven van kennisdocumenten op het gebied van kwaliteit.

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.

In deze projectrapportage hanteren wij de term 'kwaliteitsdocumenten' als paraplueterm voor alle documenten die bedoeld zijn om de kwaliteit van zorg te verbeteren, inclusief de bovenstaande.

Landelijke richtlijnen die voldoen aan de basiscriteria van de Federatie worden gepubliceerd op de Richtlijnendatabase, die vrij beschikbaar is voor zowel zorgverleners als zorggebruikers (<https://richtlijnendatabase.nl/>). De basiscriteria van de Federatie voor plaatsing op de Richtlijnendatabase 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 (5).

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 (6, 7). 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 hoge kwaliteit te maken en daarmee een kwaliteitscyclus mogelijk te maken. Internationale samenwerking is hiervoor onmisbaar. Een veel voorkomend probleem bij zeldzame aandoeningen is dat het vaak heel lang duurt voordat een diagnose wordt gesteld (diagnostic delay). Aandoenings- of syndroomspecifieke richtlijnen of kwaliteitsdocumenten zijn geen oplossing voor dit probleem.

In dit project hebben we onderzocht wat voor Nederland de beste alternatieve benaderingen zijn om kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen te ontwikkelen, 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 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?*

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

Om antwoord te geven op de vraag welke kwaliteitsdocumenten zinvol zijn voor de nationale en internationale setting, hebben we de kwaliteit beoordeeld van kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen 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 Medisch Specialisten die betrokken zijn geweest bij de ontwikkeling van richtlijnen voor zeldzame aandoeningen die op de richtlijndatabase zijn gepubliceerd. De inventarisatie van kwaliteitsdocumenten en de interviews met de adviseurs worden respectievelijk in hoofdstuk 4 en 5 beschreven. Hiermee 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. Daarnaast zijn er ook twee pilots uitgevoerd waarin wij hebben geprobeerd kwaliteitsdocumenten voor een zeldzame aandoening op een efficiënte manier te ontwikkelen zonder af te doen aan methodologische kwaliteit. Deze worden beschreven in hoofdstuk 6. Aan de hand van deze informatie, het Schema relevantiecriteria (Bijlage 1 bij Richtlijnen 3.0) (4) en uitgebreide discussies met de stuurgroep en de klankbordgroep hebben we een flowchart (Figuur 1) ontwikkeld die gebruikt kan worden door WV-en en andere partijen die overwegen om een kwaliteitsdocument te gaan ontwikkelen. De flowchart maakt inzichtelijk welke beslismomenten er zijn en welke informatie dient te worden overwogen om een keuze te maken over het al dan niet starten van een meer of minder uitgebreid en formeel ontwikkeltraject van een kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening.

2.1 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 voor het nemen van een beslissing. Op basis van de evaluatie van de bestaande kwaliteitsdocumenten en 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 gelden voor richtlijnen voor niet-zeldzame aandoeningen. 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.

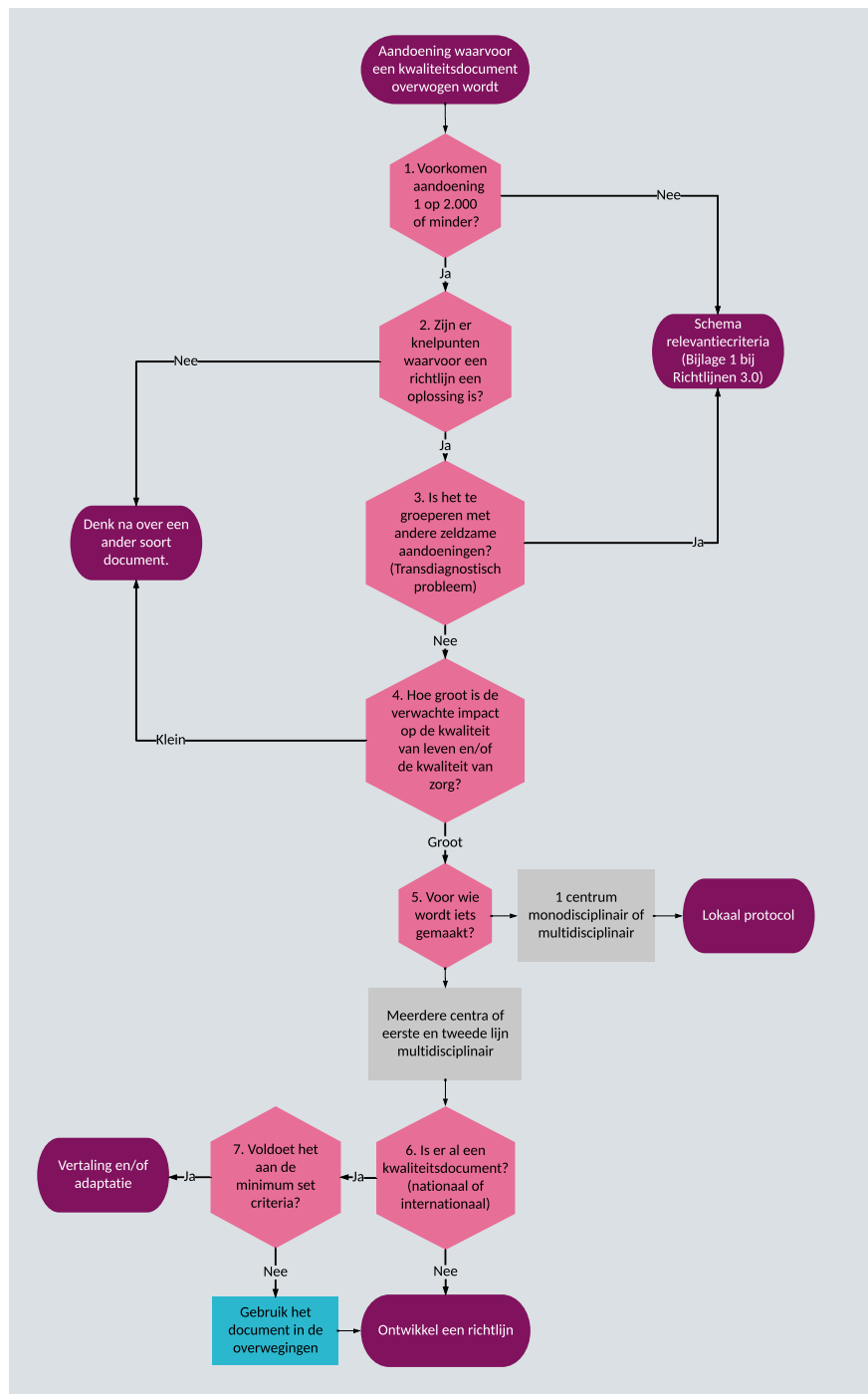
Wanneer het gaat om zeldzame aandoeningen is de eerste belangrijke vraag of een landelijk kwaliteitsdocument zinvol of noodzakelijk is. In veel situaties is de zorg voor dit type aandoeningen geconcentreerd in een of twee expertisecentra. De lokale behandel- of onderzoeksprotocollen zouden dan goed kunnen 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. De flowchart in figuur 1 laat zien welke aspecten belangrijk zijn bij de keuze voor het starten van een richtlijnproject voor een zeldzame aandoening.

Hieronder volgt een toelichting van de flowchart.

1. Een zeldzame aandoening is gedefinieerd als een aandoening die voorkomt bij 1 op 2000 mensen of minder (8). Dit afkappunt wordt daarom in de flowchart als eerste gebruikt om niet-zeldzame aandoeningen te excluseren. De flowchart 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, door een tekstboek of met een andere vorm van (basale) kennisoverdracht.
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) (4).
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. Hoewel het altijd een inschatting is, is het belangrijk om hier uitgebreid bij stil te staan. Middelen kunnen tenslotte maar één keer ingezet worden. 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.
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 de flowchart doorlopen zijn, en er nog geen (internationale) richtlijn bestaat voor deze zeldzame aandoening, is het waarschijnlijk zinvol om een richtlijn te ontwikkelen, mits daarvoor voldoende financiering kan worden verkregen.
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 (zie hoofdstuk 3) en geen vertaling of aanpassing nodig heeft (9), dan wordt aanbevolen om de bestaande richtlijn te implementeren.

Figuur 1: Flowchart met overwegingen voor de ontwikkeling van een kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening



3. Aan welke kwaliteitseisen moeten kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen voldoen?

Om antwoord te geven op de vraag aan welke minimale kwaliteitseisen kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen moeten voldoen, is samen met de stuurgroep en klankbordgroep een minimum set toetsingscriteria vastgesteld. Het doel was enerzijds een minimale standaard te bepalen waaraan de kwaliteitsdocumenten voor zeldzame 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 2021/2022 door de projectgroep, bestaande uit 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 mandateerden vertegenwoordigers voor de stuurgroep en de klankbordgroep met 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 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. De zes voorgestelde criteria bleven behouden, en daarnaast werden er 64 criteria toegevoegd door de deelnemers.

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 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: $\text{gemiddelde} + (10 - \text{range})$. Deze combinatiescore varieert theoretisch van 1 tot 20. Criteria met een combinatiescore ≥ 10 (arbitraire score) werden geïncludeerd in de derde ronde van de Delphi procedure.

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.

Betrokken organisaties Delphi procedure:

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (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 Anesthesiologie (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.
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.
4. Op grond van een knelpuntenanalyse worden specifieke uitgangsvragen opgesteld.
5. Het document heeft een aantal herkenbare onderdelen:
 - 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.
 - d. Belangrijke aanbevelingen zijn gemakkelijk te identificeren.
6. Eventuele belangenconflicten van leden van de richtlijnontwikkelingsgroep zijn vastgelegd en er is zo nodig rekening mee gehouden.
7. Het document is voor publicatie beoordeeld en becommentarieerd door alle vooraf aangewezen partijen.

Bijna alle domeinen van de AGREE II komen voor in deze minimum set criteria. Het domein applicability is het enige AGREE II domein dat niet gerepresenteerd is in deze minimum set. Criterium 4 is een nieuwe toevoeging aan de bestaande AGREE II criteria. Bij een knelpuntenanalyse worden problemen geïnventariseerd die in de praktijk door behandelaars of patiënten worden ervaren. Het uitvoeren van een knelpuntenanalyse werd door de experts als een belangrijke stap gezien voor het efficiënter ontwikkelen van een kwaliteitsdocument voor zeldzame aandoeningen.

4. Inventarisatie van bestaande kwaliteitsdocumenten

Om de kwaliteit te onderzoeken van bestaande kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen 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. Van de websites van bij ons bekende patiëntenkoepels zijn kwaliteitsdocumenten random geselecteerd. De verzamelde documenten bestonden uit verschillende typen kwaliteitsdocumenten, zoals leidraden, protocollen, zorgpaden, sectierichtlijnen, sectiezorgpaden en richtlijnen. Vaak was niet duidelijk wat er precies met de naam van een document werd bedoeld.

Er is een willekeurige steekproef genomen van 50 kwaliteitsdocumenten, waarvan twee methodologen de kwaliteit hebben beoordeeld volgens de minimumset criteria, beschreven in hoofdstuk 3. Tijdens de evaluatie van de eerste 20 kwaliteitsdocumenten, op basis van de criteria zoals beschreven in hoofdstuk 3, bleek dat deze criteria niet haalbaar waren. Het criterium 'Systematisch zoeken naar en selecteren van literatuur is transparant' werd slechts bij één kwaliteitsdocument behaald. Ook het criterium 'Eventuele belangenconflicten van leden van de richtlijnontwikkelingsgroep zijn vastgelegd en er is zo nodig rekening mee gehouden' werd slechts bij één van de 20 kwaliteitsdocumenten behaald. Bij de andere criteria werden ook onvoldoende resultaten behaald en werd er vaak niet transparant beschreven. De minimumset van zeven criteria leek zodanig sterk op de criteria die ook worden gesteld aan richtlijndocumenten die geplaatst worden op de Richtlijndatabase, dat documenten die hieraan voldeden niet meer vielen onder het type kwaliteitsdocument waar we in deze steekproef in geïnteresseerd waren (namelijk documenten die niet op de Richtlijndatabase worden gepubliceerd). Het is dus achteraf niet verwonderlijk dat kwaliteitsdocumenten die uit andere bronnen afkomstig zijn dan de Richtlijndatabase niet voldoen aan de minimumset. Daarom is besloten om alle 50 kwaliteitsdocumenten te beoordelen op basis van een nieuwe 'absolute minimumset criteria voor transparantie', als minimale ondergrens voor kwaliteitsdocumenten die niet voldoen aan de standaarden van de Richtlijndatabase. Deze criteria zijn:

1. De namen van de betrokken personen inclusief eventuele expertise zijn vermeld;
2. De mogelijke belangen van de betrokkenen zijn in kaart gebracht;
3. De gebruikte methode is beschreven;
4. Er is beschreven hoe de aanbevelingen tot stand zijn gekomen;
5. Er is aannemelijk gemaakt of er draagvlak is voor de aanbevelingen.

Ook op deze absolute minimumcriteria voor transparantie scoorden de beoordeelde kwaliteitsdocumenten zeer wisselend (zie Tabel 1).

Tabel 1: Beoordeling van 50 Nederlandse kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen

Kwaliteitscriteria (absolute minimumset)	N(%)
De namen van de betrokken personen inclusief eventuele expertise zijn vermeld	29 (58)
De mogelijke belangen van de betrokkenen zijn in kaart gebracht	11 (22)
De gebruikte methode is beschreven	25 (50)
Er is beschreven hoe de aanbevelingen tot stand zijn gekomen	20 (40)
Er is aannemelijk gemaakt of er draagvlak is voor de aanbevelingen	24 (48)

In de kwaliteitsbeoordeling van de 50 Nederlandse kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen zien we dat het in kaart brengen van belangen het minst wordt beschreven. Ook werden de namen van de betrokken personen en hun eventuele expertise in slechts 58% van de kwaliteitsdocumenten genoteerd. Van de 50 kwaliteitsdocumenten waren er negen die aan alle vijf criteria voldeden, vijf documenten voldeden aan vier criteria, negen aan drie, vijf aan twee, zeven aan één, en 15 documenten voldeden aan geen van de vijf criteria.

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 gezocht en uitgekozen, en door wie. De absolute minimumcriteria voor transparantie die we hebben opgesteld vragen geen grote extra tijdsinvestering van de makers van kwaliteitsdocumenten, maar zijn wel essentieel om die transparantie te waarborgen en voor de eindgebruiker van de kwaliteitsdocumenten inzichtelijk te maken hoe betrouwbaar de aanbevelingen van dergelijke documenten zijn. Deze criteria zouden een handvat kunnen zijn voor de WV-en om zelf de kwaliteit van kwaliteitsdocumenten te beoordelen, alvorens deze (als beroepsstandaard) op de website te publiceren.

5. 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. 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 terugkeken op het proces.

Uit de interviews komt naar voren dat het voor de adviseurs vaak 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 weinig tot zeer weinig literatuur, maar de adviseurs benadrukten het belang van transparantie over het uitvoeren en de resultaten van de search alvorens te komen tot consensus-based aanbevelingen. Transparantie is belangrijk om de reproduceerbaarheid te waarborgen en het risico op bias zo klein mogelijk te houden. Ook noemden alle drie de adviseurs dat het bij deze projecten meer complex was dan bij niet-zeldzame aandoeningen om tot een goede formulering van knelpunten te komen vanwege het kleine aantal betrokken patiënten en zorgverleners en het grote tekort aan wetenschappelijke kennis over de aandoeningen. Tenslotte werd genoemd dat patiëntvertegenwoordigers een belangrijke rol hebben gespeeld, zowel in de lobby rondom het van de grond komen van een richtlijnproject als ook in het project zelf.

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

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 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 Spinale Musculaire Atrofie (SMA) type II/III en Huidlymfomen.

A. Pilot: Spinale Musculaire Atrofie type II/III

SMA type II/III is een ernstige erfelijke spierziekte waarbij de aansturing van de spieren is aangetast. De zenuwgeleiding naar de spieren is verstoord, wat leidt tot spierzwakte en verminderde spierfunctie. Bij SMA type II ontstaan de eerste symptomen tussen de 6-18 maanden. Bij SMA type III ontstaan de eerste klachten na de leeftijd van 18 maanden (10, 11).

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 met leden die door de voorzitter waren voorgesteld, mislukte. Bij het samenstellen van de werkgroep moesten alle relevante WV-en worden aangeschreven voor mandatering om voldoende draagvlak te garanderen. Alle voorstellen van de voorzitter voor werkgroepleden werden door de WV-en - met drie tot vier maanden vertraging - overgenomen. Nadat alle werkgroepleden waren gemandateerd, werden de knelpunten geïdentificeerd in een invitational conference. Er werden op basis van de knelpunten vier thema's voorgesteld, waarbinnen vervolgens, na overleg met een klankbordgroep bestaande uit patiënten, uitgangsvragen zijn geformuleerd.

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 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:

1. De samenstelling van een werkgroep met gemandateerden voor de ontwikkeling van een richtlijn of ander kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening, als dat via de reguliere route binnen WV-en gaat, niet efficiënter is dan voor een veel voorkomende aandoening. De voorstellen voor werkgroepleden zijn uiteindelijk wel overgenomen, dus mogelijk kan worden nagedacht over een manier waarop voorgedragen gemandateerden sneller beoordeeld kunnen worden door een WV.
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

Huidlymfomen zijn een zeldzame vorm van huidkanker die voornamelijk voorkomt bij volwassenen. Huidlymfomen worden gekenmerkt door de aanwezigheid van kwaadaardige witte bloedcellen in de huid, die zich onbeperkt vermenigvuldigen en snel delen. Huidlymfomen worden ingedeeld in drie categorieën, gebaseerd op de groeisnelheid van de kwaadaardige cellen: indolente lymfomen (langzaam groeiende cellen), intermediate lymfomen (gemiddeld groeiende cellen) en agressieve lymfomen (snel groeiende cellen)(12, 13).

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 door de NVDV. Zonder al te veel moeite werden ook werkgroepleden gemandateerd door vier WV-en. Tijdens het plannen van de eerste vergadering bleek dat de voorzitter en leden van de werkgroep niet op de hoogte waren van het richtlijnontwikkelproces volgens Richtlijnen 3.0. De voorzitter had wel ervaring met het ontwikkelen van richtlijnen, maar dit betrof internationale richtlijnen, die niet altijd aan alle zeven van de minimum set criteria uit hoofdstuk 3 voldoen.

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 na de start van de pilot was gepubliceerd, 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 aangewezen expertisecentrum is waar alle patiënten worden gediagnosticeerd. Daarnaast was er volgens de voorzitter veel draagvlak voor de internationale richtlijn die net was gepubliceerd. Hierdoor is er besloten om niet verder te gaan met deze pilot.

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 internationale richtlijn niet aan bod.

Uit dit pilotproject hebben wij geleerd dat:

1. Het belangrijk is om goed na te gaan of er ongewenste praktijkvariatie is door een knelpuntenanalyse uit te voeren, en daarbij niet alleen te rade te gaan bij expertisecentra
2. De ervaring van ongewenste praktijkvariatie en knelpunten kan verschillen tussen verschillende stakeholders, en het belangrijk is dit bij verschillende partijen uit te vragen
3. Het belangrijk is om na te gaan of er al een (internationale) richtlijn is gemaakt over het onderwerp, die gebruikt kan worden in de Nederlandse situatie (en hoe deze door patiënten wordt gewaardeerd).

OVERKOEPELENDE LEERPUNTEN

1. WV-en hebben er moeite mee 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 andere WV, zoals de pilots in dit project. De motivatie om mee te werken aan een richtlijn of kwaliteitsdocument wanneer een dergelijk project zonder voorafgaand overleg wordt aangeboden, is minder dan wanneer er een prioritering en voorbereiding aan vooraf is gegaan waarbij de WV zelf initiator was.
2. Het is van belang 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 2. Als de flowchart beschikbaar was geweest voordat de pilots werden gestart, zou de pilot over SMA II/III misschien wel zijn doorgegaan, maar voor huidlymfomen zou een andere weg bewandeld zijn. Adaptatie van de internationale richtlijn zou een mogelijkheid kunnen zijn; daar was echter weinig draagvlak voor, en de internationale richtlijn voldeed niet aan de minimum kwaliteitscriteria. Bij SMA II/III zou gebruik van de flowchart mogelijk tot de conclusie hebben geleid dat er meer behoefte was aan een 'transdiagnostische' richtlijn, bijvoorbeeld in het thema 'ademhaling en hoestmachines' waarbij de aanbevelingen zich niet zouden beperken tot SMA II en III, maar zouden gaan over verschillende neuromusculaire aandoeningen.

7. Visie en 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 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 bepaalde (soms acute) 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 volgende aspecten transparant te maken:

- De namen van de betrokken personen inclusief eventuele expertise zijn vermeld en er is aannemelijk gemaakt of er draagvlak is voor de aanbevelingen.
- De mogelijke belangen van de betrokkenen zijn in kaart gebracht
- De gebruikte methode is beschreven inclusief hoe de aanbevelingen tot stand zijn gekomen

Het is de verwachting dat het transparant maken van deze aspecten, mits er van tevoren over wordt nagedacht, niet veel extra tijd vraagt van de ontwikkelaars.

Drie aspecten in de ontwikkeling van kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen die de efficiëntie mogelijk kunnen verbeteren zijn: A. Prioritering; B. Internationale samenwerking; en C. Ontwikkeling van richtlijnen op basis van symptomen die bij meer aandoeningen vergelijkbaar zijn.

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? Richtlijnen 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. De richtlijn kan in deze situaties een oplossing bieden en daarmee zorgen voor een verbetering van de kwaliteit van zorg. Een richtlijn is meer dan alleen informatie over een aandoening. Het is niet een oplossing voor bijvoorbeeld een aandoening waarover nog niets bekend is. Daarvoor zou een tekstboek, hoofdstuk of ander type document eerder van toegevoegde waarde kunnen

zijn dan een richtlijn. Ook het knelpunt van beperkte bekendheid van een aandoening bij medisch specialisten wordt niet opgelost door 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 en nuttig is. Hierbij moet vooral gekeken worden naar de situaties waarbij er in Nederland, dan wel internationaal, grote ervaren knelpunten zijn. Vanwege beperkte middelen verdient het aanbeveling om de zwaardere methodologie van een richtlijn alleen in te zetten voor situaties die echt vragen om een systematische aanpak van een literatuursamenvatting en -analyse en consensusmethodiek. Het nieuw toegevoegde criterium van een knelpuntenanalyse voor kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen is om deze reden essentieel; zonder goed onderzoek van de knelpunten 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 onderwerpen 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 gepubliceerd, en in het veld van zeldzame aandoeningen wordt er vaak van een richtlijn verlangd dat die een compleet zorgpad schetst van de aandoening. Dit resulteert regelmatig in documenten die meer lijken op narrative reviews, waarin de systematische zoek- en selectiestrategie en systematische literatuuranalyse worden overgeslagen (14). 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. De resultaten van de Delphi procedure (hoofdstuk 3) kunnen WV-en helpen om te bepalen of een document van voldoende kwaliteit is om als professionele standaard beschouwd te worden, en dus op de website gepubliceerd kan worden.

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 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 zorg (15). Het kan dus nodig zijn om aanbevelingen te adapteren naar de Nederlandse situatie.

Gelieerd aan de ERN's heeft een consortium zich van 2020 tot 2024 met financiering van de Europese Commissie beziggehouden met de methodiek van richtlijnontwikkeling voor zeldzame aandoeningen. Dit consortium heeft een set handboeken geschreven (16), die vooral de nadruk leggen op 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 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 aandoening-overstijgend zijn, en zich richten op symptomen die bij meerdere aandoeningen voorkomen. De palliatieve richtlijnen die ontwikkeld worden vanuit Pallialine zijn hier een goed voorbeeld van. 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 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?

8. Conclusie

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 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 en betrouwbaarheid van dergelijke producten verbeteren. Om te overwegen welk type document relevant is op welk moment, kan de flowchart (hoofdstuk 2.1) worden gebruikt.

Referenties

1. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products, (1999); available from: (<https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj/eng>).
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; available from: (<https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2022-30629.html>).
4. 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.
5. Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, et al. Richtlijnendatabase.; 2025. Available from: (<https://richtlijnendatabase.nl>)
6. Zhang Y, Akl EA, Schünemann HJ. Using systematic reviews in guideline development: the GRADE approach. Res Synth Methods. 2018.
7. 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.
8. Schieppati A, Henter JL, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. Lancet. 2008;371(9629):2039-41.
9. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikoblitz 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.
10. Utrecht U. SMA 2024 [Available from: <https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekte/sma>].
11. Nederland S. Spierziekten Nederland, vereniging voor mensen met SPINALE SPIERATROFIE TYPE 2 (SMA TYPE 2) 2024 [Available from: <https://www.spierziekten.nl/overzicht/spinale-spieratrofie-type-2/>].
12. Centrum LUM. Patiëntenfolder Cutaan Lymfoom 2024 [Available from: <https://www.lumc.nl/afdelingen/huidziekten/ziekten-en-aandoeningen/huidkanker-cutaan-lymfoom/#:~:text=Een%20cutaan%20lymfoom%20is%20een,staat%20ook%20bekend%20als%20huidlymfoom>].
13. Kanker.nl. Wat is huidlymfoom 2024 [Available from: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/huidlymfoom/algemeen/wat-is-huidlymfoom>].
14. Klein Haneveld MJ, Hietjies 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.
15. 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).
16. (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; available from: (https://health.ec.europa.eu/document/download/a15f0b80-dc49-4cba-b9e1-a53f980e47b6_en?filename=ern_cpg-cdst_guide_en.pdf&prefLang=sk).