Zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk

Dr. Van Causbroeck Nathalie, UGent

Promotor: Prof. Dr. Willems Sara, UGent

Co-promotor: Dr. Sunaert Patricia, UGent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2018 – 2019

“De auteur en de promotoren geven de toelating deze scriptie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit deze scriptie.”

Abstract

Context

Naar schatting lijdt zes tot acht procent van de Europese populatie aan een zeldzame ziekte. Deze patiënten doorlopen vaak een moeizaam traject tot diagnose en hebben nood aan gespecialiseerde zorg in hun ziekteproces. Het is interessant om na te gaan welke rol de huisarts kan vervullen in het zorgproces van deze patiënten.

Doelstelling

Het eerste doel van deze masterproef is in de literatuur de prevalentie van zeldzame ziekten in België na te gaan. Daarnaast wordt onderzocht wat de rol van de huisarts is in het zorgtraject van dergelijke patiënten en wat reeds werd gerealiseerd om aan de zorgnoden van deze patiënten tegemoet te komen.

Het tweede doel is de prevalentie van zeldzame ziekten in onze eigen huisartsenpraktijk onderzoeken. Daarnaast wordt het traject beschreven dat patiënten met een zeldzame ziekte doorlopen hebben. Bij een aantal patiënten wordt de rol van de huisarts onderzocht.

Methode

Voor de eerste doelstelling werd literatuuronderzoek verricht volgens de watervalmethode, gebruik makend van de Cebam Digital Library for Health en de National Center for Biotechnology Information.

Er werd voor de tweede doelstelling een prospectief onderzoek verricht waarbij de huisartsen van de praktijk een oplijsting maakten van patiënten met een zeldzame ziekte, met inbegrip van gegevens omtrent het doorlopen traject. Vijf patiënten werden geselecteerd waarbij, aan de hand van het dossier en in samenspraak met de behandelende huisartsen, de rol die de huisarts vervulde afgetoetst werd tegenover de bevindingen uit het literatuuronderzoek.

Resultaten

Eén Belgische studie werd teruggevonden, waar men een prevalentie van 0,12 % bekwam. De belangrijkste realisatie op internationaal vlak is de oprichting van Europese referentienetwerken. De integratie van zeldzame ziekten in de 11de editie van de International Classification of Diseases gebeurde na advies van de World Health Organization. Twaalf internationale studies beschreven de rol van de huisarts. Bij diagnose is een vroegtijdige en gerichte doorverwijzing naar de juiste discipline van belang. Voor de opvolging is een nauwe samenwerking met tweede en derde lijn onontbeerlijk. Daarnaast moeten alle aspecten van het ziekteproces nauw opgevolgd worden en kan het een meerwaarde zijn om patiënten te laten begeleiden door een patiëntenorganisatie.

De prevalentie bekomen in het praktijkonderzoek was 2,54 %. Het traject werd voor iets minder dan de helft van de patiënten beschreven: de gemiddelde duur tot diagnose bedroeg 1,2 jaar en voor 74,1 % van de patiënten vervulde de huisarts een rol in de doorverwijzing voor diagnosestelling. Na aftoetsing tegenover de literatuur werden werkpunten voor de praktijk geformuleerd m.b.t. het diagnostisch proces en de opvolging van patiënten met een zeldzame ziekte. Het leren gebruik maken van Orphanet en RaDiOrg zijn waardevolle aanvullingen voor het beleid in de praktijk.

Conclusie

Zeldzame ziekten groeien niet alleen in aantal, maar ook in belang. Als huisarts is het belangrijk om een notie te hebben van de rol die kan vervuld worden om het ziekteproces voor deze patiënten te versoepelen.

Dankwoord

Graag wil ik een dankwoord uiten voor een aantal mensen die hebben bijgedragen tot deze masterproef.

Allereerst wil ik mijn co-promotor Dr. Patricia Sunaert hartelijk bedanken voor haar deskundige begeleiding en uitstekende adviezen. Daarnaast ben ik haar zeer dankbaar voor haar steun en begrip gedurende het moeizame traject dat ik heb doorlopen. Dankzij haar is deze masterproef tot een goed einde gekomen. Ook mijn promotor Prof. Dr. Sara Willems wil ik graag bedanken voor alle steun en begrip.

Graag bedank ik mijn praktijkopleider en toekomstige collega Dr. Stefan Van den Abbeele en mijn andere toekomstige collega Dr. Lenny Van den Durpel voor hun steun, begrip en enthousiaste deelname aan het praktijkonderzoek van deze masterproef. Dankzij hen voelde ik me meteen thuis, zowel in de praktijk als in de huisartsgeneeskunde, en kijk ik uit naar onze verdere samenwerking.

In het bijzonder wil ik graag mijn partner Nick Cleymans bedanken. Hij is sinds het prille begin van mijn opleiding geneeskunde mijn grootste steun en toeverlaat. We hebben samen het ergste meegemaakt dat iemand kan overkomen: het verlies van ons zoontje Seth. Het leek – en lijkt nog steeds – onmogelijk om zonder ons zoontje verder te moeten, maar dag per dag vinden we samen toch onze weg, de ene dag wat moeilijker dan de andere. Intussen zijn we gezegend met onze prachtige dochter Ellie, ons zonnetje in huis. Ik ben ervan overtuigd dat ik niet zou staan waar ik nu sta zonder hen. Duizendmaal dank en duizendmaal liefde.

Lieve Seth, aan jou wil ik graag deze masterproef opdragen. Je bent mijn eeuwige inspiratie en het mooiste voorbeeld van vechtlust en doorzettingsvermogen. Je hebt ons leven voorgoed veranderd. Ik mis je met alle stukjes van mijn hart.

Inhoudsopgave

1. Inleiding - 6 -
1.1 Context en motivatie - 6 -
1.2 Doelstelling - 7 -
2. DEEL 1: Literatuuronderzoek - 8 -
2.1 Vraagstelling 1: Wat is de prevalentie van zeldzame ziekten in België? - 8 -
2.1.1 Methode - 8 -
2.1.2 Resultaten - 9 -
2.1.3 Discussie - 11 -
Vraagstelling 2: Wat is de aanpak van zeldzame ziekten op nationaal en internationaal niveau? - 12 -
2.2.1 Methode - 12 -
2.2.2 Resultaten - 13 -
2.2.3 Discussie - 18 -
2.3 Vraagstelling 3: Wat is de rol van de huisarts voor patiënten met zeldzame ziekten? - 19 -
2.3.1 Methode - 19 -
2.3.2 Resultaten - 20 -
2.3.3 Discussie - 23 -
3. DEEL 2: Praktijkonderzoek – prevalentie van zeldzame ziekten: studie in praktijk Kleine Dam - 24 -
3.1 Methode - 24 -
3.1.1 Doelstelling - 24 -
3.1.2 Karakteristieken praktijk - 24 -
3.1.3 Methode - 25 -
3.1.4 Dataverwerking - 26 -
3.1.5 Ethisch Comité - 26 -
3.2 Resultaten - 27 -
3.2.1 Vraagstelling 1: Prevalentie van zeldzame ziekten in de praktijk - 27 -
3.2.2 Vraagstelling 2: Aftoetsing rol van de huisarts in de praktijk - 32 -
3.3 Discussie - 34 -
4. Besluit - 37 -
5. Bronnen - 39 -
6. Bijlagen - 41 -

1. Inleiding

1.1 Context en motivatie

Een zeldzame ziekte wordt volgens de World Health Organization (WHO) gedefinieerd als een ziekte die bij minder dan 1 op 2000 personen voorkomt. Men schat dat in de Europese Unie 27 tot 36 miljoen mensen lijden aan een zeldzame ziekte, maar exacte cijfers zijn er niet. In Australië is dit ongeveer 8 % van de bevolking, een resultaat dat vergelijkbaar is met het geschatte percentage in Europa (6 - 8 %). Naar schatting zijn er reeds 6000 tot zelfs 8000 zeldzame ziekten bekend, waarvan het merendeel bij minder dan 1 op 10000 personen voorkomt. Zo'n 80 % van zeldzame aandoening hebben een genetische basis. De overige 20 % zouden te wijten zijn aan omgevings-, infectieuze en/of immunologische factoren. Na jarenlange verwaarlozing door wetenschappers en beleidsmakers zijn zeldzame ziekten ook gekend onder de term weesziekten. (1) (2)

Patiënten met een zeldzame ziekte maken een klein, maar belangrijk deel uit van de patiëntenpopulatie in de huisartsenpraktijk. Toen er tijdens een routine zwangerschapscontrole bij mijn ongeboren zoontje een zeldzame hartafwijking werd vastgesteld, volgde een verwijzing naar een gespecialiseerd centrum, een reeks technische en genetische onderzoeken en een ware rollercoaster aan emoties. Na de geboorte van ons zoontje werd gespecialiseerde postnatale zorg voorzien, en volgde een complexe chirurgische ingreep met een moeizaam herstel. Ondanks alle geoptimaliseerde zorg hebben wij ons zoontje verloren toen hij 8 weken oud was.

De toegang tot medische informatie, professionele steun en zicht op prognose verliep vrij vlot, mede dankzij onze eigen medische achtergrond. Door deze persoonlijke ervaring stelde ik mijzelf de vraag hoeveel patiënten met een zeldzame ziekte er in onze huisartsenpraktijk verwacht worden te zijn, welke inspanning er reeds zijn geleverd op vlak van zorg voor patiënten met een zeldzame ziekte en welke rol ikzelf als huisarts zou kunnen vervullen in het ziektetraject dat deze patiënten doorlopen.

1.2 Doelstelling

Het eerste doel van deze masterproef is in de literatuur nagaan of er reeds onderzoek werd uitgevoerd naar de prevalentie van zeldzame ziekten in België. Daarnaast wordt onderzocht wat, volgens de huidige aanbevelingen, de rol van de huisarts is in het zorgtraject van dergelijke patiënten en wat reeds gerealiseerd werd voor de zorgnoden van deze patiënten, zowel op nationaal als internationaal vlak.

Het tweede doel is onderzoeken wat de prevalentie van zeldzame ziekten is in onze eigen huisartsenpraktijk. Daarnaast wordt het traject beschreven dat patiënten met een zeldzame ziekte doorlopen hebben. Er wordt ook bij een aantal patiënten afgetoetst welke rol de huisarts vervuld heeft in het ziekteverloop en of er verbeterpunten geïdentificeerd kunnen worden.

2. DEEL 1: Literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling 1: Wat is de prevalentie van zeldzame ziekten in België?

2.1.1 Methode

De watervalmethode werd toegepast voor het literatuuronderzoek, waarbij eerst naar nationale en internationale richtlijnen rond de prevalentie van zeldzame ziekten in België werd gezocht via Cebam Digital Library for Health (CDLH). Vervolgens werd gezocht naar systematische reviews en daarop volgend werden artikels uit evidence based medicine (EBM) tijdschriften gezocht, beide via CDLH. Tenslotte werd gezocht naar wetenschappelijke artikels aan de hand van de zoekmachine Pubmed van de National Center for Biotechnology Information (NCBI).

Domus Medica heeft actueel geen richtlijnen rond de prevalentie bij zeldzame ziekten beschreven.

Op de website van de Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) werd een algemene richtlijn rond zeldzame ziekten (3) teruggevonden, waar een geschatte prevalentie voor Nederland werd beschreven.

Er werden rond het onderwerp prevalentie van zeldzame ziekten in België noch systematische reviews noch EBM artikels teruggevonden.

Wetenschappelijke artikels werden via NCBI en de zoekmachine Pubmed opgezocht met de MeSH (medical subject headings) termen “rare disease”, “primary health care” en “Belgium”. De filters *enkel full text, enkel Engelstalige of Nederlandstalige artikels* en *periode: laatste 5 jaar* gaf uiteindelijk 91 hits. Een tweede zoekactie met MeSH termen “rare disease”, “general practice” en “Belgium” met bovenstaande filters toegepast leverde 31 hits. Beide aantal hits werden gesorteerd volgens relevantie en op basis van titel of abstract werd de selectie gemaakt van relevante artikels voor dit onderzoek. Uiteindelijk werd slechts 1 artikel weerhouden (4), die een cross-sectionele Belgische studie gepubliceerd in 2018 betrof.

2.1.2 Resultaten

Er werd een studie in Belgische huisartsenpraktijken verricht om de prevalentie van zeldzame ziekten in ons land in kaart te brengen (4). Dit was een cross-sectionele studie uitgevoerd in 111 van de 129 huisartsenpeilpraktijken. Deze peilpraktijken staan in voor 1,4 % van de Belgische populatie doorheen alle provincies en zijn vergelijkbaar met andere huisartsenpraktijken. Dit Belgisch netwerk van huisartsenpeilpraktijken is goedgekeurd door het Ethisch Comité verbonden aan de Katholieke Universiteit van Leuven.

De prevalentie werd bepaald in de actieve patiëntenpopulatie van het jaar 2015. Een patiënt werd als actief beschouwd wanneer hij of zij minstens één contact had met de huisarts in het voorbije jaar.

De gegevens werden bekomen door middel van navraag bij de huisartsen in 2016 of er het jaar ervoor zeldzame aandoeningen voorkwamen, en zo ja een (al dan niet gemiddeld) aantal. De voorkeur werd gegeven aan deze methode gezien de International Classification of Primary Care (ICPC) codering, die de medische programma's voor elektronische patiëntendossiers (EPD) doorgaans hanteren, geen of onvoldoende bruikbare codes voorzien voor zeldzame ziekten. (5) Ook kan op deze wijze contextuele informatie worden geregistreerd, wat tot op heden niet praktisch is in de huidige EPD programma's.

Naast de (geschatte) prevalentie werd bijkomende informatie van maximum 3 recente patiëntencontacten per peilpraktijk bevraagd, aan de hand van een invulformulier. Er werd gevraagd naar diagnose, geslacht, leeftijd, aantal contacten met de huisarts in 2015, duur van de arts-patiëntrelatie vanaf het jaar van eerste contact, duur van de ziekte (of symptomen) in jaren vanaf het jaar van vermoeden van zeldzame ziekte, of de huisarts de eerste contactpersoon was na begin van de symptomen, of de diagnose bevestigd is en zo ja, in welk jaar. Ook werd bevraagd of het de huisarts was die de patiënt doorverwees naar de faciliteit waar diagnose werd gesteld, en bij negatief antwoord werden drie mogelijke redenen gegeven: ofwel was de diagnose reeds gekend bij het eerste contact met de huisarts, ofwel had de huisarts de patiënt naar een andere faciliteit doorverwezen, ofwel had een andere zorgverlener de doorverwijzing geïnitieerd. Tenslotte werd gepeild naar de kennis over de zeldzame ziekte en werd het nut van de zoekmotor van Orphanet beoordeeld aan de hand van een Likert schaal, gaande van 1 (zeer laag) tot 5 (zeer hoog).

De bekomen zeldzame ziekten werden door beide auteurs afzonderlijk gematched aan de toenmalig recentste versie van de Orphanet classificatie. Indien een ziekte een prevalentie van 1 op 2000 overschreed, werden de gegevens geëxcludeerd; dit gebeurde bij 9 patiënten. Nog eens drie patiënten die niet actief waren in 2015 werden geëxcludeerd.

De gemiddelde prevalentie van actieve patiënten met een zeldzame ziekte bekomen in deze studie was 0,12 %.

Andere resultaten die uit deze studie voortkwamen was een mediane leeftijd van 29 jaar bij eerste contact voor de zeldzame aandoening. Achttien komma acht procent van de patiënten was reeds patiënt in de praktijk sinds de geboorte. Bij 24,5 % was er geen diagnose in het eerste jaar waarin men een zeldzame ziekte vermoedde; bij deze groep bedroeg de mediaan van laattijdige diagnosestelling één jaar. Het gemiddeld aantal patiëntencontacten was significant hoger bij patiënten met zeldzame ziekten, vergeleken met de algemene populatie in het jaar 2015. Deze vergelijking werd gemaakt aan de hand van een publiekelijk beschikbare Permanente Steekproef (EPS) (6), waarin de gezondheidsuitgaven van 305 000 patiënten opgelijst worden, willekeurig geloot uit de patiëntenbestanden van alle ziekenfondsen.

De kennis van zeldzame ziekten in de peilpraktijken was gemiddeld (mediaan 3) op de Likert schaal.

Het nut van de Orphanet zoekmotor werd in net geen 15 % van de gevallen beoordeeld.

2.1.3 Discussie

De bekomen prevalentie van 0,12 % is een stuk lager dan algemeen geschatte prevalentie van 6 tot 8 % van de Europese populatie.

Deze studie is de eerste in België die de prevalentie van zeldzame aandoeningen onderzoekt in de huisartsenpraktijk. Het gebruik van een alternatieve methode om de prevalentie te bekomen – de zorgverlener bevragen in plaats van gegevens uit het EPD te gebruiken – was te wijten aan de ontbrekende ICPC codering voor zeldzame ziekten, zoals eerder aangehaald.

Een aantal zwakten van deze studie werden beschreven. Zo schreven de auteurs dat ze enkel van een deel van de patiënten de status van hun zeldzame ziekte hebben onderzocht, wat een bias kan betekenen voor het resultaat, namelijk patiënten met frequentere contacten. Ze hebben geen relatie gelegd met de type van zeldzame ziekte naar impact, ernst of levenskwaliteit toe. Er was geen vooropgesteld protocol naar inclusie of exclusie toe met betrekking tot benamingen van zeldzame ziekten. Er werden slechts 9 vals positieven geëxcludeerd, en er kunnen terecht positieven gemist zijn. Meerdere huisartsen merkten zelf ook op dat ze onzeker waren over het aantal patiënten; als reden gaven zij vaak de onmogelijkheid om deze informatie vlot in het EPD te kunnen opzoeken. De onderzoekers stelden voor dat een prospectieve studie gedurende 1 jaar een preciezere en mogelijks hogere prevalentie aan het licht kan brengen.

Vraagstelling 2: Wat is de aanpak van zeldzame ziekten op nationaal en internationaal niveau?

2.2.1 Methode

De watervalmethode werd toegepast voor het literatuuronderzoek, waarbij eerst naar nationale en internationale richtlijnen rond de aanpak van zeldzame ziekten in België werd gezocht via CDLH. Vervolgens werd gezocht naar systematische reviews en daarop volgend werden artikels uit EBM tijdschriften gezocht, beide via CDLH. Tenslotte werd gezocht naar wetenschappelijke artikels aan de hand van de zoekmachine Pubmed van de NCBI.

Domus Medica heeft actueel geen richtlijnen rond de prevalentie van zeldzame ziekten beschreven.

Op de website van de NHG werd een algemene richtlijn rond zeldzame ziekten (3) teruggevonden.

Er werden rond het onderwerp aanpak van zeldzame ziekten noch systematische reviews noch EBM artikels teruggevonden.

Wetenschappelijke artikels werden via NCBI en de zoekmachine Pubmed opgezocht met de MeSH termen “rare disease” en “primary health care”. De filters *enkel full text, enkel Engelstalige of Nederlandstalige artikels* en *periode: laatste 5 jaar* gaf uiteindelijk 1389 hits. Een tweede zoekactie met MeSH termen “rare diseases” en “general practice” met bovenstaande filters toegepast leverde 444 hits. Beide aantal hits werden gesorteerd volgens relevantie en op basis van titel of abstract werd de selectie gemaakt van relevante artikels voor dit onderzoek. Uiteindelijk werden 12 artikels weerhouden. Eén artikel werd toegevoegd uit de referenties van de weerhouden artikels.

Aanvullend werden een aantal relevante websites geraadpleegd en werd een symposium over zeldzame ziekten bijgewoond. De bekomen informatie werd geïntegreerd in het literatuuronderzoek.

2.2.2 Resultaten

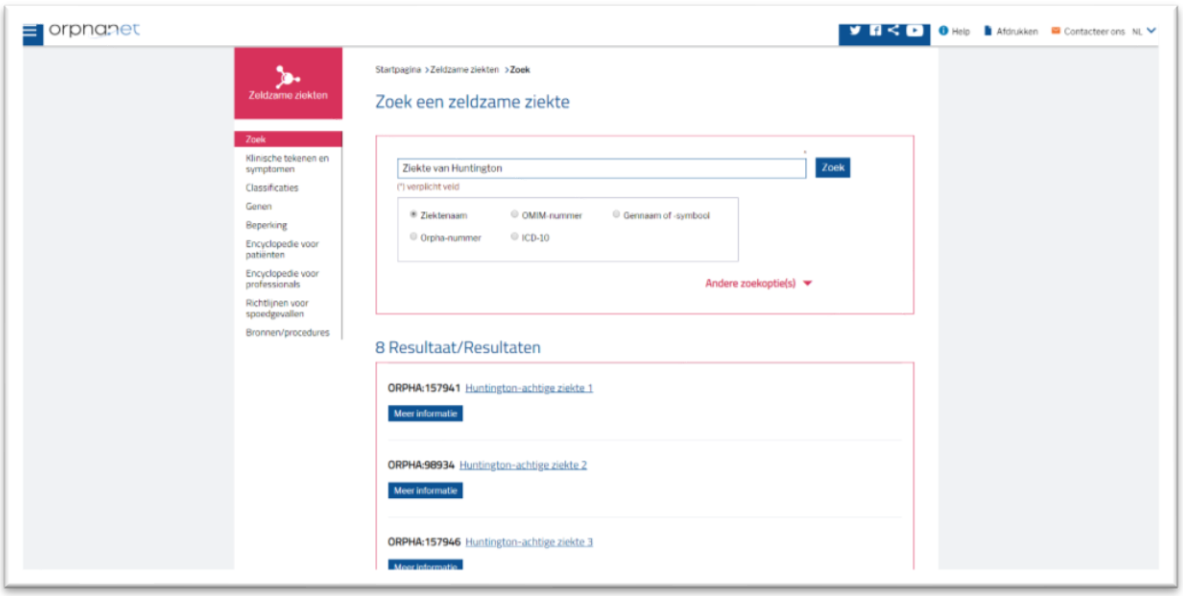
Realisaties in België

In 2009 lanceerde de Europese Commissie een oproep waarin lidstaten werden aangespoord om een nationaal plan voor zeldzame ziekten op te richten. België stelde tegen 2013 het Belgisch plan voor zeldzame ziekten op, met als doel een billijke en rechtvaardige toegang tot diagnosestelling en up-to-date gespecialiseerde multidisciplinaire zorg te verschaffen. Op deze manier wil men de levenskwaliteit van patiënten met zeldzame ziekten optimaliseren en daarnaast kennis, informatie en bewustwording omtrent zeldzame ziekten verhogen. Concreet bestaat dit plan uit 20 acties, verdeeld over 4 domeinen waarbij de patiënt telkens centraal staat: toegang tot diagnostiek en informatie voor de patiënt, optimalisatie van de zorg, kennismanagement/informatie en governance/duurzaamheid van het plan. Een totaalbudget van 15 miljoen euro werd voor dit plan uitgetrokken met een specifiek budget voor elk domein en elke actie. (7)

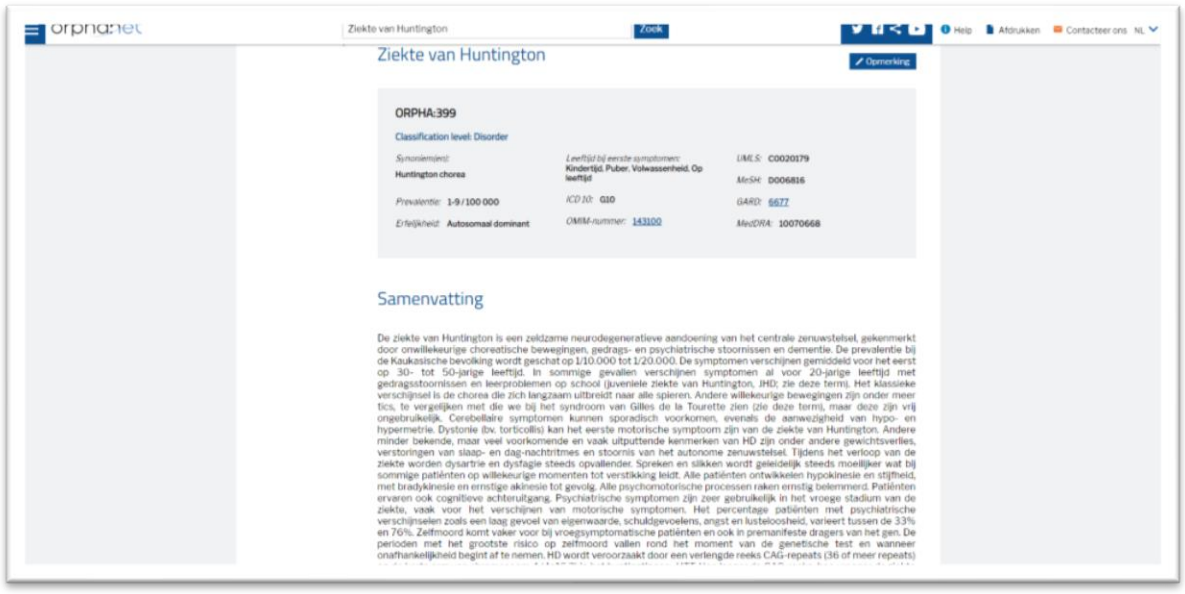
De Federale Overheidsdienst (FOD) Volksgezondheid engageert zich ook om op verschillende manieren deel te nemen aan het uitbouwen van de kennis en toegang tot gezondheidszorg voor patiënten met zeldzame ziekten, zoals het verder ontwikkelen van Orphanet. (7) Orphanet is een portaalsite voor zeldzame ziekten en weesgeneesmiddelen die langzaam maar zeker aan belangstelling wint. Oorspronkelijk werd deze site in 1997 opgericht in Frankrijk, maar sinds 2000 is het een Europees initiatief die subsidies ontvangt van de Europese Commissie. Op deze website wordt gepoogd om alle informatie omtrent zeldzame ziekten op een betekenisvolle, overzichtelijke manier te groeperen en te presenteren, zowel voor patiënten, geïnteresseerden als zorgprofessionals. Via een zoekmotor kan men opzoeken of een bepaalde aandoening binnen de classificatie van zeldzame ziekten valt en kan men aanvullende informatie terugvinden zoals een samenvatting van het ziekteverloop, de prevalentie (indien bekend), betrokken expertisecentra, patiëntenorganisaties, … Zowel de oplijsting zelf als de informatie per ziektebeeld worden regelmatig aan updates onderworpen. De recentste classificatie van zeldzame ziekten dateert van januari 2019. (1) (5) (8)



Afbeelding 1: screenshot van portaalsite van Orphanet (8)



Afbeelding 2: screenshot van zoekmotor van Orphanet (8), met als voorbeeld “ziekte van Huntington”



Afbeelding 3: screenshot van resultatenpagina van zoekmotor van Orphanet (8), met als voorbeeld “ziekte van Huntington”

Patiëntenorganisaties

RaDiOrg, de Belgische koepelvereniging voor patiënten die lijden aan een zeldzame ziekte, overkoepelt alle verschillende patiëntenverenigingen in ons land. Zij proberen individuele patiënten met een zeldzame ziekte in contact te brengen met een overeenkomstige patiëntenorganisatie, of met andere individuen die aan dezelfde aandoening lijden. Zij organiseren onder andere de Rare Disease Day die in 2019 doorging op 28 februari, met als belangrijkste doel de aandacht te vestigen op patiënten met een zeldzame ziekte. (9) (10)

De overkoepelende patiëntenorganisatie voor Europa, de Europese patiëntenverenigingen voor zeldzame ziekten (EURORDIS), vertegenwoordigt zo’n 30 miljoen Europese patiënten die lijden aan een zeldzame ziekte. (9) (11)

Realisaties in Europa

In Europa startte men in 2017 met de oprichting van Europese referentienetwerken (ERN) voor zeldzame aandoeningen. Er zijn 24 ERN’s opgericht waarbinnen alle zeldzame aandoeningen ingedeeld worden. Deze ERN’s zijn virtuele netwerken van medische experts over heel Europa. Zij werken nauw samen met EURORDIS. Alzo wordt de schaarse kennis, beschikbare middelen

en zorgverlening omtrent zeldzame aandoeningen zo optimaal mogelijk gebundeld om patiënten de beste medische én niet-medische zorg te kunnen bieden. (10) (12)

Vanaf 2018 kan een zorgprofessional de expertise van de ERN's inschakelen via nationale of internationale expertisecentra. Concreet zal de patiënt doorverwezen worden naar het dichtstbijzijnde expertisecentrum in eigen land en wordt indien nodig vanuit dit centrum de casus voorgelegd aan de overige experts binnen het ERN. Bij verwijzing wordt de patiënt toestemming gevraagd om deel te nemen aan het ERN. Er zijn drie mogelijke niveaus van deelname: behandeling en diagnostiek, het beschikbaar stellen van gegevens aan het ERN, en deelname aan klinisch onderzoek. (10) (12)

Centra voor ongediagnosticeerde zeldzame aandoeningen

Door de toenemende aandacht voor zeldzame ziekten worden in verschillende landen centra opgericht waar patiënten, die vermoedelijk lijden aan een zeldzame ziekte, maar nog geen diagnose kennen, terecht kunnen met hun verhaal. Bij voorkeur worden ze doorverwezen door hun huisarts of specialist met een begeleidende verwijsbrief. Het doel van deze centra is een bijdrage te leveren tot het bekomen van een diagnose. (13)

In het UZ Gent werd in 2015 het programma voor ongediagnosticeerde zeldzame aandoeningen (PrOZA) opgericht: een multidisciplinair team van experts onder leiding van prof. Dr. Bruce Poppe. De verwijzende arts kan een casus aanbieden, hetzij via het mailadres proza@uzgent.be, hetzij via de beveiligde eHealth mailbox. Men heeft beslist om enkel aanvragen afkomstig van een arts te aanvaarden vanwege enerzijds het objectievere opzicht en anderzijds het bekende niet-pluis gevoel. Eenmaal per maand worden casussen uitgebreid besproken binnen het PrOZA team. Bij vermoeden van een zeldzame ziekte wordt de patiënt uitgenodigd op consultatie, of zo nodig kort opgenomen om de nodige onderzoeken in één beweging te kunnen uitvoeren. Het team geeft feedback aan de aanvragende arts wat betreft diagnose van de (al dan niet) zeldzame ziekte, verdere onderzoeken, aangepaste zorgtrajecten en betrokken expertisecentra. (10)

Het UZ Antwerpen heeft een gelijkaardig meldingspunt waarbij een multidisciplinair team zich buigt over de aangeboden casussen. Zij proberen binnen de 6 weken de verwijzende arts te antwoorden, waarbij de patiënt dan vaak op consultatie wordt uitgenodigd. (14)

In UZ Leuven werkt men anders wat de ongediagnosticeerde zeldzame aandoeningen betreft. Doorverwijzingen van patiënten met orgaan-overschrijdende symptomen worden eerst

getrieerd via de algemene raadpleging. Wanneer nodig zullen patiënten verder verwezen worden naar gespecialiseerde teams of conventies. Zijn de symptomen van de patiënten echter orgaan-specifiek, dan wordt aangeraden om bij de betreffende orgaanspecialist op consultatie te gaan. (15)

Integratie in codesystemen voor gezondheidsinformatiesystemen

Zeldzame ziekten worden onvoldoende gerepresenteerd in onze huidige ziekteclassificatiesystemen. De 10de versie van de International Classification of Diseases (ICD10) kent aan slechts 355 van de meer dan 6000 zeldzame ziekten in de Orphanet classificatie een unieke code toe, en slechts 162 ervan kunnen in ICD10 codesystemen geïntegreerd worden. De WHO heeft daarom aanbevolen om deze classificatie te updaten naar ICD11 en daarin de classificatie van Orphanet te integreren om zo tot een betere registratie van zeldzame ziekten te komen. (5)

Sinds juni 2018 werd de ICD11 uitgebracht. De gevolgen van een betere classificatie zullen zich uiten in betere kennis over prevalentie, ziekteverloop, impact op gespecialiseerde gezondheidszorg en zorgbudgetten. Ook zal de werking van de ERN’s hierdoor verbeterd worden. (5)

2.2.3 Discussie

Zeldzame ziekten, die voorkomen bij minder dan 1 op 2000 personen, beslaan ongeveer 6 tot 8 % van de populatie in Europa en Australië. Deze cijfers zijn echter niet absoluut, ze zijn hoofdzakelijk verworven op basis van schattingen. Ook in België zijn amper studies gevoerd naar een prevalentie, mede door de moeilijkheid om gegevens te verzamelen. Een belangrijk hiaat is de onmogelijkheid om zeldzame ziekten te coderen aan de hand van het huidige ICD 10- en ICPC codesysteem. Er werd gevolg gegeven aan de aanbeveling van het WHO om zeldzame aandoeningen te integreren in de ICD 11. Eens dit geïmplementeerd wordt in medische softwareprogramma's voor EPD zullen gegevens over zeldzame ziekten vlotter worden verzameld.

Er werden zowel op nationaal als internationaal vlak investeringen gedaan om een beter beleid voor patiënten met een zeldzame ziekte te kunnen bekomen. De belangrijkste realisatie is de oprichting van de ERN's doorheen Europa, met centralisatie van de kennis en betere toegang tot gespecialiseerde gezondheidszorg voor patiënten die lijden aan zeldzame aandoeningen.

De bewustwording omtrent zeldzame aandoeningen groeit overduidelijk, zowel binnen de professionele sfeer als de populatie in het algemeen. Door de oprichting van verschillende overkoepelende patiëntenorganisaties kunnen lotgenoten met elkaar in contact gebracht worden, zowel in eigen land als over de hele wereld.

2.3 Vraagstelling 3: Wat is de rol van de huisarts voor patiënten met zeldzame ziekten?

2.3.1 Methode

De watervalmethode werd toegepast voor het literatuuronderzoek, waarbij eerst naar nationale en internationale richtlijnen rond het onderwerp zeldzame ziekten werd gezocht via CDLH. Vervolgens werd gezocht naar systematische reviews en daarop volgend werden artikels uit EBM tijdschriften gezocht, beide via CDLH. Tenslotte werd gezocht naar wetenschappelijke artikels aan de hand van de zoekmachine Pubmed van de NCBI.

Domus Medica heeft actueel geen richtlijnen rond het beleid bij zeldzame ziekten beschreven.

Op de website van NHG werd een algemene richtlijn rond zeldzame ziekten (3) teruggevonden. Via deze richtlijn wordt voor een heel aantal zeldzame ziekten huisartsenbrochures beschikbaar gesteld die opgesteld werden na een samenwerking tussen specialisten en patiëntenorganisaties, met als doel deze brochures met gepaste informatie rond behandeling en begeleiding van de desbetreffende aandoening via de huisarts aan de patiënt te bezorgen.

Er werden rond het onderwerp zeldzame ziekten noch systematische reviews noch EBM artikels teruggevonden.

Wetenschappelijke artikels werden via NCBI en de zoekmachine Pubmed opgezocht met de MeSH termen “rare diseases” en “primary health care”. De filters *enkel full text, enkel Engelstalige of Nederlandstalige artikels* en *periode: laatste 5 jaar* gaf uiteindelijk 1389 hits. Een tweede zoekactie met MeSH termen “rare diseases” en “general practice” met bovenstaande filters toegepast leverde 444 hits. Beide aantal hits werden gesorteerd volgens relevantie en op basis van titel of abstract werd de selectie gemaakt van relevante artikels voor dit onderzoek. Uiteindelijk werden 12 artikels weerhouden. Bijkomend werd 1 artikel toegevoegd uit de referenties van de weerhouden artikels.

Aanvullend werden een aantal relevante websites geraadpleegd en werd een symposium over zeldzame ziekten bijgewoond. De bekomen informatie werd geïntegreerd in het literatuuronderzoek.

2.3.2 Resultaten

De geraadpleegde bronnen betroffen studies, editorials en focusartikels uit Australië, het Verenigd Koninkrijk (VK), de Verenigde Staten (VS) en Brazilië. De auteurs van twee studies – (1) en (2) – zijn actief betrokken in nationale initiatieven voor zeldzame ziekten in het desbetreffende land. Een studie die peilde naar de moeilijkheden bij patiënten met zeldzame ziekten (16) deed dit bij zowel patiënten, hun omgeving als zorgprofessionals.

Diagnosestelling

Zeldzame ziekten zijn per definitie moeilijk om te diagnosticeren en vaak ontbreekt een gepaste behandeling of duidelijk omschreven richtlijn. Het is onrealistisch om te verwachten dat de huisarts in staat is om deze wijde range aan ziekten steeds te herkennen, maar er kan wel een vermoeden ontstaan bij het opvolgen van een patiënt. De evolutie van het klachtenpatroon, de kennis van persoonlijke- en omgevingsfactoren en het opvolgen van verschillende leden van eenzelfde familie zijn elementen die de huisarts in een unieke positie plaatsen om een dergelijke diagnose op termijn toch te kunnen vermoeden. (1) (2) (17) (18)

Gepaste doorverwijzing bij vermoeden van een zeldzame ziekte is op diagnostisch vlak de belangrijkste taak van de huisarts. Bij vele aandoeningen is het klachtenpatroon vaag en veralgemeend, waardoor patiënten over een lange tijdspanne meerdere specialisten én specialismen moeten consulteren vooraleer zij tot een diagnose komen. Sommige patiënten bekomen zelfs nooit een duidelijke diagnose. Wanneer een specialist ook niet tot een diagnose komt, wordt vaak beroep gedaan op de expertisecentra. (2) (19) Soms is het echter mogelijk of wenselijk om rechtstreeks naar de derde lijn te verwijzen bij vermoeden of diagnose van een bepaalde aandoening. In dat geval kan men gebruik maken van de publiekelijk beschikbare en up-to-date zoekmotor van de website Orphanet (1) (8) (18). Op deze portaalsite kan men voor een bepaalde aandoening terugvinden waar er zich expertisecentra bevinden, zowel in eigen land als daarbuiten.

Het belang van een duidelijke diagnose mag niet onderschat worden, het brengt immers perspectief voor de patiënt: een verklaring voor de symptomatologie, informatie naar prognose en opvolging en voor ouders met een kinderwens of een kind met een zeldzame ziekte ook een inschatting van het risico voor een volgend kind. Dankzij de technische vooruitgang, voornamelijk op vlak van klinische genetica, kunnen een heel aantal zeldzame ziekten

gediagnosticeerd worden, en dit steeds vroeger in het verloop van een aandoening: bij geboorte tot zelfs in het prenatale stadium. (1) (2) (16) (17) (18) (19)

Zorgcontinuïteit en opvolging

Na diagnose bestaat de rol van de huisarts voornamelijk in de continuïteit van de zorg: toegang tot gespecialiseerde gezondheidszorg, management van de soms complexe zorgverlening en psychologische bijstand van de patiënt doorheen het hele proces. Door de uitgebreide kennis van de context van de patiënt is de huisarts uitermate geschikt om deze rol op zich te nemen. (1) (2) (18) Tijdens de opvolging van een patiënt met een zeldzame ziekte is het als huisarts belangrijk om alle aspecten van het welzijn van de patiënt te bewaken. Vooral preventie, coördinatie van de zorg en het optimaliseren van de levenskwaliteit zijn domeinen die de huisarts voor zijn rekening kan nemen. (18)

Lijden aan een zeldzame aandoening heeft een significante impact op een patiënt en zijn omgeving, zowel psychologisch, emotioneel als financieel. Niet zelden ontstaat er tussen de patiënten en hun behandelende arts(en) een conflictueuze situatie omtrent de diagnose en prognose van hun ziekte. (11) Als huisarts kan men geen oplossing of antwoord bieden aan alle problemen, maar met een ondersteunende, vertrouwende band die een lange termijn aanhoudt kan men de lijdensweg van de patiënt al een heel stuk verlichten. (1) (2) (16) (18)

In onze huidige maatschappij, waar men veel medische informatie op het web kan vinden en online groeperingen van patiënten met zeldzame ziekten als paddenstoelen uit de grond schieten, staat self-empowerment van de patiënt centraal. De patiënt verlangt daardoor een eerder samenwerkende relatie met zijn of haar huisarts: een horizontale verstandhouding eerder dan een verticale. Als huisarts is het dan ook raadzaam om deze empowerment te ondersteunen waar mogelijk. (1) (2) (17) (18)

Patiënten met een zeldzame ziekte staan vaak open voor deelname aan klinische studies. Zij zien er zelf een grote meerwaarde in om actiever betrokken te worden in verschillende aspecten van klinische studies, zoals de studieopzet en de praktische uitvoering. Ook bij implementatie van nieuwe medicatie of gezondheidssystemen die betrekking hebben op hun ziekte en henzelf als patiënt, zouden zij vaak graag inspraak krijgen. (11)

Extra ondersteuning

Toch zijn er nog een heel aantal patiënten die op diagnostisch vlak op hun honger blijven zitten. Het is deze groep die het grootste risico loopt om geloof en vertrouwen in hun artsen en de medische wereld te verliezen en daardoor contact met hun huisarts te verbreken. Als arts voelt men vaak dat men tekort schiet om de noden van de patiënt te kunnen beantwoorden. Net deze groep van patiënten heeft echter extra ondersteuning nodig en kan hierbij de ondersteuning van de huisarts zeker gebruiken. (1) (2) (18)

Vaak hebben patiënten daarnaast ook de nood om in contact te komen met lotgenoten, om zo een gevoel van samenhorigheid en begrip te ervaren dat ze soms missen in een arts-patiëntrelatie. Het is daarom zeker aangewezen om patiënten in contact te brengen met patiëntenorganisaties, zodat zij door lotgenoten kunnen ondersteund worden. In vele landen zijn er overkoepelende organisaties voor zeldzame ziekten, zoals RadiOrg in ons land, om op die wijze patiënten met eenzelfde zeldzame aandoening met elkaar in contact te kunnen brengen, indien zij dat wensen. (10)

2.3.3 Discussie

Er is slechts een beperkt aantal recente studies voorhanden over zeldzame ziekten in de eerste lijn. Voornamelijk in landen als Australië, de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk werd onderzoek verricht naar de rol van de huisarts in het ziekteproces van deze patiënten. Eén van de bronnen, een studie in Brazilië, bevroeg niet enkel de zorgprofessional, maar daarnaast ook de patiënten en hun omgeving naar de rol die zij van hun huisarts verwachten. Er is echter nog veel ruimte voor verder onderzoek op dit gebied.

Diagnosestelling blijft voor zeldzame ziekten moeilijk – ondanks de technologische vooruitgang – waardoor de rol van de huisarts vooral 'the bigger picture' bekijken is: de patiënt en zijn omgeving in het geheel, eerder dan enkel het klachtenpatroon, kunnen leiden tot een vermoeden van een zeldzame aandoening. Een gepaste doorverwijzing is van belang; naar een specialist of meteen naar een expertisecentrum. In dit laatste geval is het als huisarts van belang om notie te hebben van het bestaan van de website Orphanet om het desbetreffende centrum te kunnen opzoeken en contacteren.

De belangrijkste rol van de huisarts is echter de continuïteit van de zorg voorzien voor een patiënt met een zeldzame ziekte, met aandacht voor verschillende aspecten zoals preventie, coördinatie van de zorg, levenskwaliteit, psychische- en emotionele componenten en financiële beslommeringen. Een vertrouwensband opbouwen is hierbij essentieel. Daarnaast is het van belang om de self-empowerment van de patiënt te ondersteunen en de patiënt te begeleiden in de beslissing om al dan niet deel te nemen aan klinische studies.

Voor patiënten die worstelen met hun diagnose, of gebrek aan diagnose, kan het zeer zinvol zijn om hen extra te begeleiden en ondersteunen. Ze, indien gewenst, in contact brengen met patiëntenorganisaties zoals de overkoepelende vereniging RadiOrg in ons land, kan ervoor zorgen dat zij daarnaast ook gesteund kunnen worden door lotgenoten.

3. DEEL 2: Praktijkonderzoek – prevalentie van zeldzame ziekten: studie in praktijk Kleine Dam

3.1 Methode

3.1.1 Doelstelling

Het doel van deze studie is de prevalentie van zeldzame ziekten in een huisartsenpraktijk in Vlaanderen na te gaan. Daarnaast wordt het traject beschreven dat patiënten met een zeldzame ziekte doorlopen hebben. Er wordt ook bij een aantal patiënten afgetoetst welke rol de huisarts vervuld heeft in het ziekteverloop en of er verbeterpunten voor het beleid in de praktijk geïdentificeerd kunnen worden.

3.1.2 Karakteristieken praktijk

Praktijk Kleine Dam, gevestigd te Kleine Dam 33, is een duopraktijk met verdere uitbreidingsplannen in het centrum van de stad Lokeren. De praktijk werd opgericht in september 2016 door een 50-jarige mannelijke arts die tot dan solo-arts was en een 30-jarige vrouwelijke arts die toen haar carrière startte. De mannelijke arts is PO (praktijkopleider) en staat sinds september 2016 in voor de opleiding van HAIO's (huisartsen in opleiding).

In de praktijk wordt gebruik gemaakt van het medisch softwareprogramma CareConnect om de EPD's te beheren. De codering van medische informatie in de praktijk bevindt zich in de introductiefase, waarbij nieuwe informatie reeds zoveel mogelijk gecodeerd wordt ingegeven, maar reeds bestaande informatie (nog) niet gecodeerd is.

De patiëntenpopulatie is gevarieerd op vlak van leeftijd, etniciteit, sociaal-economische klasse, enzovoort. De stad Lokeren kent zowel een eerder stedelijke populatie in het centrum, als een landelijke populatie in de kleine deelgemeenten errond. De praktijk telde in het jaar 2018 in totaal 2287 GMD's (globaal medische dossiers). Het jaar ervoor waren er 2036 GMD's.

3.1.3 Methode

Voor de methode van deze studie werd rekening gehouden met de adviezen van de eerder uitgevoerde studie in de huisartsenpeilpraktijken (4). Er werd gekozen voor een prospectief onderzoek, waarbij de studieperiode verliep van 1 augustus 2018 tot 1 augustus 2019.

Voorafgaand aan deze periode stelden de huisartsen reeds een lijst op van patiënten met een zeldzame aandoening die zij opvolgden. De lijst werd op prospectieve wijze aangevuld met patiënten met een zeldzame ziekte die een contact hadden gedurende het studiejaar – hetzij een consultatie, hetzij een huisbezoek. Na het contactmoment werden een aantal demografische gegevens opgelijst, alsook aanvullende informatie met betrekking tot het traject dat deze patiënten doorliepen.

Als referentie om na te gaan welke ziekten tot zeldzame ziekten behoren werd gebruik gemaakt van de meest recente lijst van zeldzame ziekten opgesteld door Orphanet, die dateert van januari 2019 (8). Wanneer een ziekte niet werd teruggevonden in deze lijst, werd verder opzoekwerk verricht naar de prevalentie ervan en werd de ziekte toch geïncludeerd wanneer dit minder dan 1 op 2000 bleek, of wanneer er onvoldoende informatie in de literatuur gekend was om tot een prevalentie te komen. Dit was het geval voor 2 patiënten. Drie patiënten, met een ziekte die frequenter dan 1 op 2000 personen voorkomt, werden geëxcludeerd. Patiënten waarbij diagnostiek nog lopende was en nog geen (voorlopige) diagnose bekend was, werden niet geëxcludeerd aangezien dit net een belangrijk aspect is bij patiënten met een zeldzame ziekte. Zo was er 1 patiënte nog zonder diagnose in de studieperiode.

Een patiënt werd door het medisch programma in een gegeven jaar als actief beschouwd wanneer er een actief GMD geregistreerd werd. Voor het onderzoeksjaar waren dit 2287 patiënten.

Voor 5 geselecteerde patiënten werd door de behandelende arts een patiëntenfiche ingevuld waarin werd afgetoetst welke rol de huisarts op zich genomen had in de verschillende fasen van het ziekteverloop. Deze fiche was gebaseerd op een toetslijst, opgesteld met de resultaten uit de literatuurstudie als basis. Er werden van de beide artsen patiënten geselecteerd en er werd gelet op diversiteit op vlak van leeftijd en geslacht. De criteria voor selectie waren een relevante duur van de arts-patiëntrelatie en voldoende informatie in het dossier over het ziekteverloop van de patiënt. De patiëntenfiches werden ingevuld en besproken in overleg met de behandelende huisarts. Zie bijlage 3 voor de toetslijst en bijlage 4 voor de patiëntenfiches.

3.1.4 Dataverwerking

Voor de gegevensverwerking werd gebruik gemaakt van het programma SPSS Statistics 26, beschikbaar gesteld door de Universiteit Gent aan haar studenten. De dataset werd gecontroleerd op ontbrekende gegevens. Zie bijlage 2 voor de dataset van geïncludeerde patiënten.

3.1.5 Ethisch Comité

Op 27 juli 2018 werd deze studie goedgekeurd door het Ethisch Comité verbonden aan het UZ Gent en kreeg het Belgisch registratienummer B670201836765 toegewezen. Zie bijlage 5 voor het betreffende document.

3.2 Resultaten

3.2.1 Vraagstelling 1: Prevalentie van zeldzame ziekten in de praktijk

Prevalentie

De huisartsen registreerden gedurende de studieperiode gegevens van 61 patiënten.

Bij matching van de diagnoses met de Orphanet classificatie bleken drie patiënten aan een niet-zeldzame ziekte te lijden en werden zij bijgevolg geëxcludeerd. Voor drie andere patiënten werd eveneens geen overeenstemmende Orphanet code teruggevonden. Hiervan was 1 patiënt nog in afwachting van een diagnose, ruim 18 jaar na de eerste symptomen, maar er werd door de behandelend arts en geconsulteerde specialisten wel een zeldzame aandoening vermoed. Om deze reden werd deze patiënt niet geëxcludeerd. De 2 andere patiënten kenden wel een diagnose waarvan verder wetenschappelijk opzoekwerk leerde dat er geen exacte prevalentie gekend was. Er waren slechts een beperkt aantal cases gekend in verschillende studies dus men veronderstelde wel dat het om zeldzame aandoeningen ging. Om deze reden werden ook deze twee patiënten niet geëxcludeerd.

Het aantal patiënten met een zeldzame ziekte gedurende de studieperiode bedroeg 58 van een actieve populatie van 2287 patiënten. Zo bekomt men een prevalentie van 2,54 % van patiënten bekend met een zeldzame ziekte in deze praktijk.

Karakteristieken

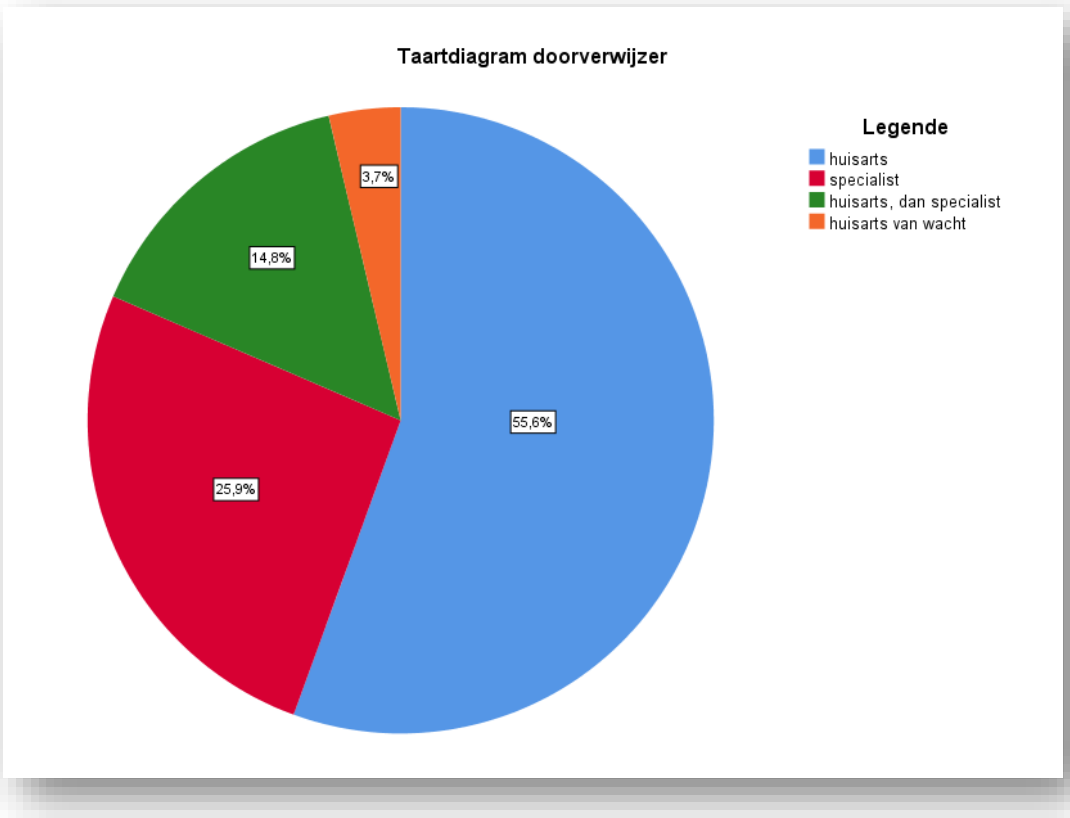
De gemiddelde leeftijd van de 58 geïncludeerde patiënten bedroeg 43,0 jaar en de man/vrouw verdeling was 48,3/51,7. Binnen elk geslacht was de mediane leeftijd 45 jaar.

Bij drie patiënten was de leeftijd bij diagnose niet bekend: bij één vrouwelijke patiënt omdat de diagnose nog niet bekend was, bij twee mannelijke patiënten werd de diagnose vermoedelijk vroeg in hun leven gesteld, maar had de arts geen kennis van de exacte leeftijd. Van de overige 55 patiënten bedroeg de gemiddelde leeftijd bij diagnose 32,9 jaar. Hiervan was de mediaan 31 jaar bij de mannen en 37 jaar bij de vrouwen.

Traject

Bij 27 van de 58 patiënten, 13 mannen en 14 vrouwen, werden gegevens teruggevonden over de duur tot diagnosestelling. De gemiddelde leeftijd bij melding van eerste symptomen was 36,7 jaar; de mediane leeftijd bij melding van eerste symptomen bedroeg voor mannen en vrouwen resp. 39 en 36 jaar. De duur tot diagnose was gemiddeld 1,2 jaar – met 1 uitschieter van 18 jaar bij de patiënte met vermoeden van een zeldzame ziekte.

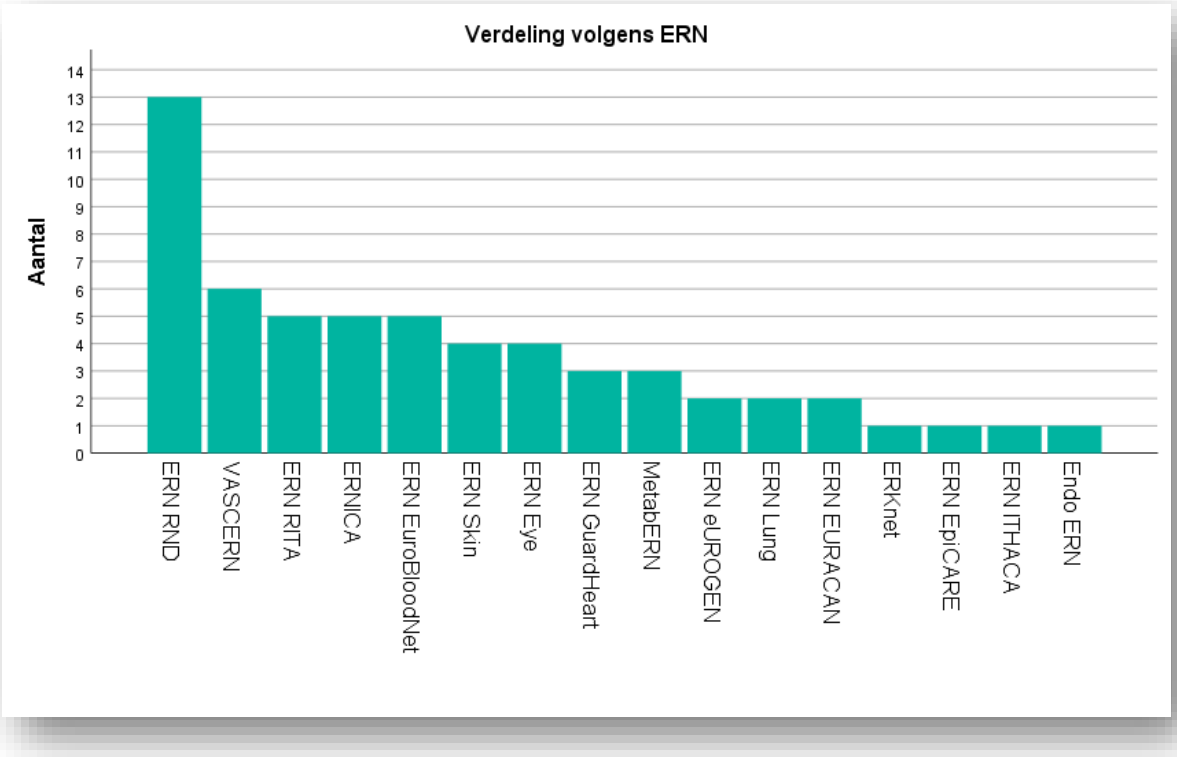
De doorverwijzer naar de arts die de diagnose stelde was voor 15 van de 27 patiënten (55,6 %) de huisarts, voor 7 patiënten (25,9 %) was dit rechtstreeks door de specialist. Bij deze patiënten was er een perinatale diagnose of een consultatie bij de specialist op eigen initiatief. Nog eens 4 patiënten (14,8 %) werden eerst door de huisarts en vervolgens door de geconsulteerde specialist doorverwezen naar de derde lijn. Eén patiënt (3,7 %) werd door de huisarts van wacht doorverwezen. In totaliteit had de huisarts een rol in de doorverwijzing voor 74,1 % van de patiënten. (zie afbeelding 4)



Afbeelding 4: taartdiagram verdeling doorverwijzers

Zeldzame ziekten volgens ERN

Voor alle 58 patiënten werd hun zeldzame aandoening gecatalogeerd onder de desbetreffende ERN. Hiervoor werd de zoekmachine van Orphanet als referentie gebruikt. Elke zeldzame aandoening wordt daar volgens stelsel en bijgevolg ruwweg volgens ERN gecatalogeerd. Voor een aantal diagnoses waren meerdere ERN's mogelijk: hier werd de ERN geselecteerd die het meest van toepassing is. Er werden in totaal 16 verschillende ERN's vertegenwoordigd in de patiëntengroep. De twee meest voorkomende ERN's waren ERN RND (European Reference Network on neurological diseases) met 22,4 % en VASCERN (European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases) met 10,3 %. Voor een volledig overzicht, zie afbeelding 5. Voor een overzicht van de in de praktijk gevonden zeldzame aandoeningen en de overeenkomstige ERN, zie tabel 1.



Afbeelding 5: staafdiagram van verschillende vertegenwoordigde ERN's

Diagnose/ZZ	**ERN**
Stargardt maculaire dystrofie	ERN Eye
SUSAC syndroom	ERN RND
idiopatische granulomateuze mastitis	ERN eUROGEN
retinoblastoom	ERN EYE
DORV met TGV	ERN Guard-Heart
ziekte van Hirschsprung	ERNICA
KIF5A genmutatie	ERN RND
KIF5A genmutatie	ERN RND
sensibele demyeliniserende neuropathie - nog geen definitieve diagnose	ERN RND
early onset Parkinson	ERN RND
IL2R genmutatie (immunologisch deficit: SCID)	ERN RITA
situs inversus	ERNICA
Bartter syndroom	ERKnet
hypertrofische cardiomyopathie	ERN Guard-Heart
sphenoid meningeoom	ERN RND
May Thurner syndroom	VASCERN
toxische epidermale necrolyse (Lyell/Stevens Johnson)	ERN Skin
sinonasaal ongedifferentieerd carcinoom (SNUC)	ERN EURACAN
sex reversal syndroom (46 XY genotype)	ERNICA
familiale hypocalciurie hypercalciëmie	MetabERN
diffuus grootcellig B-cel non Hodgkin lymfoom	ERN EuroBloodNet
Turner syndroom	ERNICA
B-CLL met complex karyotype en 17 p deletie (infauste prognose)	ERN EuroBloodNet
toxische epidermale necrolyse (Lyell/Stevens Johnson)	ERN Skin
amiodarone long (interstitieel longlijden)	ERN Lung
vestibulair schwannoom	ERN RND
spina bifida	ERN RND
neuro-endocriene tumor dunne darm	Endo ERN
Hodgkin lymfoom	ERN EuroBloodNet
pulmonale aspergillose	ERN Lung
centrale retinale veneuze occlusie	ERN Eye
meningeoom olfactorius	ERN RND
ziekte van Behcet	VASCERN
ziekte van Behcet	VASCERN
amyloïdose	ERN RITA
ziekte Buerger	VASCERN
Thalassemia minor	ERN EuroBloodNet
FSHD (facio scapulo humerale dystrofie)	ERN ITHACA
syndroom van Dravet	ERN EpiCARE
DORV met TGV	ERN Guard-Heart
alfa 1 antitrypsine deficiëntie	MetabERN
ziekte van Huntington	ERN RND

Diagnose/ZZ	**ERN**
posterieure urethrale kleppen	ERN eUROGEN
sarcoïdose	ERN RITA
Kallman syndroom	ERNICA
erytroderma icthiosiformis congenita	ERN Skin
juveniele dermatomyositis	ERN Skin
sarcoïdose	ERN RITA
intraduraal ependymoma	ERN EURACAN
ALS	ERN RND
cerebrale veneuze sinustrombose	ERN RND
cerebrale veneuze sinustrombose	ERN RND
multipele neonatale hemangiomatosis	VASCERN
familiale hypercholesterolemie	MetabERN
B-CLL	ERN EuroBloodNet
oculair albinisme	ERN Eye
Henoch Schönlein purpura / IgA vasculitis	VASCERN
primair Sjögren syndroom	ERN RITA

Tabel 1: overzicht zeldzame aandoeningen met overeenkomstige ERN

3.2.2 Vraagstelling 2: Aftoetsing rol van de huisarts in de praktijk

Karakteristieken

Bij 5 patiënten werd de rol die de huisarts op zich nam in deze praktijk afgetoetst tegenover de bevindingen uit het literatuuronderzoek. De geselecteerde patiënten zijn 3 vrouwen en 2 mannen, met leeftijden tussen de 28 en 81 jaar. De doorverwijzer was in 2 gevallen de huisarts en in nog 2 gevallen de specialist; bij de 5de patiënt is er tot op heden geen diagnose.

Rol huisarts in diagnosestelling

De huisarts speelde een rol in het traject van diagnosestelling in 4 van de 5 casussen, waar de patiënt melding maakte van symptomen tijdens een contactmoment. Twee patiënten consulteerden vervolgens de tweede lijn – één patiënt deed dit op eigen initiatief. Hiervan werd 1 patiënt vervolgens doorverwezen naar de derde lijn. De twee andere patiënten consulteerden rechtstreeks de derde lijn. Bij de overige casus werd de diagnose vermoedelijk perinataal gesteld na doorverwijzing door de specialist.

Rol huisarts in opvolging

De opvolging door de huisarts werd beschreven bij 4 van de 5 patiënten. Deze opvolging omvatte de continuïteit van de zorg aan de hand van frequente contactmomenten. Bij één patiënt was dit een vast wekelijks contact, voor de overige 3 was dit volgens noodzaak met het afgelopen jaar 5 tot 12 contactmomenten. Er was bij alle 4 patiënten aandacht voor de verschillende aspecten van opvolging: fysisch, psychisch, emotioneel, administratief, financieel, … De overige patiënt vergde geen specifieke opvolging door de huisarts voor zijn zeldzame aandoening aangezien hij in remissie is. In de periode van behandeling werden geen contactmomenten met de huisarts geregistreerd.

Er werd bij geen van de patiënten deelname aan klinische studies besproken.

Samenwerking met tweede of derde lijn

Alle 5 patiënten werden ten minste jaarlijks opgevolgd door de specialisten van tweede of derde lijn. De focus van de specialisten lag voornamelijk op de opvolging van progressie en zo nodig aanpassen van het medicamenteuze beleid. Bij elk opvolgcontact werd een gedetailleerd verslag overgemaakt aan de huisarts.

Patiëntenorganisaties

Slechts 1 patiënt had contact met een patiëntenorganisatie en dit gebeurde op eigen initiatief. Voor 2 van de overige 4 patiënten bestaat er tot op heden geen patiëntenorganisatie. Eén van de andere 2 patiënten zou in het buitenland beroep moeten doen op een patiëntenorganisatie, daar er in eigen land nog geen vereniging bestaat. Bij geen enkele patiënt werd de organisatie RaDiOrg voorgesteld.

Informatiebronnen zeldzame aandoening

Bij alle patiënten werd de informatie die door de specialist in zijn of haar briefwisseling aangereikt werd gebruikt als leidraad voor de opvolging. Er werd geen gebruik gemaakt van de website Orphanet, noch voor de diagnose, noch voor de opvolging. Andere wetenschappelijke bronnen werden evenmin geconsulteerd.

3.3 Discussie

Het doel van deze studie is de prevalentie van zeldzame ziekten in een huisartsenpraktijk in Vlaanderen na te gaan. Daarnaast wordt het traject beschreven dat patiënten met een zeldzame ziekte doorlopen hebben. Er wordt ook bij een aantal patiënten afgetoetst welke rol de huisarts vervuld heeft in het ziekteverloop en of er verbeterpunten voor het beleid in de praktijk geïdentificeerd kunnen worden.

Prevalentie in de praktijk

De prevalentie van zeldzame ziekten in deze studie is met 2,54 % ruim hoger dan de prevalentie bekomen in de eerdere Belgische studie (4). De verklaring hiervoor is onder andere te vinden in de studieopzet: deze studie werd prospectief uitgevoerd, in tegenstelling tot de eerdere studie. Deze keuze werd gemaakt omdat verwacht werd dat een datacollectie op prospectieve wijze minder fouten zou bevatten dan een retrospectieve studie, waarbij de artsen achteraf werden bevraagd hoeveel patiënten met een zeldzame ziekte zij schatten te hebben gezien (recall bias). Vermoedelijk is het resultaat van deze studie nog steeds een onderschatting van het reële percentage patiënten met een zeldzame ziekte omdat er in de praktijk patiënten zullen zijn die nog geen diagnose of zelfs nog geen symptomen hebben, evenals patiënten die minder dan jaarlijks een contactmoment hebben met hun huisarts en daardoor niet meegeteld werden in deze studie. Een prospectieve studie met een studieperiode langer dan één jaar zou een correcter beeld geven van de prevalentie.

Registratie data

Net als in de eerdere studie (4) werd gekozen om de datacollectie manueel uit te voeren, omdat er tot op heden, zoals eerder aangehaald, geen duidelijke ICPC-codering bestaat voor zeldzame ziekten en het bijgevolg niet mogelijk is om de prevalentie te bekomen uit statistische gegevens van het medische softwareprogramma. De manuele datacollectie is erg arbeidsintensief waardoor een langere studieperiode dan 1 jaar als te belastend zou kunnen ervaren worden. Ook is er meer kans op het maken van fouten en is dit proces minder reproduceerbaar dan een digitale datacollectie rechtstreeks uit het medische programma.

De hoop is dat, eens de ICD11 geïmplementeerd wordt in de medische programma's, er een nog objectiever beeld kan gevormd worden van de prevalentie van zeldzame aandoeningen in de eerste lijn. Tot op heden zijn heel wat prevalenties van zeldzame aandoeningen namelijk gebaseerd op schattingen.

Rol van de huisarts in de praktijk

Uit de resultaten van de studie blijkt dat er inderdaad een belangrijke rol voor de huisarts weggelegd is, zowel in het diagnostisch proces als in de verdere opvolging en continuïteit van de zorg voor patiënten met een zeldzame ziekte.

De huisarts speelde een rol in het diagnostisch traject bij 74,1 % van de patiënten wiens traject gedocumenteerd werd in het medisch dossier. Vier van de vijf in detail besproken patiënten consulteerden eerst de huisarts met hun klachtenpatroon, waarna de huisarts bij 3 patiënten verder verwees naar tweede of derde lijn. De diagnosestelling bij casus 2 (zie patiëntenfiche 2 in bijlage 4) stagneert, waardoor een second opinion in tweede of derde lijn, en bijgevolg een frisse kijk op de casus, een interessante piste zou zijn.

Voor de verdere opvolging en continuïteit van de zorg is een nauwe samenwerking met de tweede en derde lijn van cruciaal belang. Dit wordt geïllustreerd in de 5 besproken casussen, waar telkens een duidelijke communicatie gedocumenteerd werd.

De huisarts is in de meest geschikte positie om de patiënt op alle mogelijke vlakken te begeleiden, gaande van fysische en psychische klachten doorheen het ziekteproces naar administratieve of financiële zaken en extra ondersteuning via patiëntenorganisaties. De opvolging op regelmatige basis met aandacht voor specifieke ziektegerelateerde problemen wordt in de 5 uitgewerkte casussen weergegeven. Bij casus 5 (zie patiëntenfiche 5 in bijlage 4) is in kader van de toenemende ziekteprogressie een wekelijkse opvolging voorzien, met een vlotte terugkoppeling naar de derde lijn. Uit de resultaten van de besproken casussen kan men besluiten dat Orphanet en RaDiOrg niet bekend zijn bij de huisartsen van de praktijk. Dit doet vermoeden dat deze organisaties nog aan bekendheid moeten winnen in de eerste lijn.

Werkpunten voor de praktijkvoering

Na een uitvoerige bespreking met de huisartsen werden een aantal werkpunten geformuleerd met betrekking tot de zorg voor patiënten met een zeldzame ziekte in deze praktijk.

Vroegtijdige doorverwijzing bij symptomen zonder duidelijke etiologie, alsook een second opinion vragen bij onbevredigende resultaten of bij blijvende diagnostische onzekerheid na doorverwijzing, zijn werkpunten die naar voren komen bij de bespreking; getuige casus 2 met een diagnostische delay van meer dan 18 jaar.

De opvolging van patiënten met een zeldzame ziekte verloopt bevredigend, maar voor het vergaren van medische informatie over een bepaalde aandoening wordt vrijwel uitsluitend gebruik gemaakt van de communicatie met de tweede en derde lijn. De huisarts kan daarnaast zelf op zoek gaan naar informatie om de patiënt en zijn ziekteproces beter te kunnen ondersteunen. Bij de bespreking bleek dat de huisartsen moeite hadden met betrouwbare wetenschappelijke informatie over zeldzame ziekten terug te vinden, die op een bondige en overzichtelijke wijze gepresenteerd wordt.

De website Orphanet is voor de praktijk een nieuwe aanwinst om de doorverwijzing naar een juist expertisecentrum vlot te initiëren. Ook op vlak van wetenschappelijke informatie over een bepaalde zeldzame ziekte is deze website een verrijking met de bondige samenvattingen die reeds voor vele zeldzame ziekten werden opgesteld.

Patiënten in contact brengen met patiëntenorganisaties wordt nog onvoldoende toegepast in de praktijk. De website van de koepelorganisatie RaDiOrg met een handige zoekmachine voor bestaande patiëntenorganisaties is een nieuw gegeven voor de artsen van de praktijk. In de toekomst zal zeker gebruik worden gemaakt van deze website om patiënten extra te laten ondersteunen.

4. Besluit

Met een geschatte prevalentie van 6 tot 8 % in Europa maken patiënten met een zeldzame ziekte een klein maar belangrijk deel uit van de patiëntenpopulatie in de eerste lijn. Het is een zeer heterogene groep die niet zelden een moeizaam traject doorloopt van eerste symptomen tot uiteindelijke diagnose en tevens een specifieke opvolging vereist.

In deze studie werd getracht, aan de hand van literatuuronderzoek, om de rol die de huisarts dient op te nemen bij het opvolgen van patiënten met een zeldzame ziekte te beschrijven. Weten waar men als huisarts bij diagnose of vermoeden van een zeldzame ziekte verdere informatie kan terugvinden is fundamenteel om het diagnostische proces te versoepelen. Daarom is een notie hebben van de portaalsite Orphanet, waar informatie te vinden is over het ziekteverloop van vele zeldzame aandoeningen alsook over de verschillende expertisecentra in eigen land en daarbuiten, zeker van belang. Daarnaast is in het verdere ziekteverloop een optimale opvolging en continuïteit van de zorg essentieel. Duidelijke afspraken en nauwe contacten met de tweede en derde lijn zijn onontbeerlijk. Patiënten die nood hebben aan extra ondersteuning kunnen met hulp van de huisarts, eventueel via de overkoepelende patiëntenorganisatie RaDiOrg, in contact gebracht worden met lotgenoten.

Er werd daarnaast in de literatuur nagegaan welke inspanningen reeds werden gemaakt door beleidsmakers, zowel op nationaal als internationaal niveau. De oprichting van ERN's, centra voor ongediagnosticeerde aandoeningen en overkoepelende patiëntenorganisaties zoals RaDiOrg in ons land, zijn enkele belangrijke verwezenlijkingen. Ook werden zeldzame ziekten in de ICD 11 geïntegreerd in de hoop dat, na implementatie in medische softwareprogramma's, correctere gegevens met betrekking tot prevalentie, ziekteverloop en beleid kunnen bekomen worden.

In een tweede luik van deze studie werd in een huisartsenpraktijk in Vlaanderen de prevalentie bepaald van zeldzame ziekten. Het bekomen resultaat was 2,54 % van de actieve populatie. Ook het traject dat de patiënten doorlopen hadden werd beschreven en de rol die de huisarts vervulde in de verschillende aspecten van het ziekteverloop werden afgetoetst tegenover de literatuur. Uit het praktijkonderzoek blijkt dat de huisarts bij 74,1 % van de patiënten met een gedocumenteerd ziektetraject een rol speelde in de doorverwijzing die leidde tot diagnosestelling. Er werd door de huisartsen van de praktijk geen gebruik gemaakt van

Orphanet, noch voor diagnose, noch voor opvolging. Ook de overkoepelende organisatie RaDiOrg werd niet gebruikt. Beide instanties waren onbekend bij de huisartsen van de praktijk.

Op basis van de resultaten werden, na overleg met de betrokken huisartsen, werkpunten geformuleerd m.b.t. het beleid in de praktijk voor patiënten met een zeldzame ziekte.

5. Bronnen

1. ***A powerful team: The family physician advocating for patients with a rare disease.*** **Dudding-Byth, Tracy. 2015, The Royal Australian College of General practitioners, pp. 634-638.**

2. ***Rare diseases in general practice: recognizing the zebras among the horses.*** **Evans, William R.H. en Rafi, Imran. 2016, British Journal of General Practice, pp. 550-551.**

3. NHG. Zeldzame ziekten. ***NHG.*** **[Online] https://www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten.**

4. ***General Practice Care for Patients with Rare Diseases in Belgium. A Cross-sectional Survey.*** **Boffin, Nicole, et al. 2018, International Journal of Environmental Research and Public Health, Vol. 15.**

5. ***Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding.*** **Aymé, Ségolène en Bellet, Bertrand and Rath, Ana. 10:35, 2015, Orphanet Journal of Rare Diseases.**

6. IMA-AIM. Intermutualistisch Agentschap - Permanente Steekproef. [Online] https://ima-aim.be/Permanente-steekproef-EPS?lang_ok=oui.

7. ***Belgisch plan voor zeldzame ziekten.*** **Federale overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de voedselketen en Leefmilieu. 2013.**

8. Orphanet. De portaalsite voor zeldzame ziekten en weesgeneesmiddelen. [Online] https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php.

9. RaDiOrg. De stem voor alle mensen in België die getroffen worden door zeldzame ziekten. [Online] http://www.radiorg.be/.

10. ***Symposium zeldzame aandoeningen.*** **UZ Gent. 2019.**

11. ***The Imperative for Patient-Centred Research to Develop Better Quality Services in Rare Diseases.*** **Facey, Karen en Hansen, Helle Ploug. 8, 2015, Patient, pp. 1-3.**

12. ***Europese referentienetwerken voor zeldzame ziekten.*** **Vos, Janet R., van Zelst-Stams, Wendy A.G. en Hoogerbrugge, Nicoline. 2018, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.**

13. ***Characteristics of patients contacting a center for undiagnosed and rare diseases.*** **Mueller, Tobias, et al. 81, 2016, Orphanet Journal of Rare Diseases, Vol. 11.**

14. uza.be/over-zeldzame-ziekten. ***UZA.*** **[Online]**

15. https://www.uzleuven.be/zeldzame-ziekten. ***UZLeuven.*** **[Online]**

16. ***Difficulties in the diagnosis and treatment of rare diseases according to the perceptions of patients, relatives and health care professionals.*** **Lopes, Marcos Thomazin, et al. 68, 2018, Clinics, Vol. 73.**

17. ***Zorg voor patiënten met een zeldzame ziekte.*** **Smetsers, Stephanie E., Takkenberg, J.J.M. (Hanneke) en Bierings, Marc B. 2014, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.**

18. ***Rare diseases are a 'common' problem for clinicians.*** **Elliot, Elizabeth J. en Zurynski, Yvonne A. 2015, The Royal Australian College of General practitioners, Vol. 44.**

19. ***The Team-Based Approach to Undiagnosed and Rare Diseases.*** **Kliegman, Robert M. en Ruggeri, Barbara E. and Smith, Molly Marquardt. 64, 2017, Pediatric Clinic of North America, pp. 17-26.**

20. ***Rare Disease Terminology and Definitions - A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group.*** **Richter, T., et al. 18, 2015, Value in Health, pp. 906-914.**

21. Belgium, Health. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/belgium.pdf. [Online] 2017.

6. Bijlagen

Bijlage 1: 24 ERN's en deelnemende ziekenhuizen in België in 2017 (bron: (3) en (19))

Name ERN	Description	Participating hospitals Belgium
ERN BOND	European Reference Network on bone disorders	University Hospital Antwerp University Hospital Ghent
ERN CRANIO	European Reference Network on craniofacial anomalies and ear, nose and throat (ENT) disorders	
Endo-ERN	European Reference Network on endocrine conditions	Erasme Hospital University Hospital Brussels University Hospital Ghent University Hospital Leuven University Hospital Liège University Hospitals Saint-Luc
ERN EpiCARE	European Reference Network on epilepsies	University Hospital Leuven
ERKNet	European Reference Network on kidney diseases	University Hospital Leuven University Hospitals Saint-Luc
ERN-RND	European Reference Network on neurological diseases	Erasme Hospital University Hospital Leuven
ERNICA	European Reference Network on inherited and congenital anomalies	University Hospital Leuven
ERN LUNG	European Reference Network on respiratory diseases	Erasme Hospital University Hospital Antwerp University Hospital Leuven
ERN Skin	European Reference Network on skin disorders	Erasme Hospital University Hospital Ghent University Hospital Leuven

ERN EURACAN	European Reference Network on adult cancers (solid tumours)	Jules Bordet Institute University Hospital Antwerp University Hospital Leuven University Hospital Liège
ERN EuroBloodNet	European Reference Network on haematological diseases	Erasme Hospital Jules Bordet Institute University Hospital Leuven University Hospital Liège University Hospitals Saint-Luc
ERN eUROGEN	European Reference Network on urogenital diseases and conditions	University Hospital Ghent University Hospital Leuven University Hospital Liège
ERN EURO-NMD	European Reference Network on neuromuscular diseases	Erasme Hospital University Hospital Antwerp University Hospital Ghent University Hospital Leuven University Hospitals Saint-Luc
ERN EYE	European Reference Network on eye diseases	University Hospital Ghent
ERN GENTURIS	European Reference Network on genetic tumour risk syndromes	University Hospital Ghent University Hospital Leuven University Hospital Liège
ERN GUARD-HEART	European Reference Network on diseases of the heart	University Hospital Brussels University Hospital Leuven
ERN ITHACA	European Reference Network on congenital malformations and rare intellectual disability	Erasme Hospital University Hospital Antwerp University Hospital Leuven

MetabERN	European Reference Network on hereditary metabolic disorders	University Hospital Antwerp University Hospital Brussels University Hospital Ghent University Hospital Leuven University Hospital Liège University Hospitals Saint-Luc
ERN PaedCan	European Reference Network on paediatric cancer (haemato-oncology)	Queen Fabiola Children's University Hospital University Hospital Ghent University Hospital Leuven
ERN RARE-LIVER	European Reference Network on hepatological diseases	University Hospital Ghent University Hospital Leuven University Hospitals Saint-Luc
ERN ReCONNET	European Reference Network on connective tissue and musculoskeletal diseases	University Hospital Ghent University Hospitals Saint-Luc
ERN RITA	European Reference Network on immunodeficiency, autoinflammatory and autoimmune diseases	University Hospital Leuven
ERN TRANSPLANT-CHILD	European Reference Network on Transplantation in Children	University Hospitals Saint-Luc
VASCERN	European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases	AZ Sint-Maarten University Hospital Antwerp University Hospital Ghent University Hospital Leuven University Hospitals Saint-Luc

Bijlage 2: Dataset

Leeftijd	Geslacht	Diagnose/ZZ	Leeftijd diagnose	Orphanet classificatie	Leeftijd eerste symptomen	Duur tot diagnose	Doorverwezen door	ERN
43	V	Stargardt maculaire dystrofie	15	827				ERN Eye
30	V	SUSAC syndroom	27	838	26	0,5	huisarts, dan specialist	ERN RND
39	V	idiopatische granulomateuze mastitis	37	64722	36	0,5	huisarts, dan specialist	ERN eUROGEN
71	V	retinoblastoom	0	790				ERN EYE
26	M	DORV met TGV	0	99045	0	0	specialist	ERN Guard-Heart
18	V	ziekte van Hirschsprung	0	388	0	0		ERNICA
42	M	KIF5A genmutatie	40	324611	39	1	specialist	ERN RND
8	M	KIF5A genmutatie	7	324611				ERN RND
46	V	sensibele demyeliniserende neuropathie - nog geen definitieve diagnose	?	???	28	18	huisarts	ERN RND
26	M	early onset Parkinson	18	2828	16	2	huisarts, dan specialist	ERN RND
26	M	IL2R genmutatie (immunologisch deficit: SCID)	0	183660	0	0	specialist	ERN RITA
52	M	situs inversus	0	101063				ERNICA
50	V	Bartter syndroom	50	112				ERKnet
50	V	hypertrofische cardiomyopathie	36	217569				ERN Guard-Heart
55	V	sphenoid meningeoom	54	2495	52	2	huisarts	ERN RND
18	V	May Thurner syndroom	17	???	17	0	huisarts	VASCERN
80	V	toxische epidermale necrolyse (Lyell/Stevens Johnson)	78	537	78	0	specialist	ERN Skin
29	M	sinonasaal ongedifferentieerd carcinoom (SNUC)	25	???	25	0	huisarts	ERN EURACAN

11	V	sex reversal syndroom (46 XY genotype)	0	242	0	0	specialist	ERNICA
44	V	familiale hypocalciurie hypercalciëmie	41	405				MetabERN
67	M	diffuus grootcellig B-cel non Hodgkin lymfoom	64	171915	64	0	huisarts	ERN EuroBloodNet
24	V	Turner syndroom	6	881				ERNICA
83	M	B-CLL met complex karyotype en 17 p deletie (infauste prognose)	82	67038	82	0	huisarts	ERN EuroBloodNet
69	V	toxische epidermale necrolyse (Lyell/Stevens Johnson)	67	537	67	0	huisarts	ERN Skin
80	M	amiodarone long (interstitieel longlijden)	78	182095	78	0	huisarts	ERN Lung
38	V	vestibulair schwannoom	37	252175	36	1	huisarts	ERN RND
28	V	spina bifida	0	823				ERN RND
53	M	neuro-endocriene tumor dunne darm	48	423975				Endo ERN
56	V	Hodgkin lymfoom	43	98293				ERN EuroBloodNet
56	V	pulmonale aspergillose	52	1163				ERN Lung
48	M	centrale retinale veneuze occlusie	45	411527	45	0	huisarts	ERN Eye
49	M	meningeoom olfactorius	36	90695				ERN RND
34	M	ziekte van Behcet	31	117				VASCERN
66	V	ziekte van Behcet	55	117				VASCERN
66	V	Amyloïdose	63	69				ERN RITA
48	M	ziekte Buerger	32	36258				VASCERN
25	M	Thalassemia minor	13	275745				ERN EuroBloodNet
32	V	FSHD (facio scapulo humerale dystrofie)	9	269				ERN ITHACA
4	V	syndroom van Dravet	1	33069				ERN EpiCARE
0	M	DORV met TGV	0	99045	0	0	specialist	ERN Guard-Heart
13	V	alfa 1 antitrypsine deficiëntie	0	60				MetabERN
51	M	ziekte van Huntington	31	399				ERN RND

9	M	posterieure urethrale kleppen	0	93110				ERN eUROGEN
55	M	Sarcoïdose	54	797	53	0,5	huisarts	ERN RITA
54	M	Kallman syndroom	?	478				ERNICA
5	V	erytroderma icthiosiformis congenita	3	79394	0	3	huisarts, dan specialist	ERN Skin
13	M	juveniele dermatomyositis	4	93672				ERN Skin
77	V	Sarcoïdose	72	797				ERN RITA
46	V	intraduraal ependymoma	45	251636	45	0	huisarts	ERN EURACAN
81	V	ALS	79	803	78	0,75	huisarts	ERN RND
78	M	cerebrale veneuze sinustrombose	78	329217	0	0	huisarts van wacht	ERN RND
75	M	cerebrale veneuze sinustrombose	73	329217	73	0	huisarts	ERN RND
1	M	multipele neonatale hemangiomatosis	0	2123				VASCERN
39	V	familiale hypercholesterolemie	36	391665				MetabERN
87	M	B-CLL	67	67038				ERN EuroBloodNet
27	M	oculair albinisme	?	284804				ERN Eye
27	M	Henoch Schönlein purpura / IgA vasculitis	7	761				VASCERN
68	V	primair Sjögren syndroom	55	289390	53	2	huisarts	ERN RITA

Bijlage 3: toetslijst

Toetslijst

- Demografische gegevens (leeftijd, geslacht)
- Diagnose en orphanet nummer
- Leeftijd bij diagnose, duur tot diagnose, leeftijd bij melding eerste symptomen
- Traject: doorverwijzer
- Rol van de huisarts:
    - Rol in diagnose:
      diagnosestelling zelf?
      gericht doorverwijzen: naar tweede lijn of rechtstreeks naar derde lijn?
    - Rol in opvolging:
      Opvolging alleen?
      Samenwerking met tweede/derde lijn?
    - Welke aspecten komen specifiek aan bod in opvolging?
      Fysisch, psychisch, financieel + frequentie opvolging? Aantal contacten laatste jaar?
    - Gebruik gemaakt van Orphanet (voor diagnose of voor opvolging)?
    - Patiënt in contact met patiëntenorganisatie of RaDiOrg? Bestaat er organisatie?
    - Deelname aan klinische studies besproken?

Bijlage 4: patiëntenfiches

Patiëntenfiche 1

Zeldzame ziekte: **KIFA genmutatie**

Orphanet nummer: 324611

Beschrijving ziekte volgens Orphanet:

Autosomaal dominante ziekte van Charcot-Marie-Tooth (CMT) type 2 door KIF5A-mutatie is een zeldzame vorm van axonale perifere sensomotorische neuropathie die gekarakteriseerd wordt door klassieke tekenen en symptomen van CMT2 (progressieve spierzwakte en -atrofie in distale ledematen, milde sensorische stoornissen voor positie, vibratie en pijn/temperatuur, pes cavus (holvoet), en symmetrisch afwezige of verminderde musculaire en sensorische actiepotentialen met relatief bewaarde zenuwgeleidingssnelheden in neurofysiologische onderzoeken), alsook betrokkenheid van de piramidebaan (spasticiteit, hyperreflexie). Spasticiteit en pijn zijn mogelijk de aanwezige symptomen.

Leeftijd: 42 jaar

Geslacht: M

Leeftijd bij diagnose: 40 jaar

Leeftijd bij melding eerste symptomen: 39 jaar

Duur tot diagnose: 1 jaar

Doorverwezen door: specialist

Rol van de huisarts
-bij diagnosestelling:
Initieel bij huisarts met klachten van bilaterale holvoet en lichte dropvoet. Door toenemende klachten op eigen initiatief(?) op consultatie gegaan bij neuroloog in tweede lijn. Daar werd op EMG een gemengde motorische neuropathie van de onderste ledematen vastgesteld. Er werden tekenen van hyperreflexie en spasticiteit waargenomen, en Babinski was bilateraal positief. Er werd getest op CMT gen PMP 22 dat negatief was. Er werd door de neuroloog verder doorverwezen naar PrOZA team UZ Gent met vermoeden CMT-achtige zeldzame aandoening.
-bij opvolging:
tussentijdse opvolging door de huisarts
consultatie op eigen initiatief, meestal om de paar maanden, voorbije jaar 5 contacten
opvolging aanvaardingsproces, pijnklachten, werkhervatting, blijvende arbeidsongeschiktheid, opvolging zoontje

Samenwerking met de tweede/derde lijn
Halfjaarlijkse opvolging door de derde lijn: opvolging neurologische progressie en aanpassen medicatie

Contact gemaakt met RaDiOrg/patiëntenorganisatie?
Nee

Bestaat er een patiëntenorganisatie voor patiënten met deze aandoening?
In België niet: er wordt verwezen naar de koepelorganisatie RaDiOrg.
In het buitenland, zoals het VK, bestaan er wel patiëntenorganisaties specifiek voor CMT.

Bron van informatie over aandoening (oa Orphanet)
Informatie uit briefwisseling met derde lijn. Geen gebruik gemaakt van Orphanet.

Deelname aan klinische studies besproken?
Nee

Reflectie (wat loopt goed?, knelpunten?, verbeterpunten?)- met behandelende arts
Er is een halfjaarlijkse neurologische controle voorzien voor deze patiënt in derde lijn. De huisarts vangt tussentijdse problemen op en ondersteunt de patiënt in de verschillende aspecten van zorgcontinuïteit, zoals in de literatuur beschreven is.
Op diagnostisch vlak had de huisarts meer kunnen betekenen: zelf doorverwijzen naar tweede lijn, in plaats van het initiatief aan de patiënt over te laten. Er was geen verwijsbrief in het dossier te vinden.
De opvolging is goed, wat de huisarts nog meer kan doen is eventueel de patiënt (en zijn zoontje) in contact brengen met RaDiOrg om hen zo te laten ondersteunen door een internationale patiëntenorganisatie.

Patiëntenfiche 2

Zeldzame ziekte: ??? **sensibele demyeliniserende neuropathie, nog geen diagnose**

Orphanet nummer: ???

Beschrijving ziekte volgens Orphanet: ???

Leeftijd: 46 jaar

Geslacht: V

Leeftijd bij diagnose: ???

Leeftijd bij melding eerste symptomen: 28 jaar

Duur tot diagnose: > 18 jaar

Rol van de huisarts
-bij diagnosestelling:
De patiënte consulteert al verschillende jaren met toenemende klachten van het evenwicht en sensoriële klachten (vnl tintelingen).
De (vorige) huisarts verwees de patiënte door naar het UZ Antwerpen naar neuroloog voor uitwerking van de sensoriële ataxie en paresthesieën. Daar werd tot op heden geen diagnose gesteld.

-bij opvolging:
Bij de huisarts opvolging van pijnklachten, evenwichtsstoornissen, blaasproblematiek, psychische toestand, invullen aanvragen voor VAPH – consultatie op eigen initiatief, meestal om de paar maanden, voorbije jaar 12 contacten

Samenwerking met de tweede/derde lijn
Jaarlijkse opvolging bij conventie neuromusculaire ziekten in UZ Antwerpen met op de achtergrond nog steeds zoektocht naar etiologie.

Contact gemaakt met RaDiOrg/patiëntenorganisatie?
Nee

Bestaat er een patiëntenorganisatie voor patiënten met deze aandoening?
n.v.t. (geen diagnose)

Bron van informatie over aandoening (oa Orphanet)
Informatie uit briefwisseling met derde lijn. Geen gebruik gemaakt van Orphanet.

Deelname aan klinische studies besproken?
Nee

Reflectie (wat loopt goed?, knelpunten?, verbeterpunten?)- met behandelende arts
Het grote pijnpunt in deze casus is het gebrek aan diagnose. Reeds 18 jaar zoektocht naar een diagnose die de klachten verklaart, zonder succes. Desalniettemin wordt de patiënte jaarlijks opgevolgd in de derde lijn. De opvolging bij de huisarts is frequent en omvat verschillende aspecten van zorgcontinuïteit. Mede door het gebrek aan diagnose is er nog geen contact met patiëntenorganisaties gebeurd. Het is een optie om ook zonder diagnose deze patiënte in contact te brengen met RaDiOrg, zou zij dat wensen. Eventueel een second opinion in een ander tertiair centrum zou ook een optie zijn, met eventueel een frisse kijk op de casus.

Patiëntenfiche 3

Zeldzame ziekte: **spina bifida** (laatste functioneel niveau D12-L1)

Orphanet nummer: 823

Beschrijving ziekte volgens Orphanet (enkel in Engels beschikbaar, zelf vertaald):

Een groep van zeldzame neuraal buis defect aandoeningen gekarakteriseerd door het onvolledig sluiten van het spinaal kanaal tijdens de embryonale ontwikkeling, niet geassocieerd met andere belangrijke congenitale malformaties noch met ventriculomegalie. De omvang van het sluitingsdefect kan variëren, gaande van spina bifida occulta, waar de plaats van de laesie niet blootgesteld is (b.v. een geïsoleerd posterieur vertebrale boog defect), tot spina bifida aperta, waar de laesie kan bestaan uit een protrusie van ruggenmerg en meningen (myelomeningocoele) of enkel protrusie van meningen (meningocoele), met of zonder protrusie van een zak op de plaats van de laesie, tot het meest ernstige defect waar er totale blootstelling van het ruggenmerg over de volledige lengte is (rachischisis). Afhankelijk van het type, de omvang en de plaats van het defect, kan een ernstige morbiditeit, typisch met motorische-, sensibele- en sfincterdisfunctie, of mortaliteit geassocieerd worden. Spina bifida occulta kan asymptomatisch zijn.

Leeftijd: 28 jaar

Geslacht: V

Leeftijd bij diagnose: 0 jaar

Leeftijd bij melding eerste symptomen: 0 jaar

Duur tot diagnose: 0 jaar

Doorverwezen door: specialist

Rol van de huisarts

-bij diagnosestelling:

Geen informatie over begin van de symptomatologie (perinatale diagnose?), doorverwezen door specialist (pediater?) naar spina bifida referentiecentrum UZ Gent. Sinds 2015 patiënt in deze praktijk.

-bij opvolging:

Opvolging door huisarts voor verstandelijke beperking, decubitusproblematiek, gynaecologische opvolging, dagtherapie voor verstandelijke beperking – consultatie op eigen initiatief, meestal om de paar maanden, voorbije jaar 5 contacten.

Samenwerking met de tweede/derde lijn

Jaarlijkse opvolging in spina bifida referentiecentrum: gekende hydrocefalie waarvoor ventrikelshunt, neurogene darmen en neurogene blaas met zelfsondage, waarvoor ook jaarlijks urologisch nazicht. Er is ook een gekende verstandelijke beperking.

Contact gemaakt met RaDiOrg/patiëntenorganisatie?
Nee

Bestaat er een patiëntenorganisatie voor patiënten met deze aandoening?
Ja: VSH - Vereniging voor Spina Bifida en Hydrocephalus V.Z.W. in Oost-Vlaanderen

Bron van informatie over aandoening (oa Orphanet)
Informatie uit briefwisseling met derde lijn. Geen gebruik gemaakt van Orphanet.

Deelname aan klinische studies besproken?
Nee

Reflectie (wat loopt goed?, knelpunten?, verbeterpunten?)- met behandelende arts
Op vlak van diagnose had de huisarts geen rol, gezien het om een vermoedelijk perinatale diagnose ging (geen gegevens in het dossier teruggevonden). Het spina bifida centrum volgt de patiënte jaarlijks op met nazicht van ventrikelshunt en andere gerelateerde problemen.
De opvolging door de huisarts is frequent en omvat enerzijds de klachten die voortkomen uit de diagnose, met bij deze patiënte een terugkerende decubitusproblematiek, en anderzijds de algemene gezondheid van de patiënte met bijvoorbeeld recent een gynaecologisch nazicht.
Er zijn geen duidelijke knelpunten bij deze casus. Een mogelijkheid is om patiënte in contact te brengen met lotgenoten via patiëntenorganisatie.

Patiëntenfiche 4

Zeldzame ziekte: **SNUC = sinonasaal ongedifferentieerd carcinoom**

Orphanet nummer: ??? (geen gekend, na verder research: zeldzaam)

Beschrijving ziekte volgens Orphanet: ???

Leeftijd: 29 jaar

Geslacht: M

Leeftijd bij diagnose: 25

Leeftijd bij melding eerste symptomen: 25

Duur tot diagnose: 0 jaar

Doorverwezen door: huisarts

Rol van de huisarts

-bij diagnosestelling:

De patiënt kampte enkele maanden met een chronische sinusitis met uiteindelijk ook bloedverlies nasaal. De huisarts verwees meteen door naar de derde lijn (UZ Gent dienst NKO) via spoed na uitvoeren van een CT sinussen met ontdekken van een ruimte-innemend proces.

-bij opvolging:

Geen concrete opvolging door de huisarts voor deze aandoening: patiënt is in remissie. Wel laagdrempelig bedacht zijn op herval bij verdacht beeld van sinusitis. Afgelopen jaar twee contacten.

Samenwerking met de tweede/derde lijn

De patiënt werd behandeld met een adjuvante chemoradiotherapie gezien de inoperabiliteit van de tumor met ingroei in de frontaalkwab. Jaarlijkse opvolging door de derde lijn. De patiënt is in remissie.

Contact gemaakt met RaDiOrg/patiëntenorganisatie?

Nee

Bestaat er een patiëntenorganisatie voor patiënten met deze aandoening?

Nee

Bron van informatie over aandoening (oa Orphanet)

Informatie uit briefwisseling met derde lijn. Geen gebruik gemaakt van Orphanet.

Deelname aan klinische studies besproken?

Nee

Reflectie (wat loopt goed?, knelpunten?, verbeterpunten?)- met behandelende arts
Snelle en gerichte doorverwijzing door de huisarts na vaststellen van ruimte-innemend proces op CT sinussen. Gezien complexiteit meteen doorverwijzing naar derde lijn, waar na bespreking op de MOC snel overgegaan werd tot een behandeling. Gezien de patiënt in remissie is, is er geen opvolging bij de huisarts voor deze aandoening. Er zijn, mede door de snelle diagnosestelling en succesvolle behandeling, geen duidelijke pijnpunten bij deze casus. Gezien de aandoening (nog) niet gekend is bij Orphanet, zijn er geen patiëntenorganisaties te vinden.

Patiëntenfiche 5

Zeldzame ziekte: **ALS = amyotrofe lateraal sclerose**

Orphanet nummer: 803

Beschrijving ziekte volgens Orphanet:

Amyotrofe laterale sclerose (ALS) is een neurodegeneratieve ziekte gekenmerkt door progressieve spierverlamming die de degeneratie van motorneuronen in de primaire motorische cortex, tractus corticospinalis, hersenstam en ruggenmerg weerspiegelt. De incidentie (gemiddeld ongeveer 1/50.000 per jaar) en prevalentie (gemiddeld ongeveer 1/20.000) zijn relatief gelijk in de westerse landen, hoewel er gebieden in de westelijke Pacific zijn beschreven waar de ziekte vaker voorkomt. Geïsoleerde ALS begint gemiddeld rond 60-jarige leeftijd. Over het algemeen is er een klein mannelijk overwicht (verhouding mannen tot vrouwen ongeveer 1,5 : 1). Ongeveer twee derde van de patiënten met typische ALS hebben een spinale vorm van de ziekte (begin in de ledematen) en vertonen symptomen van focale spierzwakte en atrofie, waarbij de symptomen zowel distaal als proximaal kunnen beginnen in de bovenste en onderste ledematen. Geleidelijk kan zich spasticiteit ontwikkelen in de verzwakte atrofische ledematen, waardoor de manuele vaardigheid en gang worden beïnvloed. Patiënten met de bulbaire vorm van ALS vertonen vaak dysartrie en dysfagie voor vloeistoffen of vaste stoffen. Symptomen in de ledematen kunnen zich bijna gelijktijdig met bulbaire symptomen ontwikkelen en treden in de meeste gevallen op binnen de 1 tot 2 jaar. De verlamming is progressief en leidt tot de dood door verlamming van de ademhalingsspieren; voor de bulbaire vorm is dit binnen de 2 tot 3 jaar en voor de spinale vorm van ALS in 3 tot 5 jaar. De meeste gevallen van ALS zijn geïsoleerd, maar 5-10% van de gevallen zijn erfelijk en daarvan is bij 20% een mutatie van het SOD1-gen (21q22.11) verantwoordelijk, bij ongeveer 2-5% zijn mutaties betrokken van het TARDBP-gen (1p36.22) dat codeert voor het TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) en bij 1-2% zijn mutaties betrokken van het VCP-gen (9p13.3) dat codeert voor het valosinebevattend eiwit. Bij twee procent van ogenschijnlijk sporadische gevallen zijnSOD1-mutaties betrokken en ook TARDBP-mutaties zijn geïdentificeerd bij geïsoleerde gevallen. De diagnose is gebaseerd op de klinische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, elektromyografie en de uitsluiting van 'ALS-mimics' (bv. multifocale motorneuropathie, de ziekte van Kennedy (zie deze termen) en cervicale spondylotische myelopathie) door gericht onderzoek. De pathologische kenmerken omvatten het verlies van motorneuronen met intraneuronale ubiquitine-immunoreactieve inclusie>SOD1TARDBP-mutaties zijn geïdentificeerd bij geïsoleerde gevallen. De diagnose is gebaseerd op de klinische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, elektromyografie en de uitsluiting van 'ALS-mimics' (bv. multifocale motorneuropathie, de ziekte van Kennedy (zie deze termen) en cervicale spondylotische myelopathie) door gericht onderzoek. De pathologische kenmerken omvatten het verlies van motorneuronen met intraneuronale ubiquitine-immunoreactieve inclusies in hogere motorneuronen en TDP-43-immunoreactieve inclusies in degenererende lagere motorneuronen. Tekenen van beschadigde hogere en lagere motorneuronen die niet verklaard kunnen worden door een ander ziekteproces zijn suggestief voor ALS. De behandeling van ALS is ondersteunend, palliatief en multidisciplinair. Niet-invasieve beademing bevordert de overleving en verbetert de levenskwaliteit. Riluzol is het enige medicijn waarvan is aangetoond dat het het leven verlengt.

Leeftijd: 81 jaar

Geslacht: V

Leeftijd bij diagnose: 79 jaar

Leeftijd bij melding eerste symptomen: 78 jaar

Duur tot diagnose: ¾ jaar

Doorverwezen door: huisarts

Rol van de huisarts

-bij diagnosestelling:

De huisarts verwees door naar de tweede lijn (neuroloog) omwille van toenemende slik- en spraakstoornissen gedurende ruim een half jaar. Daar werd de diagnose gesteld na ¾ jaar met onder andere nog consultatie bij NKO omwille van de slikstoornissen waar inderdaad een centraal probleem werd vermoed.

-bij opvolging:

De huisarts volgt op zeer regelmatige basis op: wekelijks huisbezoek met evaluatie van toestand en evt progressie. Opvolging van spraakproblematiek, slikproblemen, aanpassing medicatie, TPN, pulmonale problemen, zuurstofnood, oppuntstelling kinesitherapie, oppuntstelling thuiszorg, negatieve wilsverklaring, …,… Afgelopen jaar 23 contacten.

Samenwerking met de tweede/derde lijn

Opvolging van progressie en eventuele hulpmiddelen, ondersteunende therapie,… op regelmatige basis in neuromusculair referentiecentrum UZ Gent.

Contact gemaakt met RaDiOrg/patiëntenorganisatie?

Ja, met ALS liga, op initiatief van de echtgenoot van de patiënt.

Bestaat er een patiëntenorganisatie voor patiënten met deze aandoening?

Ja: ALS liga.

Bron van informatie over aandoening (oa Orphanet)

Informatiebrochure voor huisarts beschikbaar gesteld door UZ Gent. Geen gebruik van Orphanet.

Deelname aan klinische studies besproken?

Nee

Reflectie (wat loopt goed?, knelpunten?, verbeterpunten?)- met behandelende arts

Gezien de oudere leeftijd van de patiënte heeft het even geduurd eer de diagnose gesteld werd. De huisarts had verder verwezen naar de tweede lijn gezien progressie van de klachten. De opvolging door de huisarts is zeer frequent met de laatste maanden wekelijkse huisbezoeken om de progressie en verdere noden op te volgen. De derde lijn (neuromusculair referentiecentrum) blijven laagdrempelig beschikbaar bij vragen of problemen en volgen de patiënte ook regelmatig op. Op de vertraging bij diagnose na loopt deze casus goed wat de rol van de huisarts betreft. Dankzij de zeer nauwe opvolging kan onmiddellijk ingespeeld worden op de minste wijziging van de toestand van de patiënte. De negatieve wilsverklaring is in orde gebracht, de thuiszorg is gemaximaliseerd, … De patiënte en haar echtgenoot hebben reeds contact opgenomen met de ALS liga.

Bijlage 5: Goedkeuring Ethisch Comité

Att.: Commissie voor Medische Ethiek

Prof. dr. Sara WILLEMS
Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg
Kliniekgebouw 3 - 6de Verdieping
ALHIER

contact	telefoon	e-mail
Sandra De Paepe Commissie voor medische Ethiek	+32 (0)9 332 26 88	Ethisch.comite@uzgent.be sandra.depaepe@uzgent.be

Ons kenmerk	Uw kenmerk	datum	pagina
2018/0826		3-aug-18	1/2

Betreft :

Advies voor monocentrische studie met als titel:
Rol van de huisarts in de opvolging van patiënten met minder frequente pathologieën.
(MaNaMa Nathalie Van Causbroeck)

Belgisch Registratienummer: B670201836765

* Adviesaanvraagformulier dd. 31/05/2018 (volledig ontvangen dd. 15/06/2018)
* Begeleidende brief dd. 31/05/2018
* Antwoord onderzoekers
  cfr. mail dd. 3/07/2018 van dr. N. Van Causbroeck in antwoord op opmerkingen EC dd. 27/06/2018
  + mail dd. 27/07/2018 van dr. N. Van Causebroeck in antwoord op opmerkingen EC 6/07/2018
* (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier dd. 21/07/2018

Advies werd gevraagd door:
Prof. dr. S. WILLEMS ; Hoofdonderzoeker

ALGEMENE DIRECTIE
Commissie voor Medische Ethiek

VOORZITTER
Prof.dr. D. Matthys

SECRETARIS
Prof.dr. J. Decruyenaere

STAFMEDEWERKER
Muriel Fouquet
T +32(09) 332 33 36
Sabine Van de Moortele
T +32(09) 332 68 54
Sara De Smet

SECRETARIAAT
Wendy Van de Velde
T +32(09) 332 56 13
Sandra De Paepe
T +32(09) 332 26 88
Ann Haenebalcke
T +32(09) 332 22 66
Davine Verbeke
T +32(09) 332 22 66

INGANG 75
ROUTE 7522

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD. ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 27/07/2018. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 27/07/2019, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 27/07/2018. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 27/07/2019, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.
Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 21/08/2018

THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 21/08/2018

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT

Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
www.uzgent.be

- *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
- *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
- *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
- *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
- *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*

- *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
- *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
- *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
- *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
- *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
- *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

I.O. Prof. dr. R. Rubens

Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimetra Clinics
FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel
Prof. dr. S. WILLEMS - UZ Gent - Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT
Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
www.uzgent.be