



VERSLAG VAN WERKPAKKET 1

EVALUATIE VAN HET AANTAL PATIËNTEN MET EEN ZELDZAME ZIEKTE

Leidende partner van het Werkpakket	Maastricht University
WP nr. en titel	WP1 Evaluatie van vraag en aanbod op het gebied van zeldzame ziekten in de EMR
Activiteitnr. en titel	A1.1 Noden en behoeften van EMR-patiënten met een zeldzame ziekte en van welzijnswerkers en gezondheidsprofessionals
Verspreidingsniveau	Openbaar
Leveringsdatum	24 januari 2020
Status	<i>definitief</i>
Taal waarin het verslag beschikbaar is	EN – FR – NL - DE



lead partner



Maastricht UMC+



Maastricht University



With the support of



Ministerium für Wirtschaft, Innovation,
Digitalisierung und Energie
des Landes Nordrhein-Westfalen



Lijst van auteurs	3
Projectbeschrijving.....	4
Juridische kwesties.....	4
Synopsis	5
1 Inleiding.....	7
2 Methoden	9
2.1 Onderzoeksopzet	9
2.2 Gegevensbronnen en toegangsprocedure	9
2.3 Proces voor gegevensverzameling.....	9
2.4 Sample.....	10
2.5 Resultaten	11
2.6 Wettelijke basis en gegevensbescherming.....	11
3 Resultaten	12
3.1 Bereik van de verzamelde gegevens.....	12
3.2 De belasting van de geselecteerde zeldzame ziekten in de EMR	12
3.3 Gegevensvergelijking voor de prevalentie van ziekenhuis- en verzekeringsclaims in de Belgische EMR	13
3.4 De kosten van de geselecteerde zeldzame ziekten in de Belgische EMR.....	14
4 Conclusies	16
4.1 Belangrijkste bevindingen.....	16
4.2 Aanbevelingen	16
4.3 De sterke punten en de beperkingen van het onderzoek	17
5 Lijst van afkortingen en letterwoorden	18
6 Bibliografie	19
7 Bijlage.....	20

LIJST VAN AUTEURS

Naam/Voornaam	Naam van instituut	Contact-e-mailadres
Hoofdauteur(s)		
Rok Hrzic	Maastricht University	r.hrzic@maastrichtuniversity.nl
Coauteur(s)		
Timo Clemens	Maastricht University	timo.clemens@maastrichtuniversity.nl
Peter Schröder-Bäck	Universiteit van Maastricht	peter.schroder@maastrichtuniversity.nl
Helmut Brand	Maastricht University	helmut.brand@maastrichtuniversity.nl

Wij willen tevens onze dank uitspreken voor de onschatbare hulp van Joyce Loridan van het Nationaal Verbond van de Socialistische Mutualiteiten en Clara Noirhomme van de Landsbond der Christelijke Mutualiteiten bij het verzamelen van data met betrekking tot verzekeringsclaims voor het Belgische deel van de EMR.

Het EMRaDi-project, dat kadert in het Interreg V-A Euregio Maas-Rijn programma, werd gesteund door de Europese Unie en het Europees Regionaal Ontwikkelingsfonds voor een bedrag van EUR 1.687.675.

Het Interreg V-A Euregio Maas-Rijn programma (EMR) investeerde bijna EUR 100 miljoen in de ontwikkeling van de Interreg-regio tot 2020. Het gebied gaat van Leuven in het westen tot de grenzen van Keulen in het oosten, en van Eindhoven in het noorden omlaag tot aan de grens met Luxemburg. Dit grensoverschrijdende gebied - waar het beste van drie landen samensmelt in een ware Europese cultuur - telt meer dan 5,5 miljoen inwoners.

Door EU-fondsen te investeren in Interreg-projecten, investeert de Europese Unie direct in economische ontwikkeling, innovatie, territoriale ontwikkeling, sociale inclusie en onderwijs in deze regio.

Met de steun van



provincie limburg



Wallonie

Ministerium für Wirtschaft, Innovation,
Digitalisierung und Energie
des Landes Nordrhein-Westfalen



PROJECTBESCHRIJVING

“EMRaDi” staat voor **Euregio Meuse-Rhine Rare Diseases** (Zeldzame ziekten in de Euregio Maas-Rijn).

Het project ging van start op 1 oktober 2016 en eindigde op 31 maart 2020.

Het project gaf vorm aan een **grensoverschrijdende samenwerking** tussen ziekenfondsen, universitaire ziekenhuizen, patiëntenorganisaties en een universiteit in de Euregio Maas-Rijn. Het maakte deel uit van het INTERREG V-A Euregio Maas-Rijn programma van de Europese Unie.

Dankzij hun lange ervaring in grensoverschrijdende gezondheidszorg, hebben de projectpartners besloten hun krachten te bundelen in het specifieke domein van zeldzame ziekten. Dit EMRaDi-project was innovatief te noemen, in de zin dat het een patiëntgericht en sectoroverschrijdend project was. Tot het consortium van partners behoren de grote gezondheidsactoren die patiënten met een zeldzame ziekte en hun familie ondersteunen in het dagelijkse zorgtraject van een patiënt met een zeldzame ziekte.

Via de **activiteiten van het project** wilde het EMRaDi-project:

- de behoeften en het aanbod/de beschikbaarheid van diensten met betrekking tot zeldzame ziekten in de EMR transparanter maken;
- EMR-modellen voor *zorgtrajecten bij zeldzame ziekten* ontwikkelen om patiëntgerichte aanbevelingen uit te werken, in synergie met nationale en Europese ontwikkelingen, en;
- het netwerk van zorgverleners, zorgverzekeraars en patiëntenorganisaties verbeteren en het (publieke) bewustmaking rond zeldzame ziekten aanscherpen.

De algemene langetermijndoelstelling bestond erin **de levenskwaliteit van de betrokken patiënten te verbeteren**.

www.emradi.eu

JURIDISCHE KWESTIES

Dit verslag werd opgesteld binnen de context van het EMRaDi-project. De auteurs zijn als enigen verantwoordelijk voor de feiten en meningen in deze publicatie. Deze publicatie is niet noodzakelijkerwijs een weergave van de mening van de partnerorganisaties in het EMRaDi-project.

De in dit verslag gebruikte methodologie is beoordeeld door de METC azM/UM, die verklaard heeft dat het geen bedreiging vormt voor de individuele gezondheid of privacy naar Nederlands recht (niet-Wmo declaratie 2018-0927).

SYNOPSIS

Werkpakket 1 had als doel het in kaart brengen van de noden en behoeften van patiënten met een zeldzame ziekte (ZZ) in de Euregio Maas-Rijn (EMR) en verslag uit te brengen over het aantal patiënten in de regio, waarbij een zeldzame ziekte is vastgesteld, evenals de specifieke zeldzame ziekten waaraan zij lijden (activiteit T1.1). Er is met name onderzoek gedaan naar de geschatte belasting in verband met de ziekte voor een zestigtal zeldzame ziekten.

Onze aanpak bestond uit een transversale secundaire analyse van elektronische patiëntendossiers afkomstig uit ziekenhuisinformatiesystemen van grote regionale academische ziekenhuizen en relevante databases betreffende verzekeringsclaims. De betreffende instellingen zijn Hospitalier Universitaire de Liège (CHU), Universitätsklinikum Aachen, Maastricht Universitair Medisch Centrum Plus (MUMC+), het Nationaal Verbond van de Socialistische Mutualiteiten, de Landsbond der Christelijke Mutualiteiten, en de Onafhankelijke Ziekenfondsen. Het Duitse Instituut voor Medische Informatie (DIMDI) en Vektis, de respectievelijke Duitse en Nederlandse database met betrekking tot verzekeringsclaims in de gezondheidszorg, zijn gevraagd om gegevens aan te leveren, maar hadden hier in december 2019 nog geen gehoor aan gegeven. Gezien het gevoelige karakter van de data, hebben we de gegevensbeheerders gevraagd om de individuele data per ziekte samen te voegen in in-house datasets alvorens deze voor verder onderzoek aan te leveren bij de Universiteit van Maastricht. De patiënten met een zeldzame ziekte werden geïdentificeerd door een combinatie van op de diagnose gebaseerde en regionale identificatoren. We koppelden de ‘belasting’ van zeldzame ziekten in de EMR aan het aantal afzonderlijke patiënten en het totaal aantal patiëntbezoeken per jaar in verband met de geselecteerde zeldzame ziekten, evenals de hiermee gepaard gaande kosten.

Vanwege de beperkte standaardisatie van de verschillende informatiesystemen inzake middelen en beleidsstructuren kon men niet tot een volledige afstemming komen van de betreffende jaren en de behandelde data. Voor acht zeldzame ziekten waren gegevens uit een driehoeksmeting voorhanden: Chronische myeloïde leukemie (CML), Duchenne-spierdystrofie, Galactosemie type 1, ziekte van Huntington, fenylketonurie (PKU), polycythemia vera (PV), Rett syndroom en Silver-Russell syndroom. Kostengerelateerde gegevens werden alleen verstrekt door de Belgische gegevensbeheerders.

We constateren een substantieel verschil tussen de omvang van de belasting van de verschillende ziekten, evenals tussen de drie ziekenhuizen, die gegevens hebben gedeeld, en tussen de gegevens van Belgische ziekenhuizen en de verzekeringsclaims. De data tonen een duidelijke temporele heterogeniteit (variatie in de jaarlijkse prevalentie van een factor 2 tot 3 binnen één instelling en met betrekking tot één ziekte). Over het algemeen vertegenwoordigen de betreffende ziekten gemiddeld tussen de tientallen tot honderden ziekenhuisbezoeken per jaar. Een gelijksoortige variatie tussen de ziekten was aanwezig in de kostengerelateerde gegevens, waarbij de hematologische aandoeningen meestal het kostbaarst blijken te zijn. Dit is waarschijnlijk het gevolg van de beschikbaarheid van gespecialiseerde farmacologische behandelingen. Bij de meeste zeldzame ziekten waarvan kostengerelateerde gegevens beschikbaar waren, vonden de meeste uitgaven plaats buiten de gespecialiseerde ziekenhuiszorg, namelijk ofwel in de eerstelijnszorg of de ondersteunende zorg of anders.

Het verdient aanbeveling, dat de Europese Unie, nationaal en regionaal bestuur en individuele zorgverleners de mogelijkheden voor toegang tot gegevens over patiënten met een ZZ verruimen voor onderzoeksdoeleinden – vooral voor onderzoek met betrekking tot de zorgverlening bij zeldzame ziekten. Daarnaast raden wij aan om een uitgebreid systematisch onderzoek uit te voeren naar de belasting door zeldzame ziekten, dat verder gaat dan de ziekten, waar deze studie zich op heeft gericht. Beide doelstellingen kunnen worden ondersteund door middel van toekomstige initiatieven in de EMR.

1 INLEIDING

Werkpakket 1 (WP1) had als doel het in kaart brengen van de noden en behoeften van patiënten met een zeldzame ziekte (ZZ) in de Euregio Maas-Rijn (EMR) met meer specifiek de onderzoeksvraag: wat is het aantal patiënten in de regio, bij wie een zeldzame ziekte is vastgesteld en wat zijn de specifieke zeldzame ziekten waaraan zij lijden? Een ander EMRaDi-rapport geeft een overzicht van de complexe noden van patiënten met een zeldzame ziekte, zoals beschreven in de wetenschappelijke literatuur¹. Dit rapport behandelt de kwestie met betrekking tot de belasting van zeldzame ziekten in de EMR, uitgedrukt in het aantal patiënten met een zeldzame ziekte, dat een beroep doet op de zorg en de daarmee gepaard gaande zorgkosten.

De Europese Commissie definieert een ziekte als zeldzaam als de prevalentie lager is dan 1 op de 2000. Ongeveer 6000-8000 aandoeningen voldoen aan dit criterium. Aangezien dit aantal te uitgebreid is voor één onderzoeksproject, hebben de EMRaDi-partners voor zichzelf een shortlist en een longlist opgesteld van ziekten. De shortlist bestaat uit acht representatieve zeldzame ziekten: Chronische myeloïde leukemie (CML), Duchenne spierdystrofie, galactosemie type 1, ziekte van Huntington, fenyketonurie (PKU), polycythemia vera (PV), Rett syndroom en Silver-Russell syndroom. De longlist bevat 60 zeldzame ziekten (Zie aanvullende tabel 1). Het proces, dat is toegepast om deze aandoeningen te selecteren, wordt beschreven in het EMRaDi-eindverslag (Bijlage 5).

Aangezien het ingewikkeld is om zeldzame ziekten te coderen in de zorginformatiesystemen en de geschatte prevalentie van niet gediagnostiseerde zeldzame ziekten hoog is, blijft het inschatten van de prevalentie van zeldzame ziekten uiterst ingewikkeld. De meest gebruikte inschatting van de prevalentiegraad van zeldzame ziekten is 6-8% van de bevolking. Dit vertaalt zich in 240.000 tot 320.000 patiënten in de EMR. Echter, recente op ziekenhuizen en registraties gebaseerde onderzoeken in Italië² en Hongkong³ kwamen tot een veel lagere prevalentiegraad (respectievelijk 0,3% en 1,5%), wat een mogelijk lagere uitkomst zou betekenen van de aantallen patiënten in de EMR, namelijk tussen de 12.000 en 60.000 patiënten.

Schattingen met betrekking tot de prevalentie zijn een belangrijke graadmeter voor het plannen van medische zorg en maatschappelijke ondersteuning. In de context van het EMRaDi-project, zal de geschatte prevalentie van de geselecteerde acht zeldzame ziekten in de EMR een leidraad zijn voor de aanbevelingen voor de zorgpaden voor zeldzame ziekten in de regio, evenals verbeteringen met betrekking tot de procedures op het gebied van terugbetalingen. Met een lagere prevalentie zouden wij ons kunnen richten op een meer geïndividualiseerde behandeling van ZZ patiënten in de regio. Omgekeerd betekent een hogere prevalentie een beperking van deze optie en vereist het tevens een zorgvuldige overweging met betrekking tot de haalbaarheid van iedere zorgverlening op grotere schaal.

De rest van dit Rapport is als volgt onderverdeeld: Het onderdeel Methoden beschrijft onze methode voor het bepalen van de aantallen ZZ patiënten in de EMR en de bijbehorende behandelingskosten. Het onderdeel Resultaten bevat een overzicht van het aantal patiënten, dat met een of meer van de acht geselecteerde aandoeningen is gediagnostiseerd en onlangs een beroep heeft gedaan op de zorg in de regio. In het laatste deel beschrijven wij het proces van

gegevensontsluiting, waarbij we onze ervaringen delen en aanbevelingen doen ter verbetering van de data-infrastructuur met betrekking tot ZZ in de EMR. Tevens geven we aan wat onze bevindingen betekenen voor de ontwikkeling van betere ZZ zorgpaden en beschrijven we de sterke punten en beperkingen van dit onderzoek.

2 METHODEN

2.1 ONDERZOEKSOPZET

Onze aanpak bestond uit een transversale secundaire analyse van elektronische patiëntendossiers afkomstig uit ziekenhuisinformatiesystemen van grote regionale academische ziekenhuizen en relevante databases betreffende verzekeringsclaims.

2.2 GEGEVENSBRONNEN EN TOEGANGSPROCEDURE

De gegevensbronnen bestonden uit de elektronische patiëntendossiers van drie academische ziekenhuizen, die samenwerkten in het EMRaDi-project, namelijk Centre Hospitalier Universitaire de Liège (CHU), Universitätsklinikum Aachen en Maastricht Universitair Medisch Centrum Plus (MUMC+).

De beoogde bronnen voor verzekeringsclaims in Duitsland en Nederland waren het Duitse Instituut voor Medische Documentatie en Informatie – DIMDI, dat de Duitse gegevensbank voor verzekeringsclaims (DaTrav database) beheert – en Vektis, dat de Nederlandse database voor verzekeringsclaims beheert. Echter, geen van deze bronnen heeft resultaten aangeleverd gedurende de twee jaar, waarin zij hun gegevens konden aanleveren voor de analyse.

Ten tijde van het schrijven van dit Rapport (januari 2020) bevat de databank van het Agence InterMutualiste (AIM), die alle gegevens verzamelt om specifieke studies uit te voeren met betrekking tot de gezondheidszorg in België, geen gegevens die de identificatie van patiënten op basis van hun diagnose en dus van patiënten met zeldzame ziekten mogelijk maken. In plaats daarvan hebben we met drie Belgische ziekenfondsen samengewerkt om toegang te krijgen tot relevante gegevens – Solidaris en Mutualité chrétienne (MC), tevens partners in het EMRaDi-project – en de Onafhankelijke Ziekenfondsen (MLOZ), een ander Belgisch ziekenfonds en geassocieerde partner.

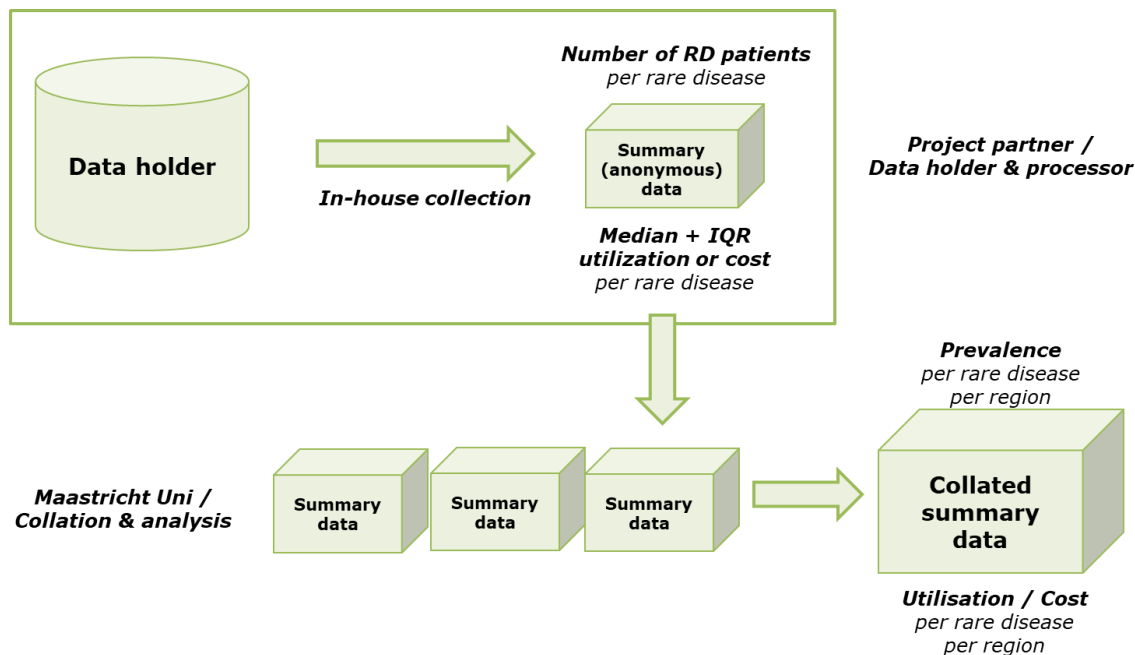
2.3 PROCES VOOR GEGEVENSVERZAMELING

Voor elk van bovengenoemde instellingen (gegevensbeheerders), hebben we indien aanwezig (DIMDI en Vektis) de vastgestelde procedures gevolgd om te verzoeken om toegang tot data voor onderzoeksdoeleinden. Bij afwezigheid van dergelijke procedures, hebben we samengewerkt met de relevante afdelingen van de gegevensbeheerder (namelijk de medische informatieafdeling of de administratie) om een toegangsroutte op te zetten.

Figuur 1 geeft het proces van gegevensverzameling weer, dat plaatsvond in de periode 2017-2019.

Gezien het gevoelige karakter van de data, hebben we de gegevensbeheerders gevraagd om de individuele data per ziekte samen te voegen in in-house datasets alvorens deze voor verder onderzoek aan te leveren bij de Universiteit van Maastricht. Op deze manier zorgden we ervoor, dat het risico van het lekken van data zo klein mogelijk was en werd de anonimiteit van de patiënten gewaarborgd. Dit was ook cruciaal om toestemming te krijgen van de betreffende

gegevensbeheerders en te handelen in overeenstemming met de recent ingestelde algemene verordening gegevensbescherming (AVG).



Figuur 1 Procedure voor gegevensverzameling en -analyse

2.4 SAMPLE

Aanvankelijk was het de bedoeling om de prevalentie en het kostenplaatje van alle 60 aandoeningen uit de longlist vast te stellen (zie Aanvullende Tabel 1). Echter, vanwege de afwezigheid van vaste procedures om toegang te krijgen tot de gegevens voor onderzoeksdoeleinden en beperkte personele middelen in de academische medische centra, hebben we besloten om ons daar te beperken tot de shortlist van acht zeldzame aandoeningen en de longlist alleen te gebruiken bij de gegevensbeheerders van verzekeringsclaims. De patiënten met een zeldzame ziekte werden geïdentificeerd door een combinatie van op de diagnose gebaseerde en regionale identificatoren. De gegevensbeheerders zorgden voor het extraheren van de gegevens, waarbij zij een steekproefstrategie toepasten, volgens de hieronder beschreven richtlijnen.

Er werd gebruikt gemaakt van ICD-10 of ICD-9 codes (afhankelijk van het jaar waaruit de gegevens afkomstig waren en van de instelling, die de gegevens heeft aangeleverd) om de betreffende individuen te identificeren. De overzetting tussen de twee codeersystemen werd uitgevoerd door handmatig het ICD-9 codeboek door te zoeken en de relevante diagnoses en de bijbehorende codes eruit te halen (zie Tabel 1). Voor de gegevens omtrent verzekeringsclaims werden naast de identificatie op basis van ICD-codering ook trefwoorden en gegevens over medicijngebruik gebruikt (het Nederlandstalig protocol kan op verzoek beschikbaar worden gesteld).

Wat betreft de regionale identificatie zijn we ervan uitgegaan dat het verzorgingsgebied van de drie academische medische centra overeenkwam met het geografisch gebied van de EMR. Deze

aanname werd gedaan om de identificatie van de patiënten bij deze databeheerders te vereenvoudigen, niet alleen vanwege hun middelen, maar ook omdat het een directe weergave geeft van de zorgbelasting voor patiënten met een zeldzame ziekte, waarmee deze instellingen te maken hebben. Bij de beheerders van de gegevens over verzekeringsclaims werd gebruikt gemaakt van postcodes om de bewoners van de EMR eruit te halen.

Tabel 1. Shortlist van zeldzame ziekten en de relevante ICD-9 en ICD-10 codes

Ziekte	ICD-9 code (jaarlijks gemiddelde voor EMR)	ICD-10 code (jaarlijks gemiddelde voor EMR)
Chronische myeloïde leukemie (CML)	205.1x:	C92.1x:
Duchenne-spierdystrofie	359.1x:	G71.0x:
Galactosemie type 1	271.1x:	E74.21:
Ziekte van Huntington	333.4x:	G10x:
Fenylketonurie (PKU)	270.1x:	E70.0x: E70.1x:
Polycythemia vera (PV)	238.4x:	D45x:
Rett syndroom	330.8x:	F84.2x:
Silver-Russell syndroom	759.8x:	Q87.1x:

2.5 RESULTATEN

We hebben de ‘belasting’ van zeldzame ziekten in de EMR gekoppeld aan het aantal afzonderlijke patiënten en het totaal aantal patiëntbezoeken per jaar in verband met de geselecteerde zeldzame ziekten, evenals de hiermee gepaard gaande kosten. Wij hebben de kosten onderverdeeld in een aantal categorieën, vooral kosten in verband met de arbeid van de medische professionals en de kosten van medicijnen.

2.6 WETTELIJKE BASIS EN GEGEVENSBESCHERMING

De in dit verslag gebruikte methodologie is beoordeeld door de METC azM/UM, die verklaard heeft dat het geen bedreiging vormt voor de individuele gezondheid of privacy naar Nederlands recht (niet-Wmo declaratie 2018-0927). Daarnaast hebben wij toestemming gekregen van de gegevensbeheerders.

De gegevensbescherming werd gewaarborgd door het extraheren van de gegevens ter plaatse door de gegevensbeheerders zelf uit te laten voeren. Er is geen sprake geweest van externe gegevenstransfers, die individuele patiëntgegevens bevatten. Iedere gegevensbeheerder zorgde voor een veilige transfer van de verzamelde gegevens (d.w.z. een tabel met patiëntenaantallen per ziekte per jaar) naar Maastricht University, waar deze werden bewaard op interne servers. De toegang tot gegevens met ziekenhuisgerelateerde resultaten werd beperkt tot de hoofdauteur van dit rapport.

3 RESULTATEN

3.1 BEREIK VAN DE VERZAMELDE GEGEVENS

Tabel 2 geeft een overzicht van de beschikbaarheid van gegevens per periode per gegevensbeheerder; de donkergekleurde gebieden tonen de beschikbaarheid van data. Door een gebrek aan standaardisering van de verschillende informatiesystemen wat betreft middelen en beleidsstructuren, was het niet mogelijk om tot een volledige afstemming te komen van de geëxtraheerde gegevens in de betreffende periodes. Een algemene vergelijking in de tijd kon daardoor niet worden uitgevoerd, daarom wordt het jaarlijks gemiddelde van de prevalentieaantallen weergegeven. De kostengerelateerde gegevens werden alleen gedeeld door de Belgische stakeholders.

Tabel 2. Verdeling van de verzamelde gegevens per tijd en plaats

Jaar	Luik	Aken	Maastricht	Belgische verzekeraars
2013				*
2014	*			*
2015				*
2016				*
2017	*			
2018				
* Kostengegevens beschikbaar				

3.2 DE BELASTING VAN DE GESELECTEERDE ZELDZAME ZIEKTEN IN DE EMR

Tabel 3 geeft een overzicht van het aantal patiënten en het totale aantal ziekenhuisbezoeken in verband met de geselecteerde zeldzame ziekten in de EMR. De algemene situatie wordt weergegeven door het aantal afzonderlijke patiënten en ziekenhuisbezoeken, waarvan het gemiddelde van de drie ziekenhuizen samen wordt weergegeven in een bepaalde periode. De geografische heterogeniteit wordt weergegeven door het bereik, dat het minimum en het maximum aantal weergeeft in een bepaalde periode.

Tabel 3. Het aantal patiënten en het totale aantal ziekenhuisbezoeken in verband met de geselecteerde zeldzame ziekten in de EMR.

Ziekte	Aantal afzonderlijke patiënten ¹	(bereik ²)	Aantal ziekenhuisbezoeken ¹	(bereik ²)
Chronische myeloïde leukemie (CML)	156	(42-65)	649	(60-429)
Duchenne-spierdystrofie	144	(6-90)	290	(8-188)
Galactosemie type 1	24	(0-24)	52	(0-52)
Ziekte van Huntington	132	(4-74)	215	(5-137)
Fenylketonurie (PKU)	35	(2-30)	85	(1-80)
Polycythemia vera (PV)	187	(34-99)	605	(50-322)
Rett syndroom	47	(0-45)	91	(0-90)
Silver-Russell syndroom	83	(21-37)	134	(34-53)

¹ De waarden zijn gemiddelden over een bepaalde periode van de drie ziekenhuizen gezamenlijk, afgerond tot het dichtstbijzijnde gehele getal.

² De waarden zijn de laagste en hoogste gemiddelden in een bepaalde periode, afgerond tot het dichtstbijzijnde gehele getal.

Er zijn substantiële verschillen te zien tussen de belasting veroorzaakt door de verschillende ziekten en tussen de drie ziekenhuizen, waarvan de gegevens afkomstig zijn. Het eerste is waarschijnlijk een weergave van de grote variatie in de natuurlijke prevalentie van verschillende zeldzame ziekten, variërend van zeer zeldzaam tot meer 'gangbare' zeldzame ziekten. Het laatste is waarschijnlijk een weergave van het feit dat de ziekenhuizen gespecialiseerd zijn in verschillende ziekten. De verschillen met betrekking tot de implementatie van de samplingstrategie heeft waarschijnlijk ook bijgedragen aan de variatie. Wij achten het onwaarschijnlijk, dat de geografische heterogeniteit zou zijn veroorzaakt door verschillen in de natuurlijke prevalentie van deze ziekten.

De data tonen daarnaast een grote heterogeniteit in tijd (variaties tot factor 2-3 in jaarlijkse prevalentie in één ziekenhuis voor één ziekte; niet zichtbaar in dit Rapport), maar geen duidelijke dalende of stijgende trend.

3.3 GEGEVENSVERGELIJKING VOOR DE PREVALENTIE VAN ZIEKENHUIS- EN VERZEKERINGSCLAIMS IN DE BELGISCHE EMR

Aangezien wij alleen in België gegevens konden verkrijgen van zowel ziekenhuizen als gegevensbeheerders van verzekeringsclaims, vergelijkt tabel 4 het aantal ziekenhuisbezoeken met betrekking tot de geselecteerde zeldzame ziekten voor de Belgische EMR. Met deze vergelijking kan een grove driehoeksmeting worden uitgevoerd van de waarden en een relatieve beoordeling worden gegeven met betrekking tot de nauwkeurigheid van de weergegeven waarden.

Tabel 4. Het aantal ziekenhuisbezoeken in verband met de geselecteerde zeldzame ziekten in de Belgische EMR.

Ziekte	Aantal ziekenhuisbezoeken (ziekenhuisgegevens)	Aantal ziekenhuisbezoeken (verzekeringsclaims)
Chronische myeloïde leukemie (CML)	60	184
Duchenne-spierdystrofie	8	15
Galactosemie type 1	0	/
Ziekte van Huntington	5	39
Fenylketonurie (PKU)	4	7
Polycythemia vera (PV)	50	25
Rett syndroom	0	8
Silver-Russell syndroom	48	/
NB: Alle waarden zijn de gemiddelden in een bepaalde periode, afgerond tot het dichtstbijzijnde gehele getal.		

We kunnen een substantiële discrepantie waarnemen tussen de gegevens afkomstig uit de ziekenhuisinformatiesystemen en gegevens afkomstig uit verzekeringsclaims. Hiervoor bestaan meerdere potentiële redenen waarvoor nader onderzoek nodig is, waaronder:

- Onvolledige transfer van gegevens tussen de informatiesytemen van ziekenhuis en verzekering.
- Verschil in het coderen van diagnoses voor klinische doeleinden en voor terugbetalingen;
- Verschillen in verzorgingsgebied (er is nog een ander groot academisch medisch centrum in de regio, dat niet heeft deelgenomen aan dit onderzoek);
- Verschil in identificatiemethode (in dit onderzoek) en
- Trends in de tijd.

Er is daarentegen grote overeenstemming tussen de gegevensbronnen met betrekking tot de relatieve omvang van de belasting van de diverse ziekten: beide wijzen CML aan als de meest frequent voorkomende zeldzame ziekte van onze lijst.

3.4 DE KOSTEN VAN DE GESELECTEERDE ZELDZAME ZIEKTEN IN DE BELGISCHE EMR

Aangezien wij alleen in België gegevens konden verkrijgen van zowel ziekenhuizen als gegevensbeheerders van verzekeringsclaims, geeft tabel 5 inzicht in de gemiddelde jaarlijkse behandelingskosten met betrekking tot de geselecteerde zeldzame ziekten in de Belgische EMR.

Tabel 5. De gemiddelde jaarlijkse kosten van de geselecteerde zeldzame ziekten in de Belgische EMR

Ziekte	Gemiddelde jaarlijkse behandelingskosten per patiënt (ziekenhuisgegevens)	Gemiddelde jaarlijkse behandelingskosten per patiënt (verzekeringsclaims)
Chronische myeloïde leukemie (CML)	€ 12.826	€ 22.762
Duchenne-spierdystrofie	€ 5.111	€ 13.795
Galactosemie type 1	/	/
Ziekte van Huntington	€ 4.477	€ 17.495
Fenylketonurie (PKU)	€ 4.251	€ 6.322
Polycythemia vera (PV)	€ 10.396	€ 60.305
Rett syndroom	/	€ 12.020
Silver-Russell syndroom	€ 11.729	/
NB: Alle waarden zijn de gemiddelden over een bepaalde periode, afgerond tot het dichtstbijzijnde gehele getal. Zowel verzekerde als eigen uitgaven zijn meegenomen.		

Zoals verwacht, zijn de ziekenhuiskosten lager, omdat deze de kosten voor ambulante zorg meestal buiten beschouwing laten. Andere, in voorgaande paragraaf genoemde, redenen voor de discrepantie zouden ook een grote rol kunnen spelen. Maar net als bij de prevalentiedata is er een goede overeenstemming wat betreft de relatieve positie van de kosten van de verschillende zeldzame ziekten.

We zien dat hematologische aandoeningen de meeste kosten met zich meebrengen. Waarschijnlijk vanwege de beschikbaarheid van een gespecialiseerde farmacologische behandeling. Uit de beschikbare (niet in het rapport vermelde) verzekeringsclaims blijkt, dat geneesmiddelen meer dan 50% uitmaken van de zorggerelateerde kosten van CML en PV. Hetzelfde geldt voor PKU.

Wat betreft neurologische aandoeningen en ontwikkelingsstoornissen blijkt uit de gegevens betreffende de verzekeringsclaims, dat zorgkosten en andere kosten hoog zijn en meer dan de helft van de totale behandelingskosten kunnen bedragen.

De kosten van ziekenhuiszorg voor alle 35 zeldzame ziekten, waarvoor verzekeringsclaims voorhanden waren (zie aanvullende tabel 1) bedragen tussen de 1 en 69% van de totale behandelingskosten. Bij de helft van de aandoeningen bedroegen de ziekenhuiskosten minder dan een derde van alle kosten.

4 CONCLUSIES

4.1 BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN

Ons onderzoek is erin geslaagd om concrete informatie te verzamelen over de toestand van de informatiesystemen als ondersteuning van het onderzoek naar reële gegevens met betrekking tot zeldzame ziekten in de EMR en naar de belasting van de geselecteerde zeldzame ziekten in de EMR.

Wat het informatiesysteem betreft hebben wij geconstateerd, dat het zeer gefragmenteerd is en momenteel niet geschikt voor onderzoek naar gezondheidszorgverlening. Drie factoren hebben bijgedragen tot deze constatering:

1. Het gebrek aan onderlinge uitwisselbaarheid tussen ziekenhuisinformatiesystemen over de nationale grenzen heen;
2. Het gebrek aan een duidelijke procedure om toegang te krijgen tot relevante gegevens met het oog op onderzoek naar gezondheidszorgverlening;
3. Het gebrek aan voldoende mankracht bij de gegevensbeheerders om onderzoekers op het gebied van gezondheidszorg te voorzien van de gegevens uit hun systemen en/of regelmatige toegang tot deze gegevens of gegevensoverzichten.

Wij spreken onze dank uit aan de data-analysten van de verschillende gegevensbeheerders, die hebben meegewerkt, want het was duidelijk, dat het ondersteunen van ons onderzoek niet tot hun gangbare takenpakket behoorde. Dit leidt dan ook tot de conclusie, dat reële onderzoeksgegevens in de context van zeldzame ziekten niet automatisch betrokken kunnen worden bij deze gegevensbeheerders en dat er daarom in de toekomst dus meer ondersteuning en ontwikkeling nodig is op dit gebied.

Met betrekking tot de belasting van de geselecteerde zeldzame ziekten vonden wij substantiële verschillen tussen de ziekten onderling en tussen gegevensbeheerders met betrekking tot één ziekte en daarnaast verschillen in de tijd met betrekking tot één ziekte en één gegevensbeheerder. Dit leidt tot de conclusie, dat een standaardbenadering voor de optimalisering van de gezondheidszorg met betrekking tot zeldzame ziekten niet effectief zal zijn. Wij ontdekten echter ook, dat diagnoses van zeldzame ziekten jaarlijks tientallen tot honderden ziekenhuisbezoeken met zich meebrengen. Dit betekent, dat een niet-systematische *ad hoc* benadering van patiëntenzorg, die afhangt van de administratieve of bestuurlijke capaciteiten van individuele medische specialisten ontoereikend is.

4.2 AANBEVELINGEN

Het verdient aanbeveling, dat de Europese Unie, nationaal en regionaal bestuur en individuele zorgverleners de mogelijkheden voor toegang tot gegevens over ZZ patiënten verruimen voor onderzoeksdoeleinden – vooral als het gaat om onderzoek met betrekking tot de zorgverlening bij zeldzame ziekten.

Hiervoor zullen algemene (grensoverschrijdende) richtlijnen moeten worden opgesteld met betrekking tot het verzamelen, opslaan en toegankelijk maken van relevante medische informatie en moet de implementatie van deze processen worden ondersteund met voldoende mankracht en

andere middelen. De EMR zou een sleutelrol kunnen vervullen in dit proces, in zijn hoedanigheid van model Euregio, vooral gezien het feit, dat het EMRaDi-project er al voor gezorgd heeft dat relevante stakeholders nauw en duurzaam met elkaar samenwerken.

In het licht van de aangetoonde heterogeniteit van de belasting veroorzaakt door de verschillende zeldzame ziekten, bevelen wij daarnaast een uitgebreid en meer systematisch onderzoek aan naar de belasting van zeldzame ziekten, dat verder gaat dan onze selecties van acht en zestig aandoeningen. Het samenbrengen in clusters van gegevens omtrent het gebruik van de gezondheidszorg zou waardevolle overeenkomsten kunnen aantonen tussen biologisch afwijkende ziekten wat betreft de noden van de patiënten en de belasting van de zorgverleners. Dit soort inzichten zouden kunnen leiden tot een afname van het aantal afzonderlijke zorgpaden voor ZZ patiënten, dat moet worden ontwikkeld, begeleid en geïmplementeerd.

In het verlengde van de twee voorgaande aanbevelingen, vragen wij de subsidiërende beheersautoriteit om na te denken over een meer permanente regionale (EMR) informatievoorziening met als doel het systematisch en daadkrachtig grensoverschrijdend verzamelen van gegevens met betrekking tot zeldzame ziekten met als focus informatie voor het leveren van gezondheidszorg. Een dergelijke inspanning zou een goede aanvulling zijn op de al bestaande registers inzake genetische, biomedische en klinische informatie en zou kunnen leiden tot een verbetering van de levenskwaliteit van ZZ patiënten door te zorgen voor een betere toegang tot al bestaande (al dan niet curatieve) therapieën.

4.3 DE STERKE PUNTEN EN DE BEPERKINGEN VAN HET ONDERZOEK

Door de combinatie van ZZ patiëntgegevens afkomstig van zes gegevensbeheerders uit drie landen, biedt dit onderzoek voor eerst inzicht in de regionale belasting van ZZ in de EMR wat betreft patiëntaantallen, ziekenhuisbezoeken en kosten. Het geeft ook inzicht in de hindernissen, waar de toekomstige zorgdienstverlening mee te maken krijgt met betrekking tot ZZ in de regio. De aanbevelingen kunnen resulteren in richtlijnen voor toekomstig gegevensbeheer en onderzoek, waardoor de zorgervaring van de ZZ patiënten op middellange tot lange termijn zou kunnen worden verbeterd.

De belangrijkste beperking waar dit onderzoek tegenaan liep is dat het verzamelen van gegevens op een zo verspreide wijze moest gebeuren, wat hoogstwaarschijnlijk van invloed is geweest op de resultaten en waardoor een rechtstreekse vergelijking van de gegevensbeheerders niet echt mogelijk was. Het is eveneens mogelijk, dat onze sampling patiënten, ziekenhuisbezoeken en kosten opleverde, die weinig of niets te maken hadden met de geselecteerde zeldzame ziekten en dat data waarvoor dat wel gold, niet naar boven zijn gekomen. Daarom hebben we ervan afgezien om onze resultaten in een vergelijkende context te bespreken in de conclusies of ze nauwkeurig te interpreteren. We hebben ons meer gericht op de betekenis van de omvang van het effect en de relatieve omvang van de belasting van de geselecteerde ZZ voor de verbetering van de zorgdienstverlening voor ZZ patiënten in de EMR.

5 LIJST VAN AFKORTINGEN EN LETTERWOORDEN

(in alfabetische volgorde)

CML	Chronische myeloïde leukemie (CML)
EMR	Euregio Maas-Rijn
ICD	International Classification of Diseases - Internationale classificatie van ziekten
PKU	Fenylketonurie
PV	Polycythemia vera
ZZ	Zeldzame ziekte

6 BIBLIOGRAFIE

- 1 Hrzic R, Clemens T, Schroder-Back P, Brand H. Report on the demands and needs of patients. 2018. EMRaDi project, www.emradi.eu
- 2 Mazzucato M, Dalla Pozza LV, Manea S, Minichiello C, Facchin P. A population-based registry as a source of health indicators for rare diseases: the ten-year experience of the Veneto Region's rare diseases registry. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:37.
- 3 Chiu ATG, Chung CCY, Wong WHS, Lee SL, Chung BHY. Healthcare burden of rare diseases in Hong Kong – adopting ORPHAcodes in ICD-10 based healthcare administrative datasets. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:147.

7 BIJLAGE

Aanvullende tabel 1. De longlist en shortlist van zeldzame ziekten in het kader van dit project.

Nr.	indicatiegebied(en)	ZZ subgroep	Belangrijke voorbeelden	ICD 10 Code
1	Neurologisch	Ataxie/Coördinatiestoringen	Friedreich Ataxia	G11.1:
2	Neurologisch	Ataxie/Coördinatiestoringen	Spinocerebellar ataxias (Type 41-43): Voorbeeld type 1	G11.8:
3	Neurologisch	Zeldzame genetische neurodegeneratieve ziekte	Ziekte van Huntington	G10:
4	Neurologisch	Zeldzame genetische neurodegeneratieve ziekte	Erfelijke spastische paraparese	G11.4:
5	Neurologisch	Zeldzame genetische neurodegeneratieve ziekte	Amyotrofe laterale sclerose	G12.2:
6	Neurologisch	Zeldzame neurodegeneratieve ziekte	Progressieve supranucleaire paralyse	G23.1:
7	Neurologisch	Myopathieën	Geen voorbeelden gegeven	Geen voorbeelden gegeven
8	Neurologisch	Zenuwziekten	Natriumkanalopathie-gerelateerde dunnevezelneuropathie	G62.8 G60.8
9	Neurologisch	Epilepsiesyndromen	Epileptische encefalopathie Syndroom van West (G40.4) en het Landau-Kleffner syndroom (G80.3)	G40.3:
10	Neurologisch	Fakomatose	Neurofibromatose Type 1	Q85.0:
11	Neurologisch	Fakomatose	Neurofibromatose Type 2	Q85.0:
12	Neurologisch	Myotone dystrofieën	Duchenne-spierdystrofie	G71.0:
13	Neurologisch	Myotone dystrofieën	Becker-spierdystrofie	G71.0:
14	Neurologisch	Myotone dystrofieën	Type 1: Steinert myotone dystrofie	G71.1:
15	Neurologisch	Myotone dystrofieën	Type 2: Proximale myopathie, PROMM	G71.1:
16	Neurologisch	Erfelijke zenuwziekte	Ziekte van Charcot-Marie-Tooth	G60.0:

17	Neurologisch	Zeldzame neuromusculaire ziekte	Myasthenia gravis	G70.0:
18	Neurologisch	Frontotemporale dementie	Geen voorbeeld gegeven	G31.0:
19	Neurologisch	Zeldzame neurodegeneratieve ziekte	Early-onset parkinsonisme	G20:
20	Neurologisch	Geen voorbeeld gegeven	Primaire gegeneraliseerde dystonie	ex G24.1
21	Hematologisch	Myeloproliferatieve neoplasmen (MPN)	Bcr-Abl positief: Chronische myeloïde leukemie (CML)	C92.1:
22	Hematologisch	Myeloproliferatieve neoplasmen (MPN)	Bcr-Abl negatief: Polycythemia vera (PV) of ziekte van Vaquez	D45:
23	Hematologisch	Myeloproliferatieve neoplasmen (MPN)	Essentiële trombocytomie	D47.3:
24	Hematologisch	Myeloproliferatieve neoplasmen (MPN)	Primaire myelofibrose (PMF)	D47.4:
25	Hematologisch	Myeloproliferatieve neoplasmen (MPN)	Chronische eosinofiele leukemie (CML)	D47.5:
26	Hematologisch	Myeloproliferatieve neoplasmen (MPN)	Chronische neutrofiele leukemie (CNL)	D47.1:
27	Hematologisch	Myeloproliferatieve neoplasmen (MPN)	Niet gerubriceerde MPN (MPN-U)	Geen voorbeeld gegeven
28	Hematologisch	Myeloproliferatieve neoplasmen (MPN)	Eosinofiele MPN met afwijkingen als PDGFRA, PDGFRB, of FGFR1	Geen voorbeeld gegeven
29	Hematologisch	Beenmerginsufficiëntiesyndromen	Aplastische anemie (AA)	D61 (D61.0-3;8-9)
30	Hematologisch	Beenmerginsufficiëntiesyndromen	Paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH)	D59.5:
31	Hematologisch	Mastocytose	Systemische mastocytose	D47:
32	Hematologisch	(Hypoplastisch) myelodysplasiesyndroom (MDS)	Geen voorbeeld gegeven	D46:
33	Hematologisch	Erfelijke hemolytische ziekte	Sikkelcelanemie, Drepanocytose	D57.0 D57.1 D57.2
34	Hematologisch	Zeldzame genetische hematologische stoornis	Hemofilie	Geen voorbeeld gegeven

35	Hematologisch	Plasmacel aandoening	AL Amyloidose	E85.9:
36	Syndroom gerelateerd	Zeldzame genetische syndroom gerelateerde verstandelijke beperking	Kabukisyndroom	Q87.0:
37	Syndroom gerelateerd	Zeldzame genetische syndroom gerelateerde verstandelijke beperking	Rett syndroom	F84.2:
38	Syndroom gerelateerd	Zeldzame genetische syndromen, imprinting-defect (Q87.)	Geen voorbeeld gegeven	Q87:
39	Syndroom gerelateerd	Zeldzame genetische syndromen, imprinting-defect (Q87.)	Silver-Russell syndroom	Q87.1:
40	Syndroom gerelateerd	Zeldzame genetische syndromen, imprinting-defect (Q87.)	Temple-Baraitser syndroom	Q87.1:
41	Syndroom gerelateerd	Zeldzame genetische syndromen, imprinting-defect (Q87.)	Beckwith-Wiedemann syndroom	Q87.3:
42	<i>Syndroom gerelateerd</i>	<i>Zeldzame genetische syndromen, imprinting-defect (Q87.)</i>	<i>22q11.2 deletiesyndroom</i>	<i>D82.1:</i>
43	<i>Syndroom gerelateerd</i>	<i>Zeldzame cytogenetische syndromen met aangeboren afwijkingen en/of verstandelijke beperking</i>	<i>Prader-Willi syndroom</i>	<i>Q87.1:</i>
44	<i>Syndroom gerelateerd</i>	<i>Zeldzame genetische ziekte, chromosomale afwijkingen</i>	<i>Turner syndroom</i>	<i>Q96.0 Q96.1 Q96.2 Q96.3 Q96.4 Q96.8 Q96.9</i>
45	<i>Syndroom gerelateerd</i>	<i>Dwerggroei, typische faciale dysmorphie en aangeboren hartafwijkingen</i>	<i>Noonan syndroom</i>	<i>Q87.1:</i>
46	Metabolisch	Galactosemie	Galactosemie (type 1)	E74.2:
47	Metabolisch	Aangeboren afwijking of aminozuurmetabolisme	Fenylketonurie	E70.0 E70.1
48	Metabolisch	Renale tubulaire aminozuurtransportstoornis	Cystinurie	E72.0:
49	<i>Metabolisch</i>	<i>Lysosomale stapelingsziekte</i>	<i>Ziekte van Fabry</i>	<i>E75.2:</i>
50	Metabolisch	Lysosomale stapelingsziekte	Ziekte van Hunter, Mucopolysaccharidose type 2 (MPS2))	E76.1:

51	Metabolisch	Lysosomale stapelingsziekte	Ziekte van Gaucher	E75.2:
52	Metabolisch	Glycogeenstapelingsziekte	Ziekte van Pompe, Glycogeenstapelingsziekte door zure maltasedeficiëntie	E74.0:
53	<i>Metabolisch</i>	<i>Zeer zeldzame erfelijke multisysteemziekte door ophoping van koper</i>	<i>Ziekte van Wilson</i>	<i>E83.0:</i>
54	Overige	Systemische bindweefselaandoening	Marfansyndroom	Q87.4:
55	Overige	Niet-neoplastische longziekte	Idiopathische longfibrose	J84.1:
56	Overige	Zeldzame botziekte	Osteogenesis imperfecta	Q78.0:
57	Overige	Gegeneraliseerde aandoening van de kleine slagaders, kleine vaten en bindweefsel	Systemische sclerose	M34.0 M34.1 M34.2 M34.8 M34.9
58	Overige	Zeldzame aangeboren afwijkingen, zeldzame neuralebuisdefecten	Geïsoleerde spina bifida	Q05.0 Q05.1 Q05.2 Q05.3 Q05.4 Q05.5 Q05.6 Q05.7 Q05.8 Q05.9
59	Overige	Zeldzame genetische stoornis, kanalopathie	Cystische fibrose, Mucoviscidose	E84.0 E84.1 E84.8 E84.9
60	Overige	Zeldzame genetische stoornissen, zeldzame hepatische en respiratorische stoornissen	Alpha-1-antitrypsine-deficiëntie	Geen voorbeeld gegeven

NB: De ziekten die deel uitmaken van de short list zijn vetgedrukt Voor de cursief geschreven aandoeningen waren verzekeringsclaimsdata beschikbaar.