



# VERSLAG VAN WERKPAKKET 3

## PATIËNTGERICHTE MODELLEN VAN GOEDE PRAKTIJKEN VOOR HET BEHEER VAN ZELDZAME ZIEKTEN

Leidende partner van het Werkpakket

Universiteit van Maastricht

WP nr. en titel

WP3 Het ontwikkelen van EMR-modellen voor zorgpaden bij zeldzame ziekten om patiëntgerichte aanbevelingen uit te werken, in lijn met nationale en Europese ontwikkelingen

Activiteitnr. en titel

A3.1, A3.2 en A3.3. Het ontwikkelen van organisatiemodellen voor het beleid inzake zeldzame ziekten in de EMR met gegenereerde en specifieke organisatorische modellen in grensregio's en met aanbevelingen voor nationale en Europese ontwikkelingen.

Verspreidingsniveau

Openbaar

Leveringsdatum

20 maart 2020

Status

*Definitief*

Taal waarin het verslag beschikbaar is

EN – NL – FR – DE



lead partner



With the support of



# INHOUDSOPGAVE

|                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Lijst van auteurs .....                                                                                                         | 3  |
| Projectbeschrijving.....                                                                                                        | 4  |
| Juridische kwesties.....                                                                                                        | 4  |
| Synopsis .....                                                                                                                  | 5  |
| 1 Inleiding.....                                                                                                                | 6  |
| 2 Methoden .....                                                                                                                | 8  |
| 2.1 Onderzoeksopzet .....                                                                                                       | 8  |
| 2.2 Gegevensverzameling en analyse .....                                                                                        | 9  |
| 2.2.1 Focusgroepen.....                                                                                                         | 9  |
| 2.2.2 Microsimulatie .....                                                                                                      | 10 |
| 2.2.3 Beknopt literatuuronderzoek.....                                                                                          | 11 |
| 3 Resultaten .....                                                                                                              | 13 |
| 3.1 Betere awareness van zeldzame ziekten in de eerstelijnszorg en geïntegreerde diagnostische zorg voor zeldzame ziekten ..... | 13 |
| 3.2 Het aanstellen van een trajectbegeleider voor zeldzame ziekten.....                                                         | 15 |
| 4 Conclusies .....                                                                                                              | 17 |
| 4.1 Belangrijkste bevindingen.....                                                                                              | 17 |
| 4.2 Aanbevelingen .....                                                                                                         | 17 |
| 4.3 De sterke punten en de beperkingen van het onderzoek .....                                                                  | 18 |
| 5 Lijst van afkortingen en letterwoorden .....                                                                                  | 20 |
| 6 Bibliografie .....                                                                                                            | 21 |
| 7 BIJLAGEN .....                                                                                                                | 23 |
| 7.1 BIJLAGE 1 – Aannames bij de microsimulatie.....                                                                             | 23 |
| 7.2 BIJLAGE 2 – Documenten als deel van het beknopte literatuuronderzoek.....                                                   | 24 |

## LIJST VAN AUTEURS

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

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*

**Interreg**  
Euregio Meuse-Rhine  
European Regional Development Fund  
[www.interregemr.eu](http://www.interregemr.eu)

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](http://www.emradi.eu)

## JURIDISCHE KWESTIES

Dit verslag is 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 betrokken partnerorganisaties in het project. Voor dit onderzoek was geen toestemming vereist van een ethische commissie.

## SYNOPSIS

*In de loop van het EMRaDi project hebben we kunnen constateren, dat de aantallen patiënten met een zeldzame ziekte in de Euregio Maas-Rijn (EMR) van dusdanige omvang zijn, dat een systematische aanpak gewenst is. Deze conclusie wordt ondersteund door patiëntervaringen. In het WP2 veldonderzoek kwamen uit de interviews met patiënten vooral twee aspecten naar voren: de termijn waarop een diagnose wordt gesteld en de belasting, die patiënten met bepaalde zeldzame ziekten en hun mantelzorgers ervaren bij het organiseren van de multidisciplinaire zorg, die zeldzame ziekten met zich meebrengen. Het doel van dit Werkpakket was het bepalen van mogelijke verbeteringen in zorgpaden voor patiënten met een zeldzame ziekte in de EMR met de nadruk op het bespoedigen van het stellen van een diagnose en het verminderen van de belasting voor patiënten en mantelzorgers betreffende de coördinatie.*

*De gebruikelijke aanpak bij het optimaliseren van zorgpaden maakt gebruik van methodes uit de wetenschap van de logistiek, bijvoorbeeld microsimulatie. Deze methoden werden voorheen toegepast om verschillende aspecten van de zorg te optimaliseren, zoals het verkorten van wachttijden en het beoordelen of het openen van extra afdelingen of het inhuren van extra personeel kosteneffectief is. Voor microsimulaties is gewoonlijk een grote hoeveelheid data nodig, die een beschrijving geven van het systeem, zoals informatie over het aantal patiënten en zorgverleners, de doorverwijspatronen en de voorspelbaarheid daarvan en de kenmerken van de interactie tussen patiënten en zorgverleners. De beschikbare gegevens over zeldzame ziekten in de EMR waren ontoereikend.*

*Daarom hebben we een alternatieve aanpak gehanteerd, namelijk participerende dynamische simulatiemodellering. We hebben kwalitatieve informatie verzameld bij de zorgverleners en patiënten over zorgpaden bij zeldzame ziekten en hebben een aantal innovaties in patiëntenzorg vastgesteld, die door deze partijen als interessant werden ervaren. Daarna hebben we deze innovaties onderzocht door middel van een simulatieomgeving om de beste ideeën eruit te halen. Daar waar dit niet mogelijk was, hebben we gebruik gemaakt van relevante ervaringen met andere chronische ziekten, zoals dementie en hartfalen. De resultaten hebben we vervolgens voorgelegd aan patiënten en aan specialisten op het gebied van zeldzame ziekten om te kijken of ze aannemelijk waren en om de meest belovende innovaties te bepalen.*

*De twee innovaties die als meest belovend uit de bus kwamen waren:*

- *Eerstelijnszorgverleners (d.w.z. HA) aanmoedigen om potentiële zeldzame ziekten te detecteren en de patiënten door te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum voor een diagnose;*
- *Het aanstellen van trajectbegeleiders om de patiënten met een zeldzame ziekte en hun mantelzorgers te ondersteunen bij het coördineren van de multidisciplinaire zorg.*

*Wij bevelen aan om deze twee zorgpadinnovaties als pilot projecten in de EMR te testen in de context van goed opgezette klinische tests. Daarnaast roepen wij de Europese Unie en de nationale regeringen op om de infrastructuur voor onderzoek naar zorgverlening, die relevant is voor zeldzame ziekten te verbeteren, en vragen wij de zorgverzekeraars om na te denken over het ontwikkelen van terugbetalingssystemen voor grensoverschrijdende consulten voor patiënten met een zeldzame ziekte.*

## 1 INLEIDING

Werkpakket 3 had als doel het ontwikkelen van organisatiemodellen voor het beleid met betrekking tot zeldzame ziekten (ZZ) in de Euregio Maas-Rijn (EMR) en vooral het voorzien in een generiek organisatiemodel voor het beleid met betrekking tot zeldzame ziekten in grensregio's, meer specifiek EMR organisatiemodellen voor het beleid met betrekking tot een selectie van zeldzame ziekten. Daarnaast wilde het project aanbevelingen formuleren voor nationale ontwikkelingen en ontwikkelingen binnen de Europese Unie. Het baseert zich op de inzichten uit Werkpakket 1 met betrekking tot de epidemiologie van zeldzame ziekten in de EMR en Werkpakket 2 betreffende veldonderzoek naar bestaande zorgpaden voor patiënten met een zeldzame ziekte alsmede op de participatie van stakeholders in Werkpakket 4 en 5. Dit Rapport behandelt de kwestie van het optimaliseren van zorgpaden voor patiënten met een zeldzame ziekte in de EMR en in de Europese Unie.

In ons rapport over de vraag en de noden van patiënten met een zeldzame ziekte<sup>1</sup>, hebben wij de nadruk gelegd op het feit, dat zeldzame ziekten vaak worden geassocieerd met een lange wachttijd tussen het optreden van de eerste symptomen en de definitieve diagnose – de zogenaamde diagnose-odyssee, die waarschijnlijk het gevolg is van het gebrek aan wijdverbreide kennis over zeldzame ziekten en de beperkte beschikbaarheid van relevante diagnostische procedures (bvb. exoom-sequencing). De Global Commission to End the Diagnostic Odyssey for Children with a Rare Disease – een samenwerkingsverband tussen ZZ-patiëntengroepen, zorgverleners, onderzoeksinstituten en de industrie – beweert, dat de gemiddelde wachttijd voor een diagnose bij kinderen met een zeldzame ziekte 4,8 jaar is en waarschuwt, dat verlate diagnoses kunnen leiden tot onjuiste zorg en voortschrijding van de ziekte.<sup>2</sup> Een EURORDIS survey betreffende acht zeldzame ziekten in Europa heeft aangetoond, dat een kwart van de patiënten te maken had met een diagnosetermijn van 5-30 jaar en dat bijna de helft (40%) gedurende die periode een onjuiste diagnose gesteld kreeg.<sup>3</sup>

Zeldzame ziekten vragen net als andere meer gangbare chronische ziekten om complexe interdisciplinaire zorg met meerdere medische specialismen en samenwerking van gezondheidsprofessionals<sup>4</sup>. Dit zorgt voor extra belasting voor patiënten met een zeldzame ziekte en hun mantelzorgers, waarbij de eerstelijnsartsen meestal niet in staat zijn om hen te ontlasten. Dit wordt ook voor de EMR bevestigd door de uitkomsten van 62 interviews met patiënten en mantelzorgers als onderdeel van WP2. De patiënten en hun naasten gaven aan, dat zij met 6 (polycythemie vera) tot 25 (Rett syndroom) verschillende specialisten en gezondheidsprofessionals te maken hadden voor de totale zorgverlening in het kader van hun zeldzame ziekte. Zij gaven daarnaast aan, dat zij nood hadden aan een centrale contactpersoon gedurende de hele behandeling, die hen kan ondersteunen bij het coördineren van de zorg.

Het is van belang om hierbij aan te geven, dat beide uitdagingen direct voortkomen uit de wijze waarop de zorg aan patiënten met een zeldzame ziekte wordt georganiseerd en dat de oplossing kan liggen in het verbeteren van de zorgpaden, waar deze patiënten mee te maken hebben. Daarom hebben wij ons in dit Werkpakket geconcentreerd op het onderzoeken van innovaties in het zorgpad, die een directe en positieve impact zouden kunnen hebben op de diagnosetermijn en patiënten zouden kunnen helpen bij het coördineren van de zorg, zowel in de EMR als in breder verband, namelijk de Europese Unie.



De rest van dit Rapport is als volgt onderverdeeld: In het onderdeel Methoden wordt onze aanpak beschreven met betrekking tot de simulatie van zorgpaden met betrekking tot zeldzame ziekten in de EMR en het formuleren van veelbelovende verbeteringen. Het onderdeel Resultaten geeft een uitvoerige beschrijving van de twee verbeteringen, het doorverwijzen naar centrale diagnostische centra voor zeldzame ziekten en het aanstellen van trajectbegeleiders. In het laatste deel delen we onze ervaringen met betrekking tot het onderzoeksproces en geven we aanbevelingen voor een verdere verbetering van zorgpaden voor zeldzame ziekten in de EMR en de Europese Unie.

## 2 METHODEN

### 2.1 ONDERZOEKSOPZET

Het optimaliseren van zorgpaden omvat een geheel van verschillende technieken en benaderingen, doorgaans puttend uit andere vakgebieden, waaronder het bedrijfsleven, productie en logistiek. Iedere herstructurering van zorgpaden begint met het opzetten van een zorgpadkaart, die een beschrijving geeft van het traject, dat de fysieke patiënt moet afleggen, de informatiestromen en de verantwoordelijkheden van de betreffende medewerkers<sup>5</sup>. Het in kaart brengen van zorgpaden vereist echter een grote hoeveelheid gegevens uit een goed gedefinieerde organisatorische context. Bij zeldzame ziekten ontbreken deze beide elementen. Een van de oorzaken is, dat de gezondheidsinformatiesystemen in de EMR niet ontwikkeld genoeg zijn voor het ondersteunen van onderzoek naar de zorgverlening met betrekking tot zeldzame ziekten<sup>6</sup>. De tweede reden is, dat de actuele ZZ zorgpaden in de meeste zorginstellingen in de EMR meestal een *ad hoc* karakter hebben, vanwege het (geconstateerde) lage aantal patiënten. Tot slot willen wij aanbevelingen doen voor innovatie in de zorgpaden voor meerdere groepen zeldzame ziekten, wat een aanpak vereist die los staat van een specifieke organisatorische context.

Wij passen een alternatieve methode toe, waarbij een virtueel generiek zorgpad wordt gegenereerd op basis van de ervaringen van patiënten en zorgverleners. We gaan hierbij uit van participerende dynamische simulatiemodelling – een systeemwetenschappelijke methode, waarbij een complex system wordt gerecreëerd in een virtuele omgeving, die werd toegepast ter ondersteuning van het gezondheidszorgbeleid in Australië<sup>7</sup>. De aanpak betreft de stakeholders in het proces en maakt gebruik van hun expertise voor het opzetten van de simulatie en eveneens voor het toetsen van de resultaten. De methode is gebaseerd op het *a priori* bepalen van interventies of scenario's, in ons geval innovaties in het zorgpad, waarvan de resultaten vervolgens worden verwerkt in de simulatie. Voor meer informatie over het gebruik van participerende dynamische simulatiemodellen en case studies over het gebruik ervan om behandelingen op te zetten ter voorkoming van alcohol gerelateerd misbruik, het verminderen van overgewicht en obesitas bij kinderen en het verbeteren van zorgverlening voor diabetes bij zwangerschap, verwijzen we naar de publicatie van Freebairn *et al.*<sup>7</sup>

De implementatie van ons participerende dynamische simulatiemodel bestond uit drie fasen:

1. Het verkrijgen van een generiek ZZ zorgpad van de stakeholders.
2. Het genereren en analyseren van een gesimuleerd generiek ZZ zorgpad
3. Het toetsen van de resultaten en aanbevelingen uit de simulatie

Stap 1 en 3 vonden plaats met focusgroepen bestaande uit patiënten en zorgverleners, die respectievelijk betrokken waren bij Werkpakket 4 en 5 van het EMRaDi-Project. Stap 2 betrof het opzetten van een microsimulatie van een cohort van gelijksoortige patiënten in diverse stadia, die door middel van diverse scenario's aan de slag gingen met het generieke ZZ zorgpad. Daarnaast werd er een beknopt literatuuronderzoek uitgevoerd. In de volgende twee paragrafen wordt hier verder op ingegaan.



## 2.2 GEGEVENSVERZAMELING EN ANALYSE

### 2.2.1 FOCUSGROEPEN

Voor stap 1 en 3 van ons onderzoek hebben we twee afzonderlijke focusgroepen opgezet van patiënten en zorgverleners. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de sessies, de deelnemers en de behandelde thema's.

*Tabel 1 Overzicht van de sessies met de focusgroepen*

| Sessie                                                                                                         | Datum                     | Deelnemers                                        | Thema's                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patiënten 1</b>                                                                                             | 8 november 2018           | Vier patiënten met een zeldzame ziekte uit de EMR | Doel van de activiteit<br>Simulatie als tool voor het optimaliseren van zorgpaden                                                                                                                                                                                             |
| <b>Zorgverleners 1</b>                                                                                         | 17 december 2018          | Drie specialisten in zeldzame ziekten uit de EMR  | Aanvankelijke opzet van ZZ zorgpaden en de belangrijkste uitkomsten<br>Voorgestelde scenario's voor onderzoek, vooral innovaties die zouden kunnen leiden tot een verkorting van de diagnosetermijnen en vermindering van de coördinatielast voor patiënten en mantelzorgers. |
| <b>Patiënten 2</b>                                                                                             | 23 mei 2019               | Vier patiënten met een zeldzame ziekte uit de EMR | Voorlopige resultaten uit de simulatie<br>Aanbevelingen                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Zorgverleners 2*</b>                                                                                        | 1 juni - 1 september 2019 | Twee specialisten in zeldzame ziekten uit de EMR  |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>* Deze sessie werd virtueel gehouden per telefoon en e-mail omdat de deelnemers niet beschikbaar waren.</b> |                           |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                               |

De sessies met de focusgroepen maakten deel uit van de andere activiteiten in het kader van het EMRaDi-project, namelijk het Patiëntenklankbord (Werkpakket 5) en Academisch ziekenhuisnetwerk (Werkpakket 4).

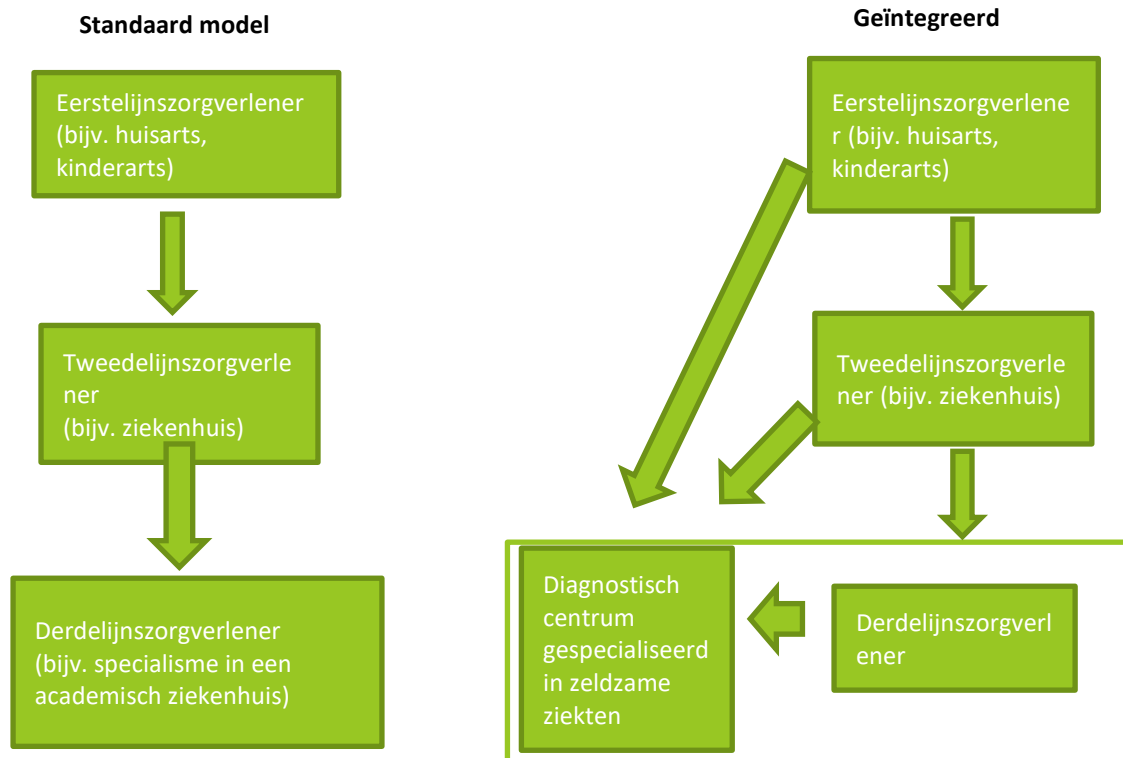
De sessies met de focusgroepen werden geleid door onderzoekers van de UM en duurden ongeveer 30 minuten. Voor elke sessie werd een protocol opgezet met daarin de te behandelen thema's en de te beantwoorden vragen. De inhoud van de sessies werd weergegeven in een verslag, dat door alle deelnemers werd gecontroleerd.

De resultaten van de sessies werden vervolgens gebruikt voor het opzetten van de simulatie en het uitvoeren van het beknopte literatuuronderzoek (de eerste twee sessies) en het formuleren van de uiteindelijke conclusies en aanbevelingen (tweede twee sessies).

### 2.2.2 MICROSIMULATIE

Voor stap 2 van het onderzoek hebben we een eenvoudige microsimulatie opgezet<sup>8</sup>. Ieder individu in de simulatie kon in een van beide stadia ingedeeld worden, niet-gediagnosticeerd en correct gediagnosticeerd, terwijl er verder geen ander onderscheid werd gemaakt tussen de individuen in de simulatie (zoals leeftijd, geslacht, gezondheidsstatus, enz.). De simulatie bestond uit een cohort van tienduizend patiënten, die in een zorgpad zaten, zoals weergegeven in Figuur 1 (standaardmodel). De cohort werd gedurende 36 cycli van ieder één maand gevolgd. De uitkomsten die werden gesimuleerd waren: het deel van de cohort dat een diagnose had gekregen binnen 12 maanden en 36 maanden en de totale gemiddelde kosten per individu over 36 maanden. Bij de implementatie van het model werd gebruik gemaakt van R<sup>9</sup>.

Iedere etappe in het zorgpad werd geassocieerd met de kans op het overgaan van niet-gediagnosticeerd naar juist gediagnosticeerd en met de kans door te worden verwezen naar een ander deel van het systeem (pijltjes in Figuur 1). Deze kansen werden geschat op basis van de literatuur en de input van de focusgroepen (Bijlage 1). De kosten zijn afgeleid van het gezondheidszorgstelsel van Nederland waarbij geschatte referentietarieven van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZA) uit 2019 werden gebruikt. Houd er wel rekening mee, dat het doel van het model niet een volledige kostenutiliteitsanalyse is, maar samen met de deelnemers van de focusgroepen zoeken naar potentiële innovaties in het zorgpad en bepalen welke innovatieve ideeën de grootste potentie hebben voor nader onderzoek.



*Figuur 1 In de microsimulatie gebruikte zorgpaden voor patiënten met een zeldzame ziekte.*

Op basis van de input van de focusgroepen, hebben wij ons geconcentreerd op het vergelijken van het standaardmodel met een scenario waarin een in zeldzame ziekten gespecialiseerd diagnostisch centrum voorhanden was en waarin gewerkt werd aan het vergroten van het awareness bij de eerstelijnszorgverleners om de kans op doorverwijzing naar een dergelijk centrum te vergroten. De resultaten uit de microsimulatie werden tijdens de tweede twee sessies getoond aan de focusgroep (stap 3 van het onderzoek).

### 2.2.3 BEKNOPT LITERATUURONDERZOEK

We hebben een beknopt literatuuronderzoek uitgevoerd met betrekking tot de wetenschappelijke publicatie over trajectbegeleiders<sup>10</sup>. Dit kwam in de plaats van de microsimulatie van deze innovatie omdat er te weinig gegevens voorhanden waren.

#### Toelatingscriteria

We wilden gebruik maken van systematische reviews en meta-analyses van experimentele en empirische studies naar het effect van het instellen van trajectbegeleiders in de context van chronische ziekten. Alle algemene somatische chronische patiëntengroepen werden daarin meegenomen. Alcohol- of drugsverslaving en gemarginaliseerde sociale groepen werden buiten beschouwing gelaten. Alle uitkomsten met betrekking tot effectiviteit en efficiency waren van belang,

inclusief sterftcijfers, kwaliteit van leven, aanspraak op de gezondheidszorg en kosten. We hebben ons onderzoek beperkt tot de laatste 10 jaar (publicaties vanaf 2010) en tot de Engelse taal.

### Onderzoeksstrategie

We hebben MEDLINE en de Cochrane Library doorzocht op MeSH-termen met betrekking tot trajectbegeleiding, waarbij gebruik werd gemaakt van de systematische review en meta-analysefilters evenals de publicatiedatumfilter.

### Selectie en synthese

Alle resultaten uit bovengenoemde bronnen werden overgenomen in een endnote database. De relevante resultaten werden geselecteerd op basis van titel, samenvatting en tot slot de integrale tekst. Alle gebruikte publicaties werden onder elkaar gezet met betrekking tot de setting en de interventie met een overzicht van resultaten (Bijlage 2).

De resultaten van het beknopte literatuuronderzoek werden tijdens de tweede twee sessies getoond aan de focusgroepen (stap 3 van het onderzoek).

### 3 RESULTATEN

De twee innovaties, die tijdens de sessies met de focusgroepen als meest belovend uit de bus kwamen waren:

1. Eerstelijnszorgverleners (d.w.z. HA) aanmoedigen attentief te zijn op potentiële zeldzame ziekten en de patiënten door te verwijzen naar een gespecialiseerd diagnostiek centrum; en
2. Het aanstellen van trajectbegeleiders om de patiënten met een zeldzame ziekte en hun mantelzorgers te ondersteunen bij het coördineren van de multidisciplinaire zorg.

De eerste innovatie werd bovendien geëvalueerd door middel van de al eerder omschreven microsimulatie. Er waren onvoldoende gegevens voorhanden om een microsimulatiemodel op te zetten voor de tweede innovatie, daarom hebben wij inzicht verschaft in de effecten ervan door middel van een beknopt wetenschappelijk literatuuronderzoek.

De rest van dit gedeelte bevat beschrijvingen van iedere zorgpadinnovatie afzonderlijk en geeft een overzicht van de doeltreffendheid ervan.

#### 3.1 BETERE AWARENESS VAN ZELDZAME ZIEKTEN IN DE EERSTELIJNSZORG EN GEÏNTEGREERDE DIAGNOSTISCHE ZORG VOOR ZELDZAME ZIEKTEN

Uit de discussie in de eerste sessies van de focusgroep kwamen twee innovaties naar voren die een verbetering zouden kunnen betekenen voor de diagnostische odyssee. De eerste bestond uit een betere awareness van eerstelijnszorgverleners van zeldzame ziekten, onder meer door hen te voorzien van een signaallijst met verschijnselen en symptomen, die over het algemeen samenhangen met zeldzame ziekten (meer informatie hierover in het Rapport van Werkpakket 4). Echter, indien een eerstelijnszorgverlener het bestaan van een zeldzame ziekte vermoedt, dan blijken de diagnostische expertise en faciliteiten binnen de EMR en de Europese Unie nog steeds te gefragmenteerd. Het creëren van bewustzijn zou het effectiefst zijn indien er slechts één instelling (of een klein aantal) zou zijn, waar een eerstelijnszorgverlener patiënten naar zou kunnen doorverwijzen bij vermoeden van een zeldzame ziekte. De geraadpleegde patiënten waren ook van mening, dat zo'n oplossing het huidige heen en weer sturen tussen de verschillende specialisten zou kunnen voorkomen.

Daarom hebben we beide scenario's, de betere awareness onder de eerstelijnszorgverleners en een in zeldzame ziekten gespecialiseerd diagnostisch centrum (dat verbonden is aan een derdelijnszorgverlener in de regio), opgenomen in onze microsimulatie en de resultaten vergeleken met het basisscenario. Het eerste werd gesimuleerd als een kans groter dan 0 op een eerstelijnszorgverlener, die een nog niet gediagnosticeerde patiënt met een zeldzame ziekte doorverwijst naar een gespecialiseerde diagnostische zorgverlener. We hebben zowel de kans van 5% en 10% op doorverwijzen gesimuleerd om de ontvankelijkheid van de uitkomsten van onze aannames te testen.

De tweede werd gesimuleerd door de kans op het correct diagnosticeren van een zeldzame ziekte bij een derdelijnszorgverlener te vergroten van 20% naar 50%. Dit laatste veronderstelt verschillende praktische verbeteringen. Zoals een lage drempel voor exoomsequencing, een multidisciplinair team van specialisten in zeldzame ziekten en een lage drempel voor het presenteren van de case aan een

Europees referentienetwerkpanel. De waarde van 50% (meer dan het dubbele van het aantal succesvolle diagnoses in vergelijking tot het basisscenario) werd voorgesteld door deelnemers van de focusgroepen.

*Tabel 2 Resultaten van de microsimulatie*

| Model                                                                                    | Kosten (36m) | Diagnose gesteld (12m) | Diagnose gesteld (36m) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------|------------------------|
| Standaardzorg                                                                            | € 12.198     | 26%                    | 63%                    |
| 5% kans op doorverwijzen door HA naar een gespecialiseerde diagnostische zorgverlener    | € 12.158     | 33%                    | 72%                    |
| 5% kans van alle op doorverwijzing naar een gespecialiseerde diagnostische zorgverlener  | € 12.326     | 35%                    | 75%                    |
| 10% kans op doorverwijzen door HA naar een gespecialiseerde diagnostische zorgverlener   | € 12.166     | 38%                    | 79%                    |
| 10% kans van alle op doorverwijzing naar een gespecialiseerde diagnostische zorgverlener | € 12.335     | 41%                    | 83%                    |

De resultaten (Tabel 2) leiden tot twee belangrijke conclusies. De eerste conclusie stelt, dat de inzet voor meer awareness bij de eerstelijnszorgverleners – waarbij de kans toeneemt dat deze doorverwijzen naar in zeldzame ziekten gespecialiseerde diagnostische centra – de meest toegevoegde waarde heeft met betrekking tot het effect op het percentage gediagnosticeerde gevallen in vergelijking met het verhogen van het aantal doorverwijzingen op andere niveaus in het systeem. Een verklaring hiervoor kan liggen in het feit, dat eerstelijnszorgverleners in ons model (evenals in werkelijkheid) de hoogste contactfrequentie hebben met niet-gediagnosticeerde patiënten met een zeldzame ziekte, waardoor verbeteringen op dit niveau het meeste effect hebben.

De tweede conclusie stelt, dat het instellen van een kostbare gespecialiseerde diagnostische zorgverlener (zie Bijlage 1 voor de kostenberaming) niet leidt tot hogere kosten, maar leidt tot een hoger percentage succesvolle diagnoses. Dit is eveneens geen onverwacht resultaat, aangezien een hogere kans op een succesvolle diagnose leidt tot minder heen-en-weer sturen van patiënten binnen het systeem, daardoor wordt de opstapeling van zorgkosten in verband met de diagnostische odyssee een halt toegebracht. De totale kosten zullen in werkelijkheid afhangen van de behandelingskosten, die sterk verschillen al naar gelang de aard van de zeldzame ziekte. Deze zijn daarom niet meegenomen in onze simulatie.



In algemene zin kunnen we concluderen, dat wanneer we de eerstelijnszorgverleners voorzien van de nodige kennis over zeldzame ziekten en een duidelijk traject voor het doorverwijzen naar een diagnostische zorgverlener, de diagnosetermijn zou worden verkort zonder toename van de zorgkosten in verband met het stellen van de diagnose van de ziekte.

In het eindrapport van het EMRaDi-project en het WP4 Rapport worden de stappen genoemd, die voor dit doel reeds zijn geïmplementeerd gedurende de loop van het project, waaronder het opleiden van HA en het beschikbaar stellen van een factsheet ten behoeve van eerstelijnszorgverleners zodat zij meer oog hebben voor het opsporen van zeldzame ziekten en als ondersteuning van patiënten en mantelzorgers.

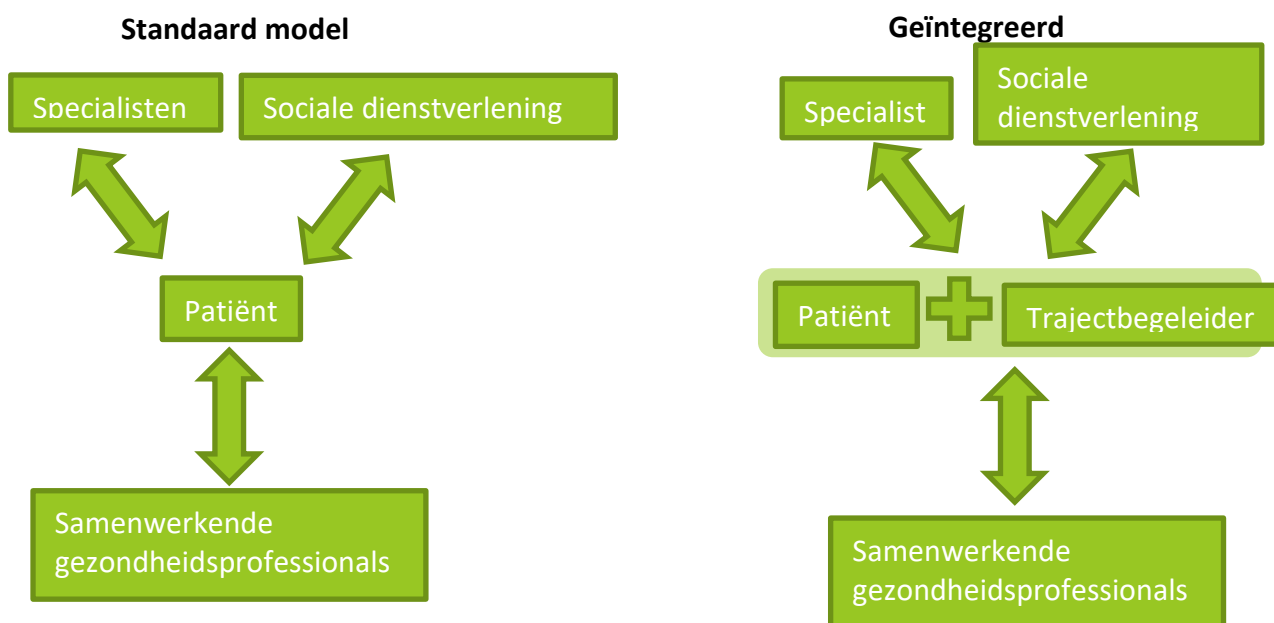
### 3.2 HET AANSTELLEN VAN EEN TRAJECTBEGELEIDERS VOOR ZELDZAME ZIEKTEN

Uit de focusgroep kwam nog een innovatie naar voren, die zou kunnen zorgen voor het verminderen van de door de ZZ patiënten en hun mantelzorgers ervaren belasting vanwege het coördineren van de zorg. Op basis van de ervaringen uit andere Europese projecten (e.g. Innovcare, <https://innovcare.eu/>) en andere complexe behandelingsprocedures (zoals stamceltransplantatie in Nederland) wezen de deelnemers het aanstellen van trajectbegeleiders aan als een veelbelovende innovatie voor patiënten met een zeldzame ziekte in de EMR en de Europese Unie.

Omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar waren om deze werkwijze om te zetten in een microsimulatiemodel, hebben we een beknopt literatuuronderzoek uitgevoerd betreffende trajectbegeleiders in de context van andere chronische ziekten.

Van de 105 unieke reviews die zijn beoordeeld, hebben wij er 16 in ons overzicht opgenomen. Bijlage 2 geeft een overzicht van alle geraadpleegde publicaties. De reviews hadden betrekking op verschillende patiëntencategorieën, waaronder zowel patiënten lijdend aan somatische ziekten (zoals hoge bloeddruk, artrose en hartfalen) als psychiatrische aandoeningen (zoals dementie en depressie). Trajectbegeleiding werd in de meeste gevallen gedefinieerd als een vorm van interventie waarin de vijf hoofdelementen uit de Standards of Practice for Case Management aanwezig zijn: Afweging, plannen, faciliteren, zorgcoördinatie, evaluatie en belangenbehartiging<sup>11</sup>. Trajectbegeleiders waren in de meeste gevallen praktijkondersteuners. De resultaten van het inzetten van trajectbegeleiding verschilden per aandoening, omstandigheden en implementatie. De reviews kwamen tot tegenstrijdige resultaten wat betreft de klinische resultaten en het gebruik van zorgbudgetten, waaronder institutionalisering, wanneer trajectbegeleiding werd vergeleken met standaard zorg. Overigens veronderstellen de kwalitatieve syntheses, dat de patiënten en hun mantelzorgers positief staan tegenover trajectbegeleiding, dat trajectbegeleiding het vertrouwen vergroot tussen zorgverleners en patiënten, de zorgervaring en de toegang tot zorg verbetert en de door patiënten en mantelzorgers ervaren belasting vermindert door te voorzien in hun noden<sup>12-15</sup>.

Naast het literatuuronderzoek, hebben we ook gekeken naar de resultaten uit het INNOVCare project, voor zover wij weten het enige onderzoek naar trajectbegeleiding, dat gericht is op patiënten met een zeldzame ziekte. Het INNOVCare onderzoek constateerde een verbetering in de mondigheid en het vertrouwen van de patiënten en in de informatieoverdracht, maar geen aanzienlijke verbetering in de kwaliteit van leven<sup>16</sup>.



*Figuur 2 Trajectbegeleidersmodel voor zeldzame ziekten*

## 4 CONCLUSIES

### 4.1 BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN

Uit ons onderzoek kwam naar voren, dat twee innovaties in het zorgpad een positieve bijdrage zouden kunnen leveren aan de ervaring van patiënten met een zeldzame ziekte. Het gaat dan vooral om hun ervaring met betrekking tot de late diagnose (de diagnostische odyssee) en de belasting die het coördineren van de zorg met zich meebrengt.

De eerste innovatie combineert ondersteuning aan eerstelijnszorgverleners (zoals huisartsen) bij het vermoeden van een zeldzame ziekte en het doorverwijzen van deze patiënten naar een gespecialiseerd diagnostisch centrum. Onze microsimulatie laat zien, dat hierdoor de diagnosetermijn eventueel zou kunnen worden ingekort, zonder de zorgkosten, die samenhangen met de diagnostische odyssee van patiënten met een zeldzame ziekte, te laten stijgen.

De tweede innovatie betreft het aanstellen van trajectbegeleiders om de patiënten met een zeldzame ziekte en hun mantelzorgers te ondersteunen bij het coördineren van multidisciplinaire zorg. Hoewel de gegevens over zeldzame ziekten die relevant kunnen zijn voor deze innovatie nogal schaars zijn, laten voorbeelden van andere chronische ziekten zien, dat patiënten en mantelzorgers trajectbegeleiding als een waardevolle ondersteuning ervaren. De klinische uitkomsten en de uitkomsten met betrekking tot het beroep op de zorg in combinatie met het aanstellen van trajectbegeleiders verschilden in de geraadpleegde literatuur per aandoening, context en implementatie. Hiervoor is dus nader onderzoek nodig specifiek gericht op zeldzame ziekten.

### 4.2 AANBEVELINGEN

Op basis van de belangrijkste bevindingen van ons onderzoek kunnen wij een aantal aanbevelingen doen voor de EMR en de Europese Unie.

*Ten eerste*, raden wij aan om de twee als veelbelovend omschreven innovaties (het kweken van awareness bij eerstelijnszorgverleners in combinatie met een in zeldzame ziekten gespecialiseerd diagnostisch centrum en het opzetten van trajectbegeleiding) te testen in de EMR in een context van goed opgezette klinische proeven. Zoals wij zagen in het beknopte literatuuronderzoek is aangetoond, dat het effect van het instellen van trajectbegeleiding afhankelijk is van de context, bovendien hebben we in de literatuur hierover geen informatie gevonden met betrekking tot zeldzame ziekten. Dit kan algemeen worden toegepast op alle zorgpadinnovaties. Indien de voorgestelde interventie zou worden getest in de EMR zou dit een aanvulling kunnen zijn voor een grote leemte in onze kennis en de EMR zou hiermee als regio in de voorhoede komen te staan op het gebied van onderzoek en innovatie betreffende zeldzame ziekten.

Op basis van onze ervaringen in het EMRaDi-project vormen de huidige inspanningen rondom het Kabukisyndroom op de MUMC+ (online portal, netwerk van specialisten, infrastructuur voor gezondheidsinformatie) in combinatie met de netwerkactiviteiten in verband met de initiatieven van

het EMRaDi-project voldoende infrastructuur om te starten met patiëntenrecrutering en de follow-up met als doel de voorgestelde klinische proeven.

*Ten tweede*, met betrekking tot het rapport over de evaluatie van het aantal patiënten met een zeldzame ziekte in de EMR (WP1) herhalen wij nogmaals onze aanbeveling aan de Europese Unie en de nationale regeringen om onderzoek naar gezondheidszorg voor zeldzame ziekten te steunen.

Hieronder verstaan wij: (1) ondersteuning van projecten die gegevensinfrastructuren met betrekking tot zeldzame ziekten opzetten, met inbegrip van gegevensuitwisseling, (2) ondersteuning van projecten die duidelijkheid bieden over de rechtspositie van gegevens over ZZ zorggebruik en (3) ondersteuning van methodologische standaardisatie en het ontwikkelen van richtlijnen voor onderzoek naar gezondheidszorg op het gebied van zeldzame ziekten. Dit zijn noodzakelijke voorwaarden voor toekomstige innovaties in zorgpaden voor zeldzame ziekten. Doen we dit niet, dan zullen patiënten met een zeldzame ziekten de problemen in verband met de zorgverlening, zoals omschreven in de introductie van dit Rapport, als zodanig blijven ervaren.

*Tot slot*, bevelen wij aan, dat zorgverzekeraars, met de steun van de EU, na gaan denken over het ontwikkelen van procedures voor terugbetaling van grensoverschrijdende consulten met betrekking tot ZZ. Dit houdt in: (1) een duidelijke omschrijving van interprofessionele consulten met betrekking tot de diagnose of behandelingsplannen als een afzonderlijk zorgelement, dat kan worden terugbetaald, onafhankelijk van waar in de EU de geraadpleegde gezondheidsprofessional praktijk houdt en (2) een voorrangprocedure instellen voor de terugbetaling van dergelijke zorg voor patiënten met een zeldzame ziekte. Dit is vooral van belang in de context van het ontwikkelen of testen van in zeldzame ziekten gespecialiseerde diagnostische centra, voor welke het noodzakelijk zou kunnen zijn om grensoverschrijdend te kunnen opereren, zodat de kennis over een breed scala aan zeldzame ziekten kan worden samengebracht.

#### 4.3 DE STERKE PUNTEN EN DE BEPERKINGEN VAN HET ONDERZOEK

In ons onderzoek werd voor de eerste keer participierend dynamisch simulatiemodelling toegepast in de context van zeldzame ziekten, daarnaast was het het eerste onderzoek naar zorgmodellen van patiënten met een zeldzame ziekte gebaseerd op stakeholders op eurregionaal niveau. Door de focus te leggen op de deelname van stakeholders werd een reflectieproces tot stand gebracht over de ervaringen met betrekking tot de zorgverlening van patiënten met een zeldzame ziekte in de EMR, dat waarschijnlijk zal uitstijgen boven het EMRaDi-project. Het onderzoek beschrijft concrete innovaties, die veel instemming krijgen van patiënten en mantelzorgers, naast veelbelovende empirische onderbouwingen. Het beschrijft hierbij een duidelijk traject voor verder onderzoek, zoals omschreven in het voorgaande deel.

In veel opzichten was onze studie beperkt. Het aantal deelnemers aan de focusgroepen was laag, hoewel ze een goede vertegenwoordiging waren van de patiëntencategorieën en geografische gebieden in het EMRaDi-project. De door ons opgezette microsimulatie is eenvoudig en maakt geen onderscheid tussen leeftijden, gezondheidssystemen, ziekten en andere individuele kenmerken van de patiënten. Overigens was het nooit de bedoeling, dat het zou fungeren als een nauwkeurig, autonoom analytisch instrument, maar eerder als een uitgangspunt voor een discussie tussen stakeholders. Het model vormt een gedegen uitgangspunt voor verder onderzoek. Tot slot waren de

gegevens (ervaringen van stakeholders en wetenschappelijke literatuur), die werden gebruikt om tot innovaties in het zorgpad te komen en deze te evalueren beperkt in reikwijdte en daarom geven ze een incompleet beeld. Misschien dat andere innovaties relevanter en effectiever blijken te zijn voor patiënten met een zeldzame ziekte. Toch kunnen wij door ons onderzoek van de beschikbare informatie met de voor dit Project toegepaste methodologie, de aandacht vestigen op het schaarse onderzoek, dat is gedaan naar de zorg gericht op zeldzame ziekten. We kunnen een aantal oorzaken aanwijzen voor deze schaarste en specifieke aanbevelingen doen voor initiatieven op Europees of nationaal niveau, waarmee een begin kan worden gemaakt voor het verbeteren van deze situatie.

## 5 LIJST VAN AFKORTINGEN EN LETTERWOORDEN

(in alfabetische volgorde)

|                  |                                                                                                 |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>bijv.</b>     | Bijvoorbeeld                                                                                    |
| <b>EMR</b>       | Euregio Maas-Rijn                                                                               |
| <b>EU</b>        | Europese Unie                                                                                   |
| <b>EUR</b>       | Euro €                                                                                          |
| <b>HA</b>        | Huisarts                                                                                        |
| <b>ICU</b>       | Intensive Care Unit                                                                             |
| <b>INNOVCare</b> | Innovatieve patiëntgerichte aanpak voor het verlenen van welzijnszorg bij complexe aandoeningen |
| <b>MUMC+</b>     | Maastricht University Medical Centre +                                                          |
| <b>ZZ</b>        | Zeldzame ziekte                                                                                 |



## 6 BIBLIOGRAFIE

1. Hrzc R, Clemens T, Schöder-Bäck P, Brand H. Report on the demands and needs of patients. 2018. EMRaDi project, [www.emradi.eu](http://www.emradi.eu)
2. Global Commission to End the Diagnostic Odyssey for Children with a Rare Disease. <https://www.globalrarediseasecommission.com/AboutUs>. Accessed March 16, 2020.
3. Eurordis. Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe ('EurordisCare 2'). 2018. [https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact\\_Sheet\\_Eurordiscare2.pdf](https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_Eurordiscare2.pdf). Accessed March 16, 2020.
4. Coles V, Chan G, Palczewski K, Lewis K, Ho J. The Importance of Complex Care Coordination. 2018. doi:10.13140/RG.2.2.31979.44324
5. Mould G, Bowers J, Ghattas M. The evolution of the pathway and its role in improving patient care. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(5):e14-e14. doi:10.1136/qshc.2009.032961
6. Hrzc R, Clemens T, Schöder-Bäck P, Brand H. Report evaluating the number of patients with rare diseases. 2020.
7. Freebairn L, Rychetnik L, Atkinson J-A, et al. Knowledge mobilisation for policy development: implementing systems approaches through participatory dynamic simulation modelling. *Health Res Policy Syst*. 2017;15(1). doi:10.1186/s12961-017-0245-1
8. Krijkamp EM, Alarid-Escudero F, Enns EA, Jalal HJ, Hunink MGM, Pechlivanoglou P. Microsimulation Modeling for Health Decision Sciences Using R: A Tutorial. *Med Decis Making*. 2018;38(3):400-422. doi:10.1177/0272989X18754513
9. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria; 2018. <https://www.R-project.org/>.
10. Tricco AC, Antony J, Zarin W, et al. A scoping review of rapid review methods. *BMC Med*. 2015;13(1):224. doi:10.1186/s12916-015-0465-6
11. Case Management Society of America. Standards of practice for case management. 2016. <https://www.miccsi.org/wp-content/uploads/2017/03/CMSA-Standards-2016.pdf>. Accessed March 17, 2020.
12. King AJL, Johnson R, Cramer H, Purdy S, Huntley AL. Community case management and unplanned hospital admissions in patients with heart failure: A systematic review and qualitative evidence synthesis. *J Adv Nurs*. 2018;74(7):1463-1473. doi:10.1111/jan.13559
13. Joo JY, Liu MF. Experiences of case management with chronic illnesses: a qualitative systematic review. *Int Nurs Rev*. 2018;65(1):102-113. doi:10.1111/inr.12429
14. Askerud A, Conder J. Patients' experiences of nurse case management in primary care: a meta-synthesis. *Aust J Prim Health*. 2017;23(5):420. doi:10.1071/PY17040

15. Khanassov V, Vedel I. Family Physician-Case Manager Collaboration and Needs of Patients With Dementia and Their Caregivers: A Systematic Mixed Studies Review. *Ann Fam Med*. 2016;14(2):166-177. doi:10.1370/afm.1898
16. Juliet Tschank, Katharina Handler, Nela Šalamon, Stefanie Konzett-Smoliner. The effects of a case management approach on the quality of life of rare disease patients in Salaj, Romania: a pilot randomised control trial of efficacy. 2018. [https://innovcare.eu/wp-content/uploads/2018/12/INNOVCare\\_WP7\\_Evaluation-report\\_final-version.pdf](https://innovcare.eu/wp-content/uploads/2018/12/INNOVCare_WP7_Evaluation-report_final-version.pdf). Accessed March 16, 2020.

## 7 BIJLAGEN

### 7.1 BIJLAGE 1 – AANNAMES BIJ DE MICROSIMMULATIE

| Domein                                        | Locatie                                    | Kans/geschatte kosten                                              |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Kans op een diagnose</b>                   | Thuis                                      | 0,1%                                                               |
|                                               | Bij de HA                                  | 1%                                                                 |
|                                               | In een ziekenhuis                          | 10%                                                                |
|                                               | In een academisch ziekenhuis               | 20%                                                                |
|                                               | Bij een geïntegreerde diagnostische dienst | 50%                                                                |
| <b>Kans op doorverwijzing (basisscenario)</b> | HA naar het ziekenhuis                     | 40%                                                                |
|                                               | Ziekenhuis naar een academisch ziekenhuis  | 25%                                                                |
| <b>Kosten</b>                                 | Bij de HA                                  | 34 EUR                                                             |
|                                               | In een ziekenhuis                          | 2.305 EUR (uitgaande van een verblijf van 5 dagen)                 |
|                                               | In een academisch ziekenhuis               | 3.340 EUR (uitgaande van een verblijf van 5 dagen)                 |
|                                               | Geïntegreerde diagnostische dienst         | 6.000 EUR (gelijk aan 3 dagen in ICU met onderzoeken in Nederland) |

## 7.2 BIJLAGE 2 – DOCUMENTEN ALS DEEL VAN HET BEKNOPT LITERATUURONDERZOEK

Joo JY, Liu MF. Case management effectiveness for managing chronic illnesses in Korea: a systematic review. *Int Nurs Rev.* 2019;66(1):30-42.

King AJL, Johnson R, Cramer H, Purdy S, Huntley AL. Community case management and unplanned hospital admissions in patients with heart failure: A systematic review and qualitative evidence synthesis. *J Adv Nurs.* 2018;74(7):1463-73.

Joo JY, Liu MF. Experiences of case management with chronic illnesses: a qualitative systematic review. *Int Nurs Rev.* 2018;65(1):102-13.

Joo JY, Liu MF. Case management effectiveness in reducing hospital use: a systematic review. *Int Nurs Rev.* 2017;64(2):296-308.

Dieterich M, Irving CB, Bergman H, Khokhar MA, Park B, Marshall M. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2017(1).

Corvol A, Dreier A, Prudhomme J, Thyrian JR, Hoffmann W, Somme D. Consequences of clinical case management for caregivers: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(5):473-83.

Askerud A, Conder J. Patients' experiences of nurse case management in primary care: a meta-synthesis. *Aust J Prim Health.* 2017;23(5):420-8.

Khanassov V, Vedel I. Family Physician-Case Manager Collaboration and Needs of Patients With Dementia and Their Caregivers: A Systematic Mixed Studies Review. *Ann Fam Med.* 2016;14(2):166-77.

Huntley AL, Johnson R, King A, Morris RW, Purdy S. Does case management for patients with heart failure based in the community reduce unplanned hospital admissions? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(5):e010933.

Stokes J, Panagioti M, Alam R, Checkland K, Cheraghi-Sohi S, Bower P. Effectiveness of Case Management for 'At Risk' Patients in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132340.

Reilly S, Miranda-Castillo C, Malouf R, Hoe J, Toot S, Challis D, et al. Case management approaches to home support for people with dementia. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2015(1).

Lannin NA, Laver K, Henry K, Turnbull M, Elder M, Campisi J, et al. Effects of case management after brain injury: a systematic review. *NeuroRehabilitation.* 2014;35(4):635-41.

Tam-Tham H, Cepoiu-Martin M, Ronksley PE, Maxwell CJ, Hemmelgarn BR. Dementia case management and risk of long-term care placement: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(9):889-902.

Huntley AL, Thomas R, Mann M, Huws D, Elwyn G, Paranjothy S, et al. Is case management effective in reducing the risk of unplanned hospital admissions for older people? A systematic review and meta-analysis. *Fam Pract.* 2013;30(3):266-75.

Somme D, Trouve H, Dramé M, Gagnon D, Couturier Y, Saint-Jean O. Analysis of case management programs for patients with dementia: a systematic review. *Alzheimers Dement.* 2012;8(5):426-36.

Pimouguet C, Lavaud T, Dartigues JF, Helmer C. Dementia case management effectiveness on health care costs and resource utilization: a systematic review of randomized controlled trials. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(8):669-76.