

VERSLAG VAN WERKPAKKET 4

NETWERKEN

Leidende partner van het werkpakket	UK Aachen
WP nr. en titel	WP4 Netwerken, opleiding en uitwisseling van expertise van gezondheidsprofessionals
Inhoud van het verslag	- Algemene informatie over de situatie van zeldzame ziekten - Organisatorisch projectkader - Verbetering van de kennis en versterking van de samenwerking tussen de expertisecentra in de EMR - Bewustzijn en kennis verhogen - Translationele aspecten - Kabukisyndroom als modelproject - Input in andere work packages - Presentatie
Verspreidingsniveau	Openbaar
Leveringsdatum	20-3-2020
Status	<i>Finaal</i>
Taal waarin het verslag beschikbaar is	ENG – FR – DE – NL



With the support of



INHOUDSOPGAVE

1	Lijst van auteurs en informatie over financiering.....	3
2	Projectbeschrijving.....	4
3	Disclaimer.....	4
4	Synopsis.....	5
5	Inleiding.....	6
6	Algemene informatie over de situatie van zeldzame ziekten in de drie partnerlanden.....	7
7	Organisatorisch projectkader: tweewekelijkse videoconferenties, taakgroep en meer	8
8	Kennis in de expertisecentra in de EMR verbeteren en de samenwerking tussen de partners in de EMR versterken	9
	8.1 Expertise op het vlak van zeldzame ziekten in de drie universitaire ziekenhuizen	9
	8.2 Structuren voor zeldzame ziekten in de drie universitaire ziekenhuizen	11
	8.3 Meer samenwerking tussen de projectpartners in de EMR.....	12
9	Bewustzijn en kennis verhogen.....	14
	9.1 Opleiding over zeldzame ziekten voor medische studenten	14
	9.2 Verbetering van de kennis en opleiding van huisartsen en gespecialiseerde artsen in opleiding.....	14
	9.3 Uitwisseling van de nieuwste knowhow op het gebied van klinische genetika en laboratoriumdiagnostiek.....	18
	9.4 Verbetering van de kennis van de zeldzameziektencentra voor patiënten en hun naasten..	19
10	Translationele aspecten	20
11	Kabukisyndroom als modelproject.....	20
12	Input in andere work packages	21
13	EMRaDi-presentatie	22
14	Conclusies.....	22
15	Dankwoord.....	23
16	Lijst van afkortingen.....	23

1 LIJST VAN AUTEURS EN INFORMATIE OVER FINANCIERING

Naam/Voornaam	Naam van instituut	Contact-e-mailadres
Hoofdauteur(s)		
Christopher Schippers	UKA	cschippers@ukaachen.de
Jolanda van Golde	MUMC+	jolanda.van.golde@mumc.nl
Sylvie Taziaux	CHU	sylvie.taziaux@chuliege.be
Léna Kukor	CHU	lena.kukor@chuliege.be
Connie Stumpel	MUMC+	c.stumpel@mumc.nl
Co-auteur(s)		
Caroline Glaude	MCVE	caroline.glaude@mc.be
Vincent Bours	CHU	vbours@uliege.be
Jörg B. Schulz	UKA	jschulz@ukaachen.de

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



2 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

3 DISCLAIMER

Dit verslag werd opgesteld binnen de context van het EMRaDi-project. De feiten en meningen in deze publicatie zijn uitsluitend de verantwoordelijkheid van de auteurs. Ze weerspiegelen niet noodzakelijkerwijs de positie van de EMRaDi-partnerorganisaties. Alle persoonlijke gegevens die tijdens het EMRaDi-project zijn verzameld, werden in overeenstemming met de Europese Verordening 2016/679 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens (AVG) verwerkt.

4 SYNOPSIS

Dankzij de INTERREG-financiering en de cofinanciering van de regionale overheden kon veel vooruitgang worden geboekt op het gebied van zeldzame ziekten in de EUREGIO Maas-Rijn. In verschillende work packages werd werk uitgevoerd in het kader van het EMRaDi-project.

Dit verslag richt zich op WP4 – het netwerken tussen de universitaire ziekenhuizen en daarbuiten. De ontwikkeling van structuren voor zeldzame ziekten in de drie landen die door de respectieve nationale plannen voor zeldzame ziekten in gang werd gezet, werd versneld. De uitwisseling en samenwerking tussen de universitaire ziekenhuizen onderling en met andere projectpartners is toegenomen, ook met ruimte voor na de financiering. Wat betreft het verhogen van bewustzijn en kennis, werden de banden met de andere zorgverleners, zorgverzekeraars en patiëntenverenigingen, de drie cruciale partners op het gebied van zeldzame ziekten, geïntensiveerd. Het Kabukisyndroom, een zeldzame genetische aandoening met een verstandelijke beperking, werd als voorbeeldproject opgezet.

De partners van WP4 betreuren het einde van de financiering, maar zijn er zeer van overtuigd dat een perfecte basis werd gecreëerd die tot verdere activiteiten en succesvolle aanvragen voor meer financiering door derden zal leiden.

5 INLEIDING

WP4 heeft als titel 'Netwerken, opleiding en uitwisseling van expertise van gezondheidsprofessionals', en het werk in dit work package was niet alleen gericht op de netwerkdoelstelling (c), maar ook op de twee andere doelstellingen, namelijk het vergroten van de transparantie (a) en het opstellen van modellen (b) (zie hoofdstuk 2). Er werden belangrijke bijdragen geleverd door de universitaire ziekenhuispartners, maar de inbreng van andere partners mag niet worden verwaarloosd: in de eerste plaats de projectleider op het gebied van beheer en communicatie, en in de tweede plaats de Universiteit Maastricht, de zorgverzekeraars en de patiëntenverenigingen.

In oktober 2016, toen het project van start ging, bestonden de basisstructuren voor zeldzame ziekten al in de drie iniversitaire ziekenhuizen (UZ's), maar het INTERREG-project heeft ongetwijfeld een impuls gegeven aan de ontwikkeling, ook op dit gebied van internationale samenwerking. Dat vormt een interessante parallelle ontwikkeling aangezien in 2016 de eerste oproep tot het indienen van aanvragen voor Europese referentienetwerken (ERN) werd gelanceerd. De regionale samenwerking op het gebied van de grensoverschrijdende gezondheidszorg (GOGZ) nam in hetzelfde tempo toe als de Europese samenwerking met vruchtbare onderlinge uitwisseling. Het is niet verwonderlijk dat de oproep tot het indienen van aanvragen van nieuwe partners voor bestaande ERN's die in 2019 werden gelanceerd, leidde tot een grotere belangstelling van de UZ-partners van het EMRaDi-project.

Het uitgangspunt voor de samenwerking tussen de drie UZ's was verschillend. Afgezien van individuele contacten tussen verschillende wetenschappers en ziekenhuispersoneel in het domein van zeldzame ziekten, was er geen speciale of uitgebreide uitwisseling op dit gebied. Vanuit het oogpunt van de hele instelling en wijdverbreide ziekten hebben UKA en MUMC+ sinds 2004 een samenwerkingsovereenkomst met gemeenschappelijke professoraten, onderzoeksprojecten, intensieve uitwisselingen en gezamenlijke patiëntenzorg. De Laboratoriumspecialisten van de afdeling klinische geneticavan het CHU en MUMC+ hadden een waardevolle samenwerking voor de analyse van metabole monsters. De samenwerking 'Aken - Luik', 'Maastricht - Luik' en 'Aken - Luik - Maastricht' was over het algemeen echter niet zo goed ontwikkeld. Toch smaakte het delen van kennis, de bestaande samenwerking en de vele innovaties uit het verleden naar meer. Daarom besloten de drie UZ's hun krachten te bundelen en samen te werken om hun gezondheidszorg en de kwaliteit van het patiënten traject te verbeteren door zich te richten op patiënten die aan een zeldzame ziekte (ZZ) leiden in de Euregio (300.000 patiënten).

Met de andere volwaardige partners van het project bestond de institutionele samenwerking slechts gedeeltelijk: MUMC+ en de Nederlandse Overkoepelende Patiëntenverenigingen voor Zeldzame en Genetische Ziekten, VSOP, hebben een langdurige samenwerking op het gebied van Zeldzame Ziekten. VSOP is immers een belangrijke instelling voor de landelijke erkenning van Nederlandse zorgverleners. De Universiteit Maastricht en het UK Aachen hebben verschillende projecten gehad op het gebied van gezondheidseconomie.

Door het project is de samenwerking tussen alle partners geïntensiveerd; voorbeelden volgen in de volgende hoofdstukken.

6 ALGEMENE INFORMATIE OVER DE SITUATIE VAN ZELDZAME ZIEKTEN IN DE DRIE PARTNERLANDEN

In België zag het Plan voor Zeldzame Ziekten het licht in 2013. Het is gebaseerd op de aanbevelingen en het voorstel voor het Belgische Plan voor Zeldzame Ziekten, geschreven door groepen van medische, wetenschappelijke, politieke en patiënten vertegenwoordigers in 2010. Daarin worden functies zeldzame ziekten, expertise centers (EC's; per groep ZZ) en netwerken van functies en andere zorgverleners voorzien. Functies zijn voorwaarden waaraan het ziekenhuis moet voldoen en die zijn vastgelegd in een Koninklijk Besluit. Het is een 'geheel van activiteiten die de behandeling en verzorging van patiënten ondersteunen en toegankelijk zijn voor alle disciplines van het ziekenhuis'. De doelstellingen van het Belgisch Plan voor Zeldzame Ziekten zijn het verminderen van de vertraging van de diagnose en van het aantal verkeerde diagnoses, het verhogen van de kwaliteit van de zorg en van de levenskwaliteit van patiënten en naasten, het stimuleren van de ontwikkeling van en de toegang tot nieuwe behandelingen, en het vergroten van de kennis en het bewustzijn rond zeldzame ziekten. Er werden zeven functies zeldzame ziekten gecreëerd die aan universitaire ziekenhuizen zijn gekoppeld. Er werd besloten de netwerken met prioriteit op te starten die de vier door de minister als prioritair vastgestelde voorwaarden bevatten: LUNG voor idiopathische longfibrose, RITA voor primaire immunodeficiëntie, SKIN voor epidermolysis bullosa en RND voor multisysteematrofie. De netwerken zijn gedefinieerd en gestructureerd volgens de Europese referentienetwerken (ERN). De zeven functies zeldzame ziekten van het land geven de namen van de experts die bij deze netwerken betrokken zijn.

In Nederland werd in 2013 ook het Nationaal Plan Zeldzame Ziekten (NPZZ) ingevoerd naar aanleiding van de regeling van de Europese Commissie om patiënten die aan een zeldzame ziekte lijden in de zogenaamde Expertisecentra (EC's) op te nemen. Gedetailleerde informatie over de criteria om in Nederland een officieel geregistreerd Expertisecentrum te worden, is beschikbaar op de website van de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Samengevat zijn deze EC's officieel erkend na beoordeling door een onafhankelijke commissie en de bijbehorende patiëntenverenigingen door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Van de EC's wordt dan verwacht dat ze op (inter)nationaal niveau met soortgelijke EC's samenwerken. In Nederland zijn er in totaal 350 officieel geregistreerde EC's. Bij het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+) zijn er 24 officieel geregistreerde EC's. In 2016 namen acht daarvan deel aan het ERN en tegen eind 2019 namen negen van de 24 Nederlandse EC's deel aan het ERN.

In Duitsland werd in 2010 de Nationale Actiealliantie voor Mensen met Zeldzame Ziekten (NAMSE) opgericht. Die alliantie verenigt alle belangrijke organen en organisaties van het Duitse gezondheidszorgsysteem, waardoor samenwerking mogelijk wordt (28 partners, zie <https://www.namse.de/english>). In 2013 werd het (Duitse) Nationale Actieplan voor mensen die aan een zeldzame ziekte lijden gepubliceerd. Daarin worden 52 maatregelen aanbevolen om de situatie van patiënten die aan een zeldzame ziekte lijden te verbeteren (zie

www.namse.de/fileadmin/user_upload/downloads/National_Plan_of_Action.pdf). Daarbij moet één punt worden gesuggereerd: het drieledige centrummodel dat de basis vormde voor de oprichting van het Centrum voor Zeldzame Ziekten in Aken in 2014. Hoewel er steeds meer wordt gefocust op zeldzame ziekten (er is bijvoorbeeld een toenemend aantal nationale en internationale oproepen tot het indienen van aanvragen), is er nog geen beoordeling van de Duitse EC's voor ZZ uitgevoerd. De INTERREG-deelname heeft erin geresulteerd dat de ZZ experts in UKA hun internationale deelname hebben verruimd. De tweede oproep tot het indienen van aanvragen voor deelname aan ERN's leidde tot acht aanvragen in 2019, nadat er in 2016 (toen EMRaDi van start ging) slechts twee aanvragen werden ingediend voor de eerste oproep.

7 ORGANISATORISCH PROJECTKADER: TWEEWEKELIJKSE VIDEOCONFERENTIES, TAAKGROEP EN MEER

Voor het kernteam van de drie instellingen werden regelmatig videoconferenties georganiseerd; afhankelijk van de werklust en de periode was dit twee tot vier keer per maand. Die gesprekken, waaraan vertegenwoordigers van de drie universitaire ziekenhuizen en soms ook andere leden zoals de centrale projectcoördinatoren deelnamen, vormden de ruggengraat van de WP4-samenwerking. Daardoor was een directe en snelle uitwisseling mogelijk. Onder de leden bevonden zich de centrale ZZ-coördinatoren en de sprekers van de drie UZ's. Het was een uitstekende manier om een overzicht te krijgen van de voortgang van het project en om te communiceren over het te plannen werk. In het begin werd Meetgreen gebruikt als conferentietool; later werd Skype for Business (nu Microsoft Teams) gebruikt, waardoor er meer mogelijkheden voor uitwisseling waren (<https://meetgreen.de/> en <https://www.skype.com/nl/business/>).

Er werd een taakgroep van ZZ-experten van de verschillende universitaire ziekenhuizen (UZ) opgericht die gedurende het hele project verschillende keren bijeenkwam op de drie locaties (tussen 5 en 10 experts per UZ). Zij vertegenwoordigden de acht zeldzame ziekten die de focus van het project vormden en de brug naar OncoCare, een ander INTERREG-project waaraan de drie UZ's deelnamen. In de taakgroep werden niet alleen de strategische hoofdlijnen, maar ook concrete vragen gepresenteerd en besproken. De deskundige mening van de leden werd in de projectplanning geïntegreerd, waarin de dagelijkse problemen in detail staan beschreven, en het project werd begeleid. Daarom werden er aanpassingen doorgevoerd. Het was ook een zeer goede gelegenheid om elkaar te ontmoeten en de samenwerking tussen de medische experts van de UZ's in de EMR te vergroten.

De leden van het kernteam namen ook regelmatig deel aan de stuurgroep vergaderingen en aan andere vergaderingen van het project, en toonden zo hun belangstelling voor het hele project.

8 KENNIS IN DE EXPERTISECENTRA IN DE EMR VERBETEREN EN DE SAMENWERKING TUSSEN DE PARTNERS IN DE EMR VERSTERKEN

8.1 EXPERTISE OP HET VLAK VAN ZELDZAME ZIEKTEN IN DE DRIE UNIVERSITAIRE ZIEKENHUIZEN

Toen het project in 2016 van start ging, waren de drie universitaire ziekenhuizen goed op de hoogte van het onderwerp zeldzame ziekten en hadden ze hun activiteiten op dat vlak al uitgebreid. Desalniettemin heeft veel expertise in verschillende domeinen van zeldzame ziekten een lange traditie in de drie UZ's waar al lang voor 2016 een afdeling Klinische Genetica bestond. De volgende tabel geeft een overzicht van de centrale domeinen van zeldzame ziekten in de drie UZ's:

UKA	MUMC+	CHU
Neurologie ¹	Neurologie	Neurologie
Hematologie	Hematologie	Hematologie
Lever- en gastro-intestinale ziekten		
Skelet	Skelet	Skelet
Nefrologie		Nefrologie
Inflammatoire aandoeningen	Inflammatoire aandoeningen	Inflammatoire aandoeningen
Retinopathieën		Zeldzame oogziekten
Syndroomziekten en respiratoire aandoeningen	Syndroomziekten	Syndroomziekten
Zeldzame allergieën en huidziekten		
Cardiomyopathieën en genetische aandoeningen van een van de	Cardiomyopathieën en genetische aandoeningen van een van de	
Kanker	Kanker	Kanker
	Genodermatosen	Genodermatosen
De stofwisselingsziekte komt deels aan bod in de	Stofwisselingsziekten, met name galactosemie	Stofwisselingsziekten
		Endocriene ziekten (volwassenen en kinderen) ²

¹ Aangezien er 8.000 zeldzame ziekten bestaan, geven de genoemde groepen de centrale domeinen aan. Dat betekent niet dat bijvoorbeeld alle zeldzame neurologische ziekten in het betreffende ziekenhuis worden behandeld.

² Dit gebied wordt ook gedeeltelijk door de andere universitaire ziekenhuizen behandeld.

Tabel 1: Overzicht van de groepen zeldzame ziekten met speciale expertise in de drie UZ's (overlapping in alle UZ's in het donkergroen en in twee UZ's in het lichtgroen, vanaf maart 2020).

Uit de tabellen blijkt dat er domeinen van zeldzame ziekten in de drie UZ's worden behandeld, maar dat er ook zeldzame ziekten zijn die slechts in één UZ worden behandeld. Daarmee werd ook rekening gehouden bij de keuze van de acht zeldzame ziekten waar het project zich op zou richten. Dat beslissingsproces verliep bij consensus en duurde een hele tijd. Het uitgangspunt was een lange lijst van ongeveer 70 zeldzame ziekten die veel informatie bevatte: basisgegevens (naam, orphacode, prevalentie, enz.); informatie over de gezondheidsklachten en medische behandeling; mogelijk verbeterpotentieel in de EMR; expertise binnen de EMR en/of projectgroep, en niet te vergeten het bestaan van patiëntenverenigingen binnen en buiten de EMR. Dat was vervolgens de basis om te focussen op acht ziekten (zie het betreffende document met beschrijvingen op www.emradi.eu).

Neurologische aandoeningen	UKA	MUMC+	CHU
Ziekte van Huntington	x	x	x
Duchenne-spierdystrofie		x	
Hematologische aandoeningen			
Chronische myeloïde leukemie (CML)	x	x	x
Polycythemia vera (PV)	x	x	x
Syndroomziekten			
Silver-Russell syndroom	x		x
Rett syndroom		x	
Stofwisselingsziekten			
Galactosemie type 1		x	x
Fenylketonurie (PKU)		x	

Tabel 2: Overzicht van geselecteerde zeldzame ziekten in het EMRaDi-project en expertise in de verschillende centra

In tabel 2 wordt aangetoond dat er een evenwichtige verdeling is van zeldzame ziekten die door één, twee of drie partner-UZ's worden gedekt. In de laatste fase van het project werd ook rekening gehouden met de ontwikkelingen binnen het MUMC+ Expertisecentrum voor het Kabukisyndroom. Het EC rondde eind 2018 een klinische studie af met een nieuwe therapie, de groeihormoonbehandeling voor kinderen. Een therapie die medio 2019 beschikbaar komt voor de

Kabukisyndroom patiënten in Nederland. Het MUMC+ EC zal stappen zetten om in de andere lidstaten deze nieuwe behandeling onder de aandacht te brengen. Startend bij de buurlanden, Duitsland en België.

Binnen de universitaire ziekenhuizen verwachten de experts een voortdurend groeiende interesse in patiënten- en/of grensoverschrijdende kennis mobiliteit om de laatste knowhow op het gebied van diagnostiek en behandeling te verspreiden, en zo uiteindelijk bij te dragen aan een beter patiënten traject (meer details in hoofdstuk 11).

8.2 STRUCTUREN VOOR ZELDZAME ZIEKTEN IN DE DRIE UNIVERSITAIRE ZIEKENHUIZEN

Binnen het project werd niet alleen de samenwerking tussen de experts van de verschillende ziekenhuizen vernieuwd of nieuw opgezet, maar werd ook een nauwe vervlechting tussen de centrale structuren voor zeldzame ziekten opgebouwd. Er vond een intensieve uitwisseling plaats over hoe moet worden omgegaan met patiënten zonder diagnose die vaak contact hebben met de centrale structuren voor zeldzame ziekten. Patiënten die een diagnose hebben, weten al welke instelling ze moeten contacteren en gaan daar voor het grootste deel direct naartoe. Een uitzonderlijk resultaat van het proces is dat het CHU Liège een Centrum voor Zeldzame Ziekten heeft opgericht, gebaseerd op het ZSEA.

Het ZSEA bestaat uit een centraal kantoor en tien centra voor patiëntenzorg en onderzoek die verschillende domeinen van zeldzame ziekten bestrijken. De centrale structuur is goed verankerd in het UK Aachen, waar de expertise van de zeldzame ziekten is gevestigd. Het ZSEA is als volgt gestructureerd: een spreker, een Raad van Bestuur (die bestaat uit leden van de UKA-directie, de ZSEA-spreker en vertegenwoordigers van de centra voor patiëntenzorg en onderzoek) en een Adviesraad met externe experts; ook vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen. Patiënten met een onbekende diagnose en van wie wordt vermoed dat ze aan een zeldzame ziekte lijden, nemen normaal gesproken contact op met de artsen die op het centrale kantoor werken, terwijl patiënten met een ZZ-diagnose normaal rechtstreeks contact opnemen met de specialisten in het ziekenhuis. De eerste groep heeft een ondersteunende arts nodig om te worden aanvaard. Aan de hand van een vragenlijst, informatie van de ondersteunende arts en meer materiaal zoals doktersbrieven, beelden, labwaarden, enz. wordt een epicrisis geformuleerd en worden nieuwe strategieën uitgewerkt om tot een diagnose te komen. Die worden vervolgens door de ZSEA-patiëntenbegeleiders gevolgd die arts zijn en samenwerken met experts binnen en buiten het UKA. Als dat proces niet succesvol is en er nog steeds een ZZ wordt vermoed, is een interdisciplinaire casusbespreking een andere manier om tot een diagnose te komen.

Bij MUMC+ heeft de 'Polikliniek Klinische Genetica' een centraal aanspreekpunt voor huisartsen en medisch specialisten voor patiënten met een onbekende diagnose van wie wordt vermoed dat ze aan een ZZ lijden. Ook in Nederland gaan patiënten met een onbekende ziekte eerst naar de huisarts. Als er een sterke indicatie is van een onbekende ZZ, verwijst de huisarts de patiënt naar de afdeling Klinische Genetica, of rechtstreeks naar een van de EC's voor zeldzame ziekten als er een sterke indicatie is voor een specifieke ziektecluster (bv. EC voor Cardiogenetica). Indien nodig kan de huisarts voorafgaand aan de verwijzing een intercollegiaal consult aanvragen, zodat een

doorverwijzing naar de juiste expert gemakkelijker wordt. Vanaf april 2020 wordt dit intercollegiale consult (telemedicine) in Nederland vergoed (aangepast beleid van de Nationale Zorgautoriteit). De Polikliniek Klinische Genetica heeft een team van klinische genetici (in opleiding), physician assistant en gespecialiseerde genetisch consultants (in totaal 40 personen). Ze zijn allemaal opgeleid om de patiënt met een onbekende diagnose te begeleiden om de juiste verzoeken voor laboratoriumdiagnostiek in te dienen. Laboratoriumspecialisten en klinisch genetici werken nauw samen om tot een diagnose te komen. Mocht het ZZ expert team niet tot een diagnoses komen, dan hebben ze toegang tot de kennis van de EC's in een van de andere zeven universitaire ziekenhuizen in Nederland. Mocht men met deze aanpak ook niet tot een diagnose komen, dan wordt de ongediagnosticeerde patiënt via het 'Clinical Patient Management System' (CPMS) aan een ERN voorgelegd, waarbij ook het CHU en UKA betrokken zijn.

Het CHU Luik is in België het aangewezen ziekenhuis met een functie zeldzame ziekten (zie hoofdstuk 6). In navolging van die strategie werd in februari 2018 een ZZ-contactpunt met een coördinator opgericht. De coördinator heeft de expertise op het vlak van zeldzame ziekten van alle afdelingen van het CHU op een rijtje gezet met de naam van een specifieke arts. Dit contactpunt werd opgericht om patiënten en professionals (huisartsen en specialisten) te informeren over specifieke CHU-experten, informatie te geven over behandelingen van zeldzame ziekten en om patiënten en families gerust te stellen. Er werden processen ingevoerd voor patiënten met of zonder diagnose. Wanneer patiënten en professionals op zoek zijn naar een expert, kan de ZZ-coördinator een nauwkeurig antwoord geven voor een specifieke ziekte. In het geval van een ongediagnosticeerde ziekte raadpleegt de ZZ-coördinator verschillende experts. De coördinator heeft ook een tabblad in het medisch dossier geïmplementeerd om alle informatie over de zeldzame ziekte voor alle artsen van het ziekenhuis beschikbaar te maken.

Het centrum voor zeldzame ziekten van het CHU heeft sinds de oprichting in februari 2018 75 aanvragen ontvangen. Dat is vergelijkbaar met het aantal aanvragen die het ZSEA bij de oprichting van het centrum in 2014 ontving. In Aken werd ook een toename van de aanvragen vastgesteld als gevolg van de INTERREG-activiteiten. Het centrale kantoor voor zeldzame ziekten in Aken ontvangt ongeveer 300 aanvragen per jaar. Luik en Aken tellen de aanvragen rechtstreeks door naar de centrale coördinator (CHU) of het centrale kantoor (UKA) te gaan, en tellen de aanvragen die naar de afdeling Menselijke Erfelijkheid of andere CHU of UKA-instituten of -klinieken gaan niet mee. Bij MUMC+ kan dat niet worden gescheiden, omdat de coördinator/het centrale kantoor deel uitmaakt van de afdeling Klinische Genetica. De afdeling Klinische Genetica van het MUMC+ ontvangt jaarlijks 450 verzoeken om ongediagnosticeerde gevallen op te lossen.

8.3 MEER SAMENWERKING TUSSEN DE PROJECTPARTNERS IN DE EMR

Zoals eerder gezegd, nam de samenwerking tussen de drie universitaire ziekenhuizen niet alleen op het vlak van de ZZ-experten, maar ook tussen de collega's in de zeldzame ziekten centra onderling toe. Daarnaast was er ook een zeer goede samenwerking met de partners van de andere werkpakketten, waardoor de UZ's ook met veel aanbevelingen van de anderen rekening hielden (een overzicht van het belangrijkste werk dat de UZ's voor de andere partners hebben verricht, is beschikbaar in hoofdstuk 12).

Naast deze project-specifieke partneruitwisselingen werd en wordt ook rekening gehouden met verdere samenwerking. Eerst en vooral vond er tussen alle partners een gesprek plaats om een EMRaDi 2.0-project op te zetten. Het gesprek zal ook na afloop van het project worden voortgezet. Binnen WP4 werden al twee andere oproepen buiten INTERREG besproken voor een gezamenlijke aanvraag en er volgen er nog meer. Ook is UKA van plan met VSOP samen te werken op het gebied van e-learning, aangezien VSOP samen met andere partners een e-learningplatform heeft opgezet met speciale aandacht voor zeldzame ziekten (<https://www.huisartsengenetica.nl/nascholing-erfocentrum>) (zie ook hoofdstuk 9.2). Een module 'Van alledaagse klacht naar zeldzame aandoeningen' wordt binnenkort in het Duits vertaald en geeft Duitstalige artsen de mogelijkheid om accreditatiepunten te verzamelen. Die ontwikkeling past perfect bij de financiering van minister Laumann van het ministerie van Arbeid, Volksgezondheid en Sociale Zaken voor Noordrijn-Westfalen voor een opleidingsacademie voor zeldzame ziekten in NRW voor het netwerk van de zeven zeldzame-ziekten centra in NRW, onder leiding van het ZSEA (zie www.nrw-zse.de).

Tussen de UZ's werd een eenvoudigere manier uitgetoetst om medische dossiers uit te wisselen. Medische informatie is onderworpen aan speciale regels voor gegevensbescherming en is bijzonder beschermd. Op dit moment worden medische dossiers vaak via de post of per fax uitgewisseld, wat tijdrovend en omslachtig is. Met name op het gebied van zeldzame ziekten, waarbij interdisciplinair moet worden gewerkt, lopen er veel projecten om deze situatie te verbeteren. Voor patiënten zonder diagnose ligt de sleutel tot het vinden van een diagnose vaak in de combinatie van verschillende experts die de casus bespreken. Binnen het OncoCare-project van INTERREG, waarmee EMRaDi nauw is verbonden, willen de UZ's in Luik, Aken en Maastricht pathologische en klinische teleconferenties (teleconsulting) opzetten om de kennisuitwisseling tussen de ziekenhuizen te vergemakkelijken. Daarvoor moeten ze patiëntgegevens uitwisselen en zijn ze dus van plan om software voor elektronische patiëntendossiers aan te schaffen. Ze zullen ook een gegevensbeveiligingsplan opstellen om ervoor te zorgen dat het voldoet aan de eisen van de Europese en nationale regelgeving en wetten op het gebied van gegevensbescherming. De conferenties zullen plaatsvinden via WebEx, dat al door de UZ Aken wordt aangeboden. De conferenties zijn bedoeld voor oncologische aandoeningen, waaronder veel zeldzame ziekten. Er wordt ook verwacht dat na de implementatie naar andere zeldzame ziekten zal worden uitgebreid. Een andere mogelijkheid is al in gebruik, namelijk het Clinical Patient Management System (CPMS) dat is opgezet voor de Europese referentienetwerken, een beveiligde web-gebaseerde toepassing. Deze tool kan worden gebruikt om patiëntgegevens niet alleen binnen en tussen ERN's te delen, maar ook met gasten. Veel deskundigen in de drie UZ's in de EMR zijn al geregistreerd met een vaste account, en in de komende maanden zullen er nog meer volgen (de herziening van de huidige oproep om als nieuwe partner deel te nemen aan bestaande ERN's loopt nog, en de resultaten daarvan worden eind 2020 verwacht). Voor niet-leden kan, zoals eerder vermeld, een gaststatus worden ingeschakeld (zie <https://cpms.ern-net.eu/login/>).

Tussen de WP4-deelnemers vonden veel uitwisselingen plaats, zowel telefonisch als persoonlijk, om de werkmethoden in elk zeldzame-ziekten centrum te verbeteren. Zo bezocht de CHU-coördinator het ZSEA om informatie uit te wisselen over de structuren en processen in Aken, en bezochten MUMC+ en ZSEA CHU om een nieuwe coördinator van CHU in het project te introduceren. Bijzonder

interessant was ook de uitwisseling over hoe patiënten zonder diagnose moeten worden behandeld die een speciale vraag vormen voor de structuren van ZZ. EMRaDi-leden namen ook deel aan bijeenkomsten om richtlijnen uit te leggen voor patiënten zonder diagnose.

De patiënten begeleiders van de drie UZ's ondersteunen de patiënten zonder diagnose van wie wordt vermoed dat ze aan een ZZ lijden bij het vinden van een diagnose. Dat gebeurt in nauwe samenwerking met interne en externe experts van de UZ's. Als deze strategie niet slaagt, bieden de zeldzame-ziekten centra de mogelijkheid om patiënten zonder diagnose te bespreken in een multidisciplinair overleg. Die besprekingen, waar veel artsen met verschillende expertise bijeenkomen, leiden vaak tot nieuwe benaderingen. De besprekingen die via het ZSEA werden georganiseerd, werden opengesteld voor partners van het CHU en MUMC+, en dat werd over het algemeen als een zeer waardevolle uitbreiding van de deskundigheid gezien.

Alle drie de UZ's hebben veel evenementen voor zeldzame ziekten en voor dit project georganiseerd. De partners werden op de hoogte gebracht van die evenementen, wat regelmatig leidde tot een verhoogde deelname van experts van de andere twee UZ's aan die evenementen.

9 BEWUSTZIJN EN KENNIS VERHOGEN

9.1 OPLEIDING OVER ZELDZAME ZIEKTEN VOOR MEDISCHE STUDENTEN

Een andere lijn die in het project verder werd verkend, waren de medische opleidingen, zoals de drie universitaire ziekenhuizen ze aanbieden. Hier werd al snel duidelijk dat het doel niet kan zijn om alle 8.000 zeer diverse zeldzame ziekten aan de studenten te onderwijzen, omdat dat niet zou passen in de programma's. Een 'Dr House' (zeer populair tv-karakter) bestaat in werkelijkheid niet. In Aken bleek uit een analyse van het studieprogramma dat er al veel informatie over zeldzame ziekten is opgenomen, omdat de experts die op dat gebied actief zijn ook docenten zijn. Die inhoud is vaak verweven in standaardlezingen en -cursussen en dat werd als zeer goed ervaren. De definitie, max. 1 op 2000, is een beetje kunstmatig en het is beter om de zeldzame ziekten in hun context te onderwijzen, samen met de frequentere ziekten. Toch moedigen de leden van WP4 de verantwoordelijken van de opleidingen aan om de algemene tools, zoals Orphanet, en de probleemoplossende capaciteiten in ZZ die zeer nuttig zijn in het dagelijkse leven, meer te integreren (zie ook www.orpha.net). In Aken werden daarom bijvoorbeeld nieuwe probleemgeoriënteerde studie-casussen die specifiek betrekking hebben op zeldzame ziekten in het programma opgenomen.

9.2 VERBETERING VAN DE KENNIS EN OPLEIDING VAN HUISARTSEN EN GESPECIALISEERDE ARTSEN IN OPLEIDING

Huisartsen en specialisten (in opleiding) zijn de eerste en belangrijkste medische contactpersonen voor patiënten zonder diagnose. Omdat zij ook die professionals zijn die kunnen vermoeden dat men aan een ZZ lijdt, werd, ook als een resultaat van dit project, er speciale aandacht besteed aan deze groep. Omdat die groepen een hoge werkdruk hebben, moesten er manieren worden gezocht om dit praktisch goed te organiseren

Omdat artsen regelmatig trainingen bijwonen, werden o.a. informatiebijeenkomsten, tijdens speciale bijeenkomsten of Zeldzame ziekten dagen, voor deze groepen georganiseerd. Binnen WP4 werd een speciaal concept voor die training sessies uitgewerkt met als hoofddoel het presenteren van ongediagnostiseerde patiënten. Dat vormde vervolgens het projectkader om de EC's te introduceren, en om Orphanet en andere relevante algemene inhoud aan de aanwezige artsen uit te leggen.

Het CHU Liège organiseerde een speciaal evenement, waar niet alleen globale informatie over zeldzame ziekten, maar ook concrete ongediagnostiseerde patiënten werden voorgesteld. Deze sessie, die plaatsvond op 22/10/2019, werd bijgewoond door 130 artsen. Op de Zeldzame ziekten dag in 2018 en 2019 organiseerde CHU Liège drie presentatiesessies over Zeldzame Ziekten in totaal. Twee sessies waren gewijd aan gespecialiseerde artsen, waarbij specifieke ongediagnostiseerde patiënten werden geïntroduceerd door verschillende experts. Eén sessie, die voor iedereen openstond, ook voor patiënten, was gericht op het Belgische Nationale Plan voor Zeldzame Ziekten, de Orphanet-tool en het Belgisch register voor zeldzame ziekten (database met alle diagnoses van zeldzame ziekten en patiënten met symptomen van zeldzame ziekten). In maart 2020 organiseerde het CHU Liège ook een evenement voor Zeldzameziektendag met informatie over EMRaDi en INTERREG.

UKA, aangezet door EMRaDi, ging een speciale samenwerking aan met de North Rhine Medical Association, aangezien zij de belangrijkste partner zijn voor de trainingssessies voor huisartsen en gespecialiseerde artsen in opleiding en ze veel evenementen in de regio aanbieden. Bijna 100 mensen namen deel aan het evenement dat op 22/01/2020 in Vaals, Nederland (om het Euregiole idee te benadrukken) plaatsvond. Hier werden ook ongediagnosticeerde patiënten gepresenteerd en er werd een algemene discussie met een intensieve kennisuitwisseling georganiseerd. Uit een evaluatie van het evenement via een deelnemersvragenlijst bleek dat er belangstelling was voor meer informatie in dit verband. De twee partnerorganisaties zijn van plan om in de toekomst meer evenementen rond zeldzame ziekten te organiseren. Verder organiseerde UKA op 24/02/18 in Düsseldorf een evenement voor Zeldzameziektendag binnen het NRW-ZSE-netwerk, waar EMRaDi werd gepresenteerd op een beursstand. Het evenement werd bijgewoond door politici, gezondheidsprofessionals en vertegenwoordigers van patiënten en de industrie (150 mensen in totaal).

MUMC+ en VSOP startte in 2017 een intensieve samenwerking met de Witte Raven, een groep van ervaren huisartsen, die zich richt op het zoeken naar de oorzaak van zogenaamde **“Onuitstaanbaar Onverklaarde Klachten” (OOK)**, in de veronderstelling dat het kan gaan om een zeldzame ziekte of een zeldzaam verschijnsel. De constructieve samenwerking tussen de drie partners resulteerde in de eerste ‘Zeldzame Ziekte borrel (ZZB)’ (April 2018; 50 deelnemers). De Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG) sponsorde het evenement, met de VSOP als verantwoordelijke voor de organisatie. Tijdens het evenement kregen huisartsen verschillende ongediagnostiseerde patiëntcassussen aangereikt en vond er een training plaats voor het werken met verschillende zoekmachines, zoals orphanet of Findzebra, om een mogelijke diagnose te vinden. Het opleiden van huisartsen om tot een diagnose te komen, zal ergens medio 2020 voor de tweede keer plaatsvinden. De KNMG is weer van plan om het te ondersteunen. Naast de ZZB werd eind 2018 de postdoctorale opleiding verzorgd door de coördinator van het Centrum voor Zeldzame Ziekten (50

deelnemers). Net als andere postdoctorale opleidingen werd dit 'lunchreferaat' door UM Science Vision opgenomen en geüpload naar een speciaal YouTube-kanaal dat vrij toegankelijk is voor degenen die niet konden deelnemen.

Een ander waardevol platform voor (post-graduate) nascholing in zeldzame ziekten wordt aangeboden via <https://www.huisartsengenetica.nl/info/over-deze-website>, e-learning modules die ook voor Duitse artsen beschikbaar zullen komen (zie hoofdstuk 8.3). De modules werden ontwikkeld door het Erfocentrum met input van VSOP, klinische genetici, de vakgroep Huisartsgeneeskunde, de vakgroep Onderwijsontwikkeling en onderwijsresearch (beide van MUMC+) en het Nederlands Huisartsen Genootschap. De verschillende onderwijsmodules worden gevalideerd en geven toegang tot de nieuwste relevante knowhow voor huisartsen en andere geïnteresseerde medische experts. Deelname aan deze e-learning modules wordt gestimuleerd met accreditatiepunten.

De universitaire ziekenhuizen bieden toegang tot specifieke informatie voor patiënten en professionals op hun websites, en bieden ook weblinks naar partnerorganisaties werkzaam op het gebied van zeldzame ziekten. Daarnaast worden de laatste ontwikkelingen binnen de zeldzame-ziekten centra van de UZ's gepubliceerd op hun websites (link MUMC+: <https://klinischegenetica.mumc.nl/>). Voor speciale evenementen, bijvoorbeeld het politieke evenement en het laatste EMRaDi-evenement, maakten de partners gebruik van verschillende mediakanalen om het bewustzijn te vergroten en toegang te geven tot de nieuwste inzichten.

ZSEA Aachen heeft een eigen webpresentatie die zowel gericht is op patiënten als op artsen (www.zsea.ukaachen.de). Hier vindt u een overzicht van alle centra voor patiëntenzorg en onderzoek, inclusief namen, telefoonnummers en e-mailadressen van experts. Het bevat een beschrijving van de procedure voor patiënten zonder diagnose, en een vragenlijst, een informatiefolder en een formulier van één pagina waarmee artsen patiënten kunnen registreren. Er bestaat ook een speciale pagina voor artsen. Op de webpagina van het ZSEA-project wordt het EMRaDi-project geïntroduceerd. Verdere informatie is beschikbaar op de website www.emradi.eu. Volgens de aanbevelingen van VSOP en van het Patiëntenklankbord is er een link naar het nationale contactpunt toegevoegd aan de website van ZSEA. ZSEA is aanwezig op Orphanet en de 'SE-Atlas', een atlas voor zeldzame ziekten, en richt zich momenteel op Duitstalige landen (www.se-atlas.de).

De website van CHU Liège heeft een pagina voor het centrum voor zeldzame ziekten met de contactgegevens van de ZZ-coördinator, met inbegrip van een naam, telefoonnummer en e-mailadres voor patiënten en professionals. Er wordt momenteel een andere website met de namen van alle ZZ-experts ontwikkeld.

Het is ook belangrijk om hier te vermelden dat de VSOP een platform heeft voor patiënten met een onbekende diagnose: het 'ZON-platform' dat ook als model dient voor andere landen (zie <https://ziekteonbekend.nl/>) Een cruciaal punt om de tijd tot de diagnose van een ZZ te verkorten, is het bewustzijn te vergroten van de eerstelijnszorgverleners (huisartsen en kinderartsen) en de gespecialiseerde artsen in opleiding dat hun patiënt aan een ZZ zou kunnen lijden. Vaak komen sommige kenmerken samen en daaruit kwam het idee om acht vragen op te stellen die, als er veel met ja kunnen worden beantwoord, zouden moeten leiden tot een snellere doorverwijzing naar een

De vragen 'WANNEER AAN EEN ZELDZAME ZIEKTE DENKEN?' zijn:

- 1 Vertoont de patiënt acute of chronische onverklaarbare, onsamenhangende of niet-specifieke symptomen (vooral op jongere leeftijd)?
- 2 Bestaat er een familiegeschiedenis?
- 3 Zijn er een aantal ziekteperiodes geweest vanwege verschillende of dezelfde symptomen?
- 4 Is er een voorgeschiedenis van onderzoeken door verschillende medische specialismen zonder een bevredigend resultaat?
- 5 Zijn er pathologische of borderline resultaten, die op het eerste gezicht niet overtuigend zijn?
- 6 Is er ooit een vermoeden geweest van psychosomatische etiologie?
- 7 Zijn er jaren geleden ziekte periodes geweest?
- 8 Zijn er specifieke blootstellingsscenario's bekend (met betrekking tot voeding, hobby's, woonsituatie, dieren, reizen of werk)?

Als u de meeste vragen met 'ja' kunt beantwoorden en uw intuïtie bevestigt het, dan kan het zinnig zijn om aan een zeldzame ziekte te denken.

EC. Deze vragen werden besproken in de WP4-taakgroep, tijdens een vergadering van een patiënten klankbord en tijdens de vergaderingen van de stuurgroep.

Deze vragen werden gecombineerd met relevante websites, zoals Orphanet. Ook werden de logo's van INTERREG en EMRaDi en informatie van CHU, MUMC+ en UKA, afhankelijk van de taalversie, toegevoegd.

Vervolgens werd besloten om met deze informatie een speciale bannerpen te ontwerpen, omdat werd gedacht dat enkel een flyer niet succesvol zou zijn. Eerstelijnszorgverleners en specialisten in opleiding ontvangen vaak flyers van farmaceutische bedrijven, medische verenigingen, enz. Daarom kreeg het formaat van de bannerpen de voorkeur. Pennen worden vaak gebruikt, aangezien artsen veel documenten moeten ondertekenen zoals brieven en voorschriften. UKA en CHU zullen de pennen naar alle huisartsen en veel gespecialiseerde artsen in de EMR sturen, en MUMC+ zal de pen op verschillende evenementen verspreiden.

9.3 UITWISSELING VAN DE NIEUWSTE KNOWHOW OP HET GEBIED VAN KLINISCHE GENETICA EN LABORATORIUMDIAGNOSTIEK

Doordat 80% van de zeldzame ziekten genetisch wordt veroorzaakt, zijn de domeinen van de klinische genetica en aanverwante domeinen, zoals de bio-informatica (om de enorme hoeveelheid gegevens aan te kunnen), van groot belang. De 'Genetics Retreat', georganiseerd door MUMC+ en de afdeling Moleculaire Celbiologie en Klinische Genetica, is een jaarlijkse bijeenkomst die een uniek en exclusief podium biedt voor wetenschappers en momenteel een breed scala aan wetenschappelijke aspecten bestrijkt van fundamentele tot aan translationeel medisch onderzoek. Een bijeenkomst die dit jaar voor de 30st keer was gepland, is momenteel uitgesteld vanwege de coronapandemie. Naast deze voorjaarsbijeenkomst organiseert de NVHG (Nederlandse Vereniging voor Humane Genetica) ieder jaar een symposium in het najaar. De septembervergadering van 2019 werd georganiseerd in nauwe samenwerking met de Belgische Vereniging voor Humane Genetica (BeSHG). Beide bijeenkomsten worden regelmatig bijgewoond door wetenschappers, laboratoriumsPECIALISTEN en klinici uit Duitsland, België, Nederland en ver daarbuiten. Ook organiseert de Duitse Vereniging voor Humane Genetica jaarlijks conferenties waar zeldzame ziekten het hoofdthema zijn.

Al die bijeenkomsten bieden een zeer compleet informatiepakket, maar tijdens de bijeenkomsten ontbreekt vaak de tijd om diepgaand te discussiëren over de manier waarop de laboratoriumsPECIALISTEN klinische genetica de nieuwste knowhow vertalen in hun analytische workflow en de impact van klinische diagnostiek. LaboratoriumsPECIALISTEN waarderen ook de kennisuitwisseling van bijvoorbeeld automatisering en nieuwe -omicstechnieken in hun analytische workflow. Bovendien worden uitdagingen in de kwaliteitscontrole, die zeer belangrijk is bij klinische analyses, vaak niet diepgaand besproken tijdens deze bijeenkomsten. Een ander uitdagend onderwerp is hoe met grote datasets moet worden omgegaan en hoe gegevensuitwisseling tussen verschillende ervaren laboratoria mogelijk kan worden gemaakt.

Dat was precies de reden waarom er in de loop van het EMRaDi-project verschillende informatie- en trainingssessies werden georganiseerd. De eerste introductiebijeenkomst voor klinisch genetici & laboratoriumsPECIALISTEN was in mei 2019, gevolgd door een informatiesessie (sept. 2019) die zich richtte op verschillende technieken van monsteranalyses en de daaropvolgende interpretatie van gegevens uit de bio-informatica. Aan deze septembervergadering, georganiseerd op dezelfde datum & locatie als de NVHG & BeSHG, namen ook bio-informatici uit Leuven, Antwerpen, Brussel en de academische ziekenhuizen in Nijmegen deel. Er vond een vervolgbijeenkomst plaats in december 2019 en de volgende is gepland voor mei 2020. Nationale werkgroepen voor gegevensuitwisseling uit Duitsland, Frankrijk, België en Nederland kwamen overeen om hun krachten te bundelen en regelmatig informatie uit te wisselen over best practices op het gebied van bio-informatica. Een van de uitgesproken ambities van dit euronale bio-informaticaconsortium is om de haalbaarheid van grensoverschrijdende gegevensuitwisseling te onderzoeken, wat uiteindelijk zal leiden tot een aanzienlijke verbetering van het patiënten traject door vergelijkbare fenotypen te volgen.

9.4 VERBETERING VAN DE KENNIS VAN DE ZELDZAMEZIEKTENCENTRA VOOR PATIËNTEN EN HUN NAASTEN

Behalve binnen EMRaDi in het algemeen vonden er verschillende WP4-bijeenkomsten plaats om de nieuwste knowhow over verschillende clusters van zeldzame ziekten uit te wisselen. Patiëntenverenigingen werden actief uitgenodigd voor de EMRaDi-evenementen (bijvoorbeeld het slotevenement in 2020) en de evenementen voor Zeldzame ziekte dag. De universitaire ziekenhuizen gaven suggesties voor uitnodigingen en gebruikten hun communicatiekanalen om bewustzijn te creëren en de uitnodigingen te publiceren. De UZ's namen ook contact op met patiënten om leden van het Patiëntenklankbord voor WP5 te vinden, en interviewdeelnemers voor WP2.

Om de stem van de patiënt te integreren, betrekken de zeldzame ziekten centra de patiënten en hun naasten bij hun ontwikkeling. Patiënten participatie in onderwijs, onderzoek en gezondheidszorg is zeer belangrijk om een kwalitatief hoogstaande gezondheidszorg te bevorderen. Bij het ZSEA bijvoorbeeld zijn vertegenwoordigers van de patiëntenverenigingen voor zeldzame ziekten lid van de adviesraad van het ZSEA. Het belang en de waardering van patiënten participatie bij het optimaliseren van het patiënten traject kwam ook naar voren tijdens de door de VSOP georganiseerde Patiënten klankbord sessies en als een noodzaak in het veldonderzoek van WP2.

Het MUMC+ Expertisecentrum voor het Kabukisyndroom heeft de samenwerking met de patiëntenverenigingen voor het Kabukisyndroom geïntensiveerd om samen een geoptimaliseerd integraal zorgnetwerk te creëren., Het uiteindelijke doel is een naadloze verwijzing van een onbekende naar een bekende diagnose, en van een bekende diagnose naar een passend medische eerste- en tweedelijnszorgnetwerk. Verder wordt er gewerkt aan de opzet van een Stichting waarbij ook ouders van Vlaamse kinderen met het Kabukisyndroom betrokken zijn. Samen met het Expertisecentrum voor het Kabukisyndroom zullen zij oplossingen zoeken om een naadloze verwijzing naar het medische netwerk in de verschillende provincies van Nederland en in het Vlaamse gemeenschap in België mogelijk te maken. De Stichting voor het Kabukisyndroom (die binnenkort wordt gelanceerd) hoopt ook aansluiting te vinden bij het patiënten netwerk uit Wallonië en Duitsland om de kritische massa te vergroten, en samen met EC's aan verbeterde/nieuwe behandelingen te werken. Het eerste contact met de patiëntenvereniging in Wallonië en Duitsland vond al plaats.

In december 2019 startte het Nederlandse netwerk voor patiënten met het Kabukisyndroom een crowdfunding actie om bewustzijn te creëren en kapitaal op te bouwen voor de lancering van hun stichting. In de toekomst zullen zij hun crowdfunding acties voortzetten. Na afloop van het EMRaDi-project zullen de samenwerkingen worden voortgezet met als uiteindelijk doel de methode van verbeterde doorverwijzing naar de verschillende medische zorgverleners te verspreiden.

10 TRANSLATIONELE ASPECTEN

Onderzoek is een zeer belangrijk onderwerp in het domein van zeldzame ziekten, omdat daardoor nieuwe manieren van patiëntenzorg en -behandeling mogelijk zijn. In tegenstelling tot de wijdverbreidere ziekten is de bereidheid van patiënten om deel te nemen aan klinische studies dan ook veel groter. Daarom werd een overzicht van de klinische studies van de acht ziekten waarop werd gefocust, opgezet en verspreid. Daarnaast wordt met het OncoCare-project van INTERREG een nieuwe database voor klinische studies opgezet. De mogelijkheid om via een webtool die rechtstreeks verbonden is met de verschillende websites van de UZ's te zoeken naar relevante klinische studies is ook gepland. Zodra dat operationeel is, zal EMRaDi samen met de OncoCare-partners nagaan of een uitbreiding naar meer zeldzame ziekten en niet alleen naar de oncologische zeldzame ziekten zinvol is.

11 KABUKISYNDROOM ALS MODELPROJECT

Het MUMC+ is sinds 2015 een geaccrediteerd EC voor het Kabukisyndroom.

Het Kabukisyndroom is een zeldzame genetische aandoening met een verstandelijke beperking en kenmerken aan het gezicht die lijken op de make-up die in het Japanse kabuki-theater wordt gebruikt, hypotonie en vele andere mogelijke kenmerken. Sinds het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw is er in Maastricht ervaring met het syndroom. MUMC+ was toen ook medeoprichter van de steungroep voor ouders.

Net als bij andere expertisecentra zien professionals met expertise van het MUMC+ kinderen en volwassenen uit heel Nederland en uit het buitenland. Bij het CHU en UKA zijn er geen expertisecentra voor het Kabukisyndroom.

Een van de families deelde hun ervaring op L1 (de grootste omroep in NL-Limburg), wat niet alleen bewustzijn voor het syndroom creëerde, maar ook voor de grensoverschrijdende uitdagingen die de partners proberen aanpakken in het EMRaDi-project. Het [nieuwsbericht](#) 'Betere zorgpaden voor patiënten met zeldzame ziekten' op de website van de afdeling klinische genetica biedt een indruk van een selectie bewustmakingsacties om de uitdagingen beter te begrijpen waarmee UZ's op het vlak van GOGZ te maken hebben.

Een van de klinische studies van het MUMC+ was voor de groeihormoonbehandeling (GH). In december 2018 voltooide de endocrinoloog van het Kabuki expertise team haar proefschrift over dit onderwerp. Het is bewezen dat GH gunstig is voor de kinderen, niet alleen op het vlak van lengte, maar ook voor de lichaamssamenstelling in het bijzonder. Ook hypotonie wordt door deze behandeling verbeterd. In juni 2019 werd de groeihormoonbehandeling in Nederland erkend als een behandeling voor alle kinderen met het syndroom die aan de criteria voldoen. Op 17 oktober 2019 hield MUMC+ een bijeenkomst in Luik met de Belgische patiëntenvereniging voor het Kabukisyndroom en professionals uit dit domein. Het belangrijkste doel van deze bijeenkomst was de best practices op het gebied van de huidige diagnostiek en behandeling van patiënten met het Kabukisyndroom uit te wisselen. In lijn met de ambities van het EMRaDi-project zal MUMC+ na

afloop van het project kennis blijven uitwisselen, waardoor optimalisatie van patiënten zorgpad voor mensen met een zeldzame ziekte mogelijk blijft.

MUMC+ hoopt deze indicatie voor Belgische kinderen in 2020 te implementeren. De onlangs geregistreerde groeihormoonbehandeling voor patiënten met het Kabukisyndroom in Nederland werd door de Belgische Vereniging voor Kinderendocrinologie en Diabetologie besproken. Op basis van de noden en behoeften zal MUMC+ hen informeren over de stapsgewijze aanpak om een gevalideerde behandeling om te zetten in de klinische praktijk. Verder wordt ook gepland de Duitse kant te integreren.

Alle partners hopen onze waardevolle samenwerking voort te zetten onder het gemeenschappelijke motto 'Samen Sterk'.

12 INPUT IN ANDERE WORK PACKAGES

Er vond niet alleen tijdens de projectbijeenkomsten, maar ook daarbuiten via de telefoon veel kennisuitwisseling plaats tussen alle EMRaDi-partners.

Een zeer uitdagende taak voor alle projectpartners aan het begin van het project was de selectie van zeldzame ziekten waarop zou worden gefocust. Daarvoor moesten de criteria worden afgesproken, informatie over diverse zeldzame ziekten verzameld en uiteindelijk moest de beslissing worden genomen. Uit het proces bleek dat alle partners in staat waren om samen te werken om unaniem te beslissen over de acht zeldzame ziekten vermeld in hoofdstuk 8.1.

WP1 was vooral afhankelijk van de levering van gegevens en de drie UZ's stuurden samenvattende kwantitatieve gegevens van de acht ziekten waarop werd gefocust naar de partner Universiteit Maastricht. Daarbij werden de regels voor gegevensbescherming in acht genomen.

In WP2 moesten veel interviews met patiënten, naatsen en professionals worden afgenomen. De drie UZ's hadden daarvoor het groene licht nodig van hun respectievelijke ethische commissies. CHU en de WP2-partners hebben het proces gestart en hebben veel tijd geïnvesteerd in het schrijven van de aanvraag voordat ze toestemming kregen van de ethische commissie. MUMC+ en UKA hadden reeds ervaring met vergelijkbare aanvragen bij de ethische commissie. De drie universitaire ziekenhuizen hebben contact opgenomen met patiënten en professionals om hen uit te nodigen om deel te nemen aan de studie.

In WP3 gaven de UZ's hun input voor de ontwikkeling van de modellen, hetzij rechtstreeks van de partners van de kerngroep, hetzij met de WP4-taakgroep.

In WP5 werd een vragenlijst opgesteld om de deelname van patiënten aan het onderzoek te onderzoeken. De UZ's hielpen bij de ontwikkeling van de vragenlijst en ook bij de bezorging ervan aan de relevante personen. Verder trachtte UKA vooral Duitse kandidaten voor het Patiëntenklankbord te vinden.

13 EMRADI-PRESENTATIE

De leden van WP4 streefden er ook naar om het EMRaDi-project waar mogelijk te presenteren met verwijzing naar de financieringsbronnen. Zo werd het project bijvoorbeeld voorgesteld aan de beide ministers van Volksgezondheid in Noordrijn-Westfalen, minister Steffens en minister Laumann die tijdens de looptijd van het project de leiding hadden en ook aan minister-president Paasch en minister van Volksgezondheid Antoniadis van de regering van de Duitstalige Gemeenschap in België. Bovendien werd het project via posters of lezingen op verschillende evenementen gepresenteerd, bijvoorbeeld op de (Duitse) nationale conferentie zeldzame ziekten (NAKSE) in september 2019 in Berlijn (poster), en op de bijeenkomst van IT-specialisten en ZZ-experten voor de samenwerking rond zeldzame ziekten (CORD) op het Medical Informatics Initiative in Berlijn, december 2019 (lezing).

14 CONCLUSIES

In het domein van zeldzame ziekten kan vaak alleen door samenwerking grote vooruitgang worden geboekt. Het complexe karakter van zeldzame ziekten, de diverse problemen waarmee patiënten die aan een ZZ lijden dagelijks te maken hebben en de noodzaak aan samenwerking tussen verschillende medische disciplines om de juiste diagnose van een ZZ te vinden, onderstrepen die noodzaak.

De WP4-partners waarderen het project omdat er onder anderen een zeer goed en veelbelovend netwerk werd opgezet met veel relevante partners in de EMR: UZ's, patiëntenverenigingen, zorgverzekeraars en universiteiten om er maar een paar te noemen. De samenwerking tussen de drie UZ's in de EMR nam toe, hetgeen resulteerde in verbeterde structurele interacties. Zo werden er bijvoorbeeld uitwisselingen tijdens interdisciplinaire casusbesprekingen opgestart die de komende maanden zeker nog verder zullen worden uitgebreid.

Bovendien werden er veel resultaten bereikt die zullen bijdragen aan de ontwikkeling van het vakgebied van zeldzame ziekten in de EMR en daarbuiten. De belangrijkste daarvan is vooral om mensen te helpen die aan een ZZ lijden. De sleutel daartoe zijn de activiteiten om het bewustzijn van de huisarts te vergroten, aangezien zij het eerste medische contact zijn voor patiënten van wie wordt vermoed dat ze aan een ZZ lijden. Hier kan een verdere gemiddelde reductie van de tijd tot aan de diagnose worden verwacht. Ook de activiteiten tussen de UZ in verschillende vakgebieden van zeldzame ziekten, klinische genetica en bio-informatica zijn veelbelovend en zullen na afloop van de huidige financieringslijn worden voortgezet.

De structuren voor zeldzame ziekten in de universitaire ziekenhuizen werden door de uitwisselingen in de loop van het project versterkt en alle partners hebben veel van elkaar geleerd.

Het is duidelijk dat de samenwerking zal worden voortgezet en dat er door het plan nieuwe financieringsbronnen mogelijk zullen worden.

15 DANKWOORD

Eerst en vooral willen we Caroline Glaude bedanken die al in de initiatiefase van het project actief was in het domein van de zeldzame ziekten, Charlotte Stevens die gedurende een lange periode betrokken was bij het project, en Terence Lecoq die later het team verhoogde om mevrouw Stevens te vervangen. Ze waren alle drie uitstekende coördinatoren voor dit complexe project; complex door de verschillende partners uit verschillende vakgebieden en van drie nationaliteiten en door de ingewikkelde administratieve processen.

De WP4-partners willen hun collega's uit de andere work packages bedanken voor hun waardevolle bijdragen en het uitgebreide werk in het project dat ook de universitaire ziekenhuizen erg heeft geholpen.

En ten slotte willen we INTERREG en de regionale autoriteiten bedanken die het project hebben gefinancierd.

16 LIJST VAN AFKORTINGEN

CHU	Universitair Ziekenhuiscentrum Luik
CML	Chronische myeloïde leukemie
EC	Expertisecentrum
EMR	Euregio Maas-Rijn
EMRaDi	Euregio Meuse-Rhine Rare Diseases
ERN	Europees referentienetwerk
GOGZ	grensoverschrijdende gezondheidszorg
HA	Huisarts
KNMG	Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst
MUMC+/AZM	Maastricht University Medical Center/Academisch Ziekenhuis Maastricht
NRW	Noordrijn-Westfalen
PKB	Patiëntenklankbord
PKU	Fenylketonurie
PV	Polycythemia vera
SG	Stuurgroep
UM	Universiteit Maastricht
UZ	Universitair Ziekenhuis
VSOP	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenverenigingen
ZSEA	Centrum voor Zeldzame Ziekten aan het universitair ziekenhuis RWTH Aachen
ZZ	Zeldzame Ziekte
ZZD	Zeldzameziektendag