

University of Groningen

## Zeldzame aandoeningen sneller diagnosticeren

Deden, A C; Alma, M A; Van Zelst-Stam, W A G

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Deden, A. C., Alma, M. A., & Van Zelst-Stam, W. A. G. (2020). Zeldzame aandoeningen sneller diagnosticeren. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 164(19), [D4157].  
<https://www.ntvg.nl/artikelen/zeldzame-aandoeningen-sneller-diagnosticeren>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

## Zeldzame aandoeningen sneller diagnosticeren

A. Chantal Deden, Manna A. Alma en Wendy A.G. van Zelst-Stams

### Samenvatting

Zeldzame aandoeningen zijn volgens de Europese definitie levensbedreigende of chronisch invaliderende aandoeningen die bij niet meer dan 5 op de 10.000 inwoners in de Europese Unie voorkomen. Naar schatting zijn er zo'n 6000-8000 verschillende zeldzame aandoeningen en wordt 6-8% van de bevolking in de loop van zijn leven door zo'n aandoening getroffen. Voor Nederland betekent dit dat ruim 1 miljoen mensen, ofwel één op de 17 mensen, een zeldzame aandoening hebben of gedurende hun leven zullen krijgen. Patiënten met zeldzame aandoeningen geven aan vaak een lang en onzeker diagnostisch traject achter de rug te hebben, terwijl de eerste klachten zich bij 75% van de zeldzame aandoeningen al op kinderleeftijd presenteren. In dit perspectief bespreken wij enkele resultaten uit het onderzoeksrapport 'Scherper zicht op diagnostische vertraging bij zeldzame aandoeningen', waarin het diagnostisch traject voor patiënten met zeldzame aandoeningen met cijfers in kaart is gebracht. Ook doen we aanbevelingen om het diagnostisch proces voor patiënten met zeldzame aandoeningen te bespoedigen.

### Zeldzame aandoeningen

Zeldzame aandoeningen zijn volgens de Europese definitie levensbedreigende of chronisch invaliderende aandoeningen die bij niet meer dan 5 op de 10.000 inwoners in de Europese Unie voorkomen.<sup>1</sup> Naar schatting zijn er zo'n 6000 tot 8000 verschillende zeldzame aandoeningen, en wordt 6-8% van de bevolking ofwel 1 op de 13 tot 17 mensen in de loop van hun leven door zo'n aandoening getroffen.<sup>1</sup> Voor Nederland betekent dit dat ruim 1 miljoen mensen een zeldzame aandoening hebben of gedurende hun leven zullen krijgen. In totaal betreft dit een grote groep patiënten, maar soms zijn er wereldwijd slechts enkele patiënten met eenzelfde aandoening gediagnosticeerd.

Ondanks de zeldzaamheid van al deze aandoeningen hebben patiënten die eraan lijden een aantal dingen met elkaar gemeen. Het duurde vaak lang voordat zij de juiste diagnose kregen, en daarmee ook voordat zij over de juiste informatie beschikten en de juiste behandeling of begeleiding kregen. Patiënten met zeldzame aandoeningen geven aan vaak een lang en onzeker diagnostisch traject achter de rug te hebben, terwijl de eerste klachten zich bij 75% van de zeldzame aandoeningen al op kinderleeftijd presenteren. Dit is in Nederland recent in kaart gebracht door het UMC Groningen, het RIVM en het Erfocentrum en beschreven in het onderzoeksrapport 'Scherper zicht op diagnostische vertraging bij zeldzame aandoeningen'.<sup>2</sup>

In dit perspectief bespreken wij enkele resultaten uit dit onderzoeksrapport en doen wij aanbevelingen om het diagnostische proces voor patiënten met zeldzame aandoeningen te bespoedigen.

### Casus

Patiënt, een vrolijk en pienter jongetje, ontwikkelde zich tot 1-jarige leeftijd 'volgens het boekje'. Vanaf dat moment viel het zijn ouders op dat hij moeizamer ging lopen; zonder ondersteuning lukte dit niet. Omdat zijn fijne motoriek, taalbegrip en spraak zich wel goed ontwikkelden, waren er op dat moment echter nog weinig zorgen. Toen patiënt 1,5 jaar was, kreeg hij steeds meer moeite met lopen en ging hij plots scheel kijken. Hij kreeg een bril; dit leek tijdelijk voor verbetering te zorgen. In de maanden die volgden viel het de ouders echter op dat hun kind vaak vermoeid was en regelmatig van zijn driewieler viel. Op 2-jarige leeftijd ging hij daarom voor het eerst naar de kinderarts. Daar werd direct een MRI-scan gemaakt. Er volgde een onzekere tijd, waarin patiënt in verschillende ziekenhuizen werd opgenomen, diverse waarschijnlijkheidsdiagnosen kreeg en steeds nieuwe behandelingen met eigen therapeutische benaderingen kreeg. In eerste instantie werd gedacht aan chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIPD). Ondanks behandeling met intraveneus gammaglobuline bleef patiënt motorisch achteruitgaan, tot het punt dat hij 24 uur per dag verzorging nodig had omdat hij al zijn motorische functies had verloren. Patiënt lag 24 uur per dag in bed, kon niet meer praten, kon niet meer zien en had epilepsie ontwikkeld. Een half jaar nadat hij voor het eerst bij de kinderarts was geweest, kregen zijn ouders slecht nieuws: na genetisch onderzoek werd de diagnose bijgesteld naar de progressieve stofwisselingsziekte metachromatische leukodystrofie. De ziekte was toen al in zo'n vergevorderd stadium dat hij niet meer in aanmerking kwam voor innovatieve therapeutische opties. De ouders namen hun zoon in een palliatief stadium mee naar huis, waar

hij overleed toen hij 5,5 jaar oud was.

### Diagnostische vertraging bij zeldzame ziekten

Een casus als die van deze patiënt staat niet op zichzelf, blijkt uit contact met patiënten met een zeldzame aandoening. In het eerdergenoemde onderzoeksrapport 'Scherper zicht op diagnostische vertraging bij zeldzame aandoeningen' is getracht de duur van het diagnosetraject in Nederland in kaart te brengen.<sup>2</sup> Hiervoor zijn via verschillende patiëntenverenigingen in Nederland vragenlijsten gestuurd aan patiënten met een zeldzame aandoening. Het betrof zowel klinisch als etiologisch een heterogene groep aandoeningen, namelijk patiënten met Ehlers-Danlos-syndromen (EDS), bijnierschorsinsufficiëntie, neurofibromatose, het Marfan-syndroom, tubereuze sclerose, osteogenesis imperfecta, spierziekten, schedel- en aangezichtsafwijkingen, stofwisselingsziekten en cardiovasculaire aandoeningen.

Enkele van deze aandoeningen kunnen zich met zeer uiteenlopende symptomen presenteren en hebben een grotendeels nog onbekende (genetische) etiologie, wat de diagnostiek ervan moeilijk maakt. Dit is bijvoorbeeld het geval bij EDS en verschillende spier- en stofwisselingsziekten. Andere aandoeningen, zoals tubereuze sclerose, neurofibromatose en schedel- en aangezichtsafwijkingen, presenteren zich vaak met zichtbare uiterlijke kenmerken of objectiveerbare symptomen, zoals de cardiale rhabdomyomen die bij het tubereuze sclerose complex al prenataal kunnen ontstaan.<sup>3</sup> Logischerwijs blijkt uit het onderzoek dan ook dat de duur van het diagnosetraject sterk kan verschillen, namelijk van minder dan één jaar tot 64 jaar. Voor de helft van de respondenten duurde het diagnosetraject meer dan 6 jaar, en voor 20% meer dan 20 jaar. Bij patiënten met EDS was het diagnostisch traject doorgaans het langst: slechts 7% kreeg een diagnose binnen 1 jaar, terwijl dit voor 42% meer dan 20 jaar duurde. Ook bij patiënten met spierziekten duurde het relatief lang voordat een diagnose werd gesteld; bij 35% van deze patiënten duurde het meer dan 20 jaar. Ter vergelijking, meer dan de helft van de patiënten met schedel- en aangezichts-aandoeningen, stofwisselingsziekten en tubereuze sclerose kreeg een diagnose binnen 1 jaar. Dit kan waarschijnlijk verklaard worden doordat deze ziektebeelden soms al prenataal of neonataal afwijkingen kunnen geven en doordat er in de hielprikscreening al op enkele stofwisselingsziekten wordt gescreend.

Patiënt uit de casus bezocht 17 verschillende specialisten, in tenminste 5 verschillende (academische) ziekenhuizen en onderging tal van (invasieve) onderzoeken en behandelingen. Gelijksortige ervaringen vinden we terug in het onderzoeksrapport; bij slechts een minderheid van de geënquêteerden (21%) werd de diagnose al gesteld nadat 1 tot 2 artsen waren bezocht. Bij 12% volgde een diagnose pas na bezoek aan 11 tot meer dan 20 verschillende artsen.

Inzicht in de eerste klachten en symptomen van patiënten met zeldzame aandoeningen zou het diagnostisch proces kunnen bespoedigen. In de casus waren dit moeite met lopen en vermoeidheid, relatief aspecifieke klachten. Uit het onderzoeksrapport blijkt dat de eerste klachten en symptomen vaak relatief veelvoorkomende zijn; voornamelijk klachten aan het houding- en bewegingsapparaat (51%) en vermoeidheid (44%). Dit zou deels verklaard kunnen worden uit het feit dat patiënten met EDS 35% de totale onderzoeksgroep uitmaken. Maar ook nadat patiënten met EDS buiten beschouwing waren gelaten, waren klachten aan het houdings- en bewegingsapparaat en vermoeidheid de meest gerapporteerde klachten. Deze bevinding is opvallend en van belang in de besluitvorming. Wanneer een patiënt zich presenteert met deze klachten, in combinatie met meer specifieke symptomen of een familiale belasting, dan is het van belang om een zeldzame aandoening als oorzaak te overwegen en de patiënt door te verwijzen voor specialistische diagnostiek.

### Gevolgen van deze diagnostische vertraging

Van de deelnemers aan het onderzoek (n = 1172) gaf 67% aan dat deze diagnostische vertraging gevolgen voor ze had gehad, zowel lichamelijk als psychisch. Net als in de casus was bij 37% van de patiënten eerst een andere diagnose genoemd. Voor de helft van deze patiënten had dit nadelige gevolgen gehad, bijvoorbeeld doordat was gestart met onjuiste medicatie (59%). Ernstiger nog: bij 20% van deze respondenten leidde dit tot een (onjuiste) operatie. Psychische gevolgen waren bijvoorbeeld een gebrek aan zelfvertrouwen doordat een patiënt zich niet serieus genomen had gevoeld, een slecht zelfbeeld en depressies. Daarnaast ervoer 39% van de patiënten andere gevolgen van het niet-hebben van een (juiste) diagnose en dus niet tijdig rekening kunnen houden met de aandoening. Denk aan een echtscheiding, inkomensverlies of een verkeerde beroepskeuze.

### Aanbevelingen

De duur van het diagnosetraject wordt beïnvloed door verschillende factoren. Deze kunnen zowel bij de (ouders van de) patiënt, de zorgprofessional als de aard van de aandoening liggen, maar veel ervan zijn te herleiden op 'awareness', oftewel het herkennen en onderkennen van symptomen en de bijbehorende diagnose. Hiervoor is het noodzakelijk dat patiënten en hun ouders de weg naar de gezondheidszorg weten te vinden en hun klachten zo onder woorden kunnen brengen dat ze ook herkenbaar zijn voor

zorgprofessionals. Voor de zorgprofessional is het van belang om alert te zijn, zowel in het herkennen van aandoeningen als in het erkennen van de grenzen aan de eigen expertise. Het is voor artsen en andere zorgprofessionals namelijk een onmogelijke opgave om alle zeldzame aandoeningen te (her)kennen.

Ook is het van belang dat het bewustzijn rondom en kennis van zeldzame aandoeningen bij zorgprofessionals wordt vergroot. In het recent afgeronde project 'Vroegsignalering', een initiatief van het Erfocentrum en de Vereniging Samenwerkende Ouder- en patiëntenorganisaties (VSOP), zijn onder andere e-learningmodules ontwikkeld voor huis-, jeugd- en kinderartsen met het doel mogelijke zeldzame aandoeningen tijdig te signaleren. Ook ontwikkelden zij voor ouders de Diagnosewijzer ([www.diagnosewijzer.com](http://www.diagnosewijzer.com)), waarmee eenvoudig klachten en symptomen kunnen worden bijgehouden. Het vinden van een juiste diagnose blijft echter een kwestie van interactie tussen patiënten, ouders en zorgprofessionals.

### Tot slot

Naar schatting heeft ongeveer 80% van de zeldzame aandoeningen een genetische oorzaak; bij 37% van de ondervraagden in het onderzoek werd de diagnose gesteld door een klinisch geneticus. De genetische diagnostiek heeft in de afgelopen decennia een enorme vooruitgang doorgemaakt, zoals de recent in dit tijdschrift omschreven mogelijkheid tot 'whole exome sequencing'.<sup>4</sup> Daarnaast zijn er expertisecentra voor zeldzame aandoeningen opgericht. Deze ontwikkelingen dragen bij aan snellere diagnostiek en betere begeleiding van patiënten met zeldzame aandoeningen.

### Conclusie

Bij patiënten met zeldzame aandoeningen is er vaak sprake van een lang diagnosetraject, variërend van minder dan 1 jaar tot meer dan 60 jaar. Bij bijna de helft van de patiënten wordt in het diagnosetraject eerst een andere (onjuiste) diagnose gesteld, wat vaak leidt tot nadelige gevolgen, zowel lichamelijk als psychisch. Het International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) heeft zich voor 2027 tot doel gesteld dat alle patiënten met een mogelijke zeldzame aandoening dan binnen een jaar een diagnose hebben, maar uit het onderzoeksrapport blijkt dat er nog een lange weg te gaan is voor dat doel bereikt is.<sup>5</sup> Inmiddels zijn er diverse initiatieven gestart die het bewustzijn van en de kennis over zeldzame aandoeningen bij zorgprofessionals kunnen vergroten, zoals de hierboven genoemde e-learningmodules. Ook vroegtijdig starten met verbeterde diagnostische mogelijkheden, zoals whole exome sequencing, en (betere) samenwerking met en verwijzing naar expertisecentra kunnen bijdragen aan een snellere diagnose bij patiënten met zeldzame aandoeningen.

### Literatuur

1. European Commission. Rare diseases. [https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/rare-diseases\\_en](https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/rare-diseases_en), geraadpleegd op 26 februari 2019.
2. Alma MA, Verheij NP, Van der Mei SF, Dolma K, Van der Lucht F, Dijkstra GJ. [Scherper zicht op diagnostische vertraging bij zeldzame aandoeningen](#). Groningen: Universitair Medisch Centrum Groningen; 2018.
3. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49:243-54. [doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001). [Medline](#)
4. Bouman A, Brooks AS, van Slegtenhorst MA. 'Whole exome sequencing' in de dagelijkse praktijk. Mogelijkheden, grenzen en valkuilen van deze diagnostiek. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2018;162:D3151. [Medline](#).
5. International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). <http://www.irdirc.org/about-us/vision-goals/>, geraadpleegd op 1 mei 2019.
6. Online artikel en reageren op [ntvg.nl/D4157](https://ntvg.nl/D4157)
  - Radboudumc, afd. Genetica, Nijmegen en UMCG, afd. Genetica, Groningen: A.C. Deden, MSc., arts-onderzoeker; UMCG/RUG, afd. Toegepast Gezondheidsonderzoek, Groningen: dr. M.A. Alma, senior onderzoeker; Radboudumc, afd. Genetica, Nijmegen (tevens: Erfocentrum, Amersfoort): dr. W.A.G. van Zelst-Stams, klinisch geneticus.
  - Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
  - Nienke Verheij-Jansen en Geke Dijkstra (UMCG) en Fons van der Lucht (RIVM) schreven het originele onderzoeksrapport. Marianne Nijhuis (VSOP) benaderde de patiëntenorganisaties. Dit waren: Bijnierverseniging NVACP, Spierziekten Nederland, Vereniging Ehlers-Danlos, Neurofibromatose Vereniging Nederland (NFVN), Landelijke Patiënten- en Oudervereniging voor Schedel- en/of Aangezichts-aandoeningen (LAPOSA), Spierziekten Nederland, Stichting Tubereuze Sclerosis Nederland (STSN), Fragiele X Vereniging, Vereniging Osteogenesis Imperfecta (VOI) en Contactgroep Marfan Nederland (CMN). Marjolein Koot droeg aan dit artikel bij als ervaringsdeskundige.

- Aanvaard op 7 september 2019
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D4157