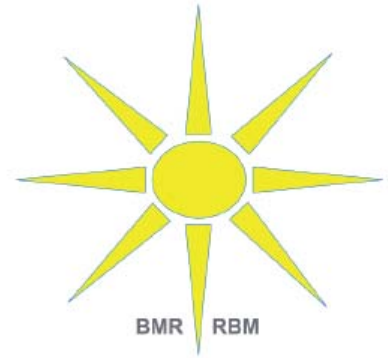


HET BELGISCH MUCOVISCIDOSE REGISTER

BEKNOPT VERSLAG 2010



WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT
VOLKSGEZONDHEID
INSTITUT SCIENTIFIQUE
DE SANTÉ PUBLIQUE




HET BELGISCH MUCOVISCIDOSE REGISTER

BEKNOPT VERSLAG 2010

BMR Belgisch Mucoviscidose Register
RBM Registre Belge de la Mucoviscidose

Voorgestelde referentie: Belgisch Mucoviscidose Register – Registre belge de la Mucoviscidose,
België, Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, beknopt verslag 2010



Volksgezondheid en Surveillance | September 2012 | Brussel, België
Editor: Dr Johan Peeters | Algemeen Directeur | J. Wytsmanstraat 14 | 1050
Brussel
Intern referentienr : PHS report/2012-34
Deposit Nr : D/2012/2505/68

Auteurs :

Muriel THOMAS
Simeon Situma WANYAMA
François VERMEULEN

Medewerkers, leden van de raad van bestuur van de BMR-RBM :

D. Baran (Hôpital Erasme, Bruxelles)
F. De Baets (UZ Gent, Gent)
K. De Boeck (UZ Leuven, Leuven)
E. De Wachter (UZ Brussel, Brussel)
K. Desager (UZ Antwerpen, Antwerpen)
H. Jansen (WIV-ISP, Brussel)
C. Knoop (Hôpital Erasme, Bruxelles)
P. Lebecque (Cliniques Universitaires St-Luc, Bruxelles)
A. Malfroot (UZ Brussel, Brussel)
V. Pasquasy (CHR de la Citadelle, Liège)
J.-P. Sacré (CHR de la Citadelle, Liège)
M. Thomas (ISP-WIV, Bruxelles)
V. Van Casteren (WIV-ISP, Brussel)
F. Vermeulen (UZ Leuven, Leuven)
S.S. Wanyama (WIV-ISP, Brussel)

Onderzoek gefinancierd door het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeits-
verzekering (RIZIV-INAMI)

LAY OUT

Yolande Pirson
IPH Communication Team

Mucoviscidose referentiecentrum UZ Brussel

UZ-Brussel Laarbeeklaan 101 1090 Brussel

Muco-Referentiecentrum Antwerpen

St Vincentiusziekenhuis St Vincentiusstraat 20 2018 Antwerpen
UZ-Antwerpen Wilrijkstraat 10 2650 Antwerpen

Referentiecentrum voor Mucoviscidose UZ Gent

UZ-Gent De Pintelaan 185 9000 Gent

Muco-Referentiecentrum Gasthuisberg Leuven

UZ-Gasthuisberg Herestraat 49 3000 Leuven

Centre de référence de la Mucoviscidose UCL

Cliniques Universitaires St-Luc Avenue Hippocrate 10 1200 Bruxelles

Centre Liégeois de rééducation fonctionnelle pour la Mucoviscidose

CHR La Citadelle Blvd du XXIIème de ligne 1 4000 Liège
Clinique de l'Espérance Rue St-Nicolas 447-449 4420 Montegnée

Institut de Mucoviscidose ULB

Hôpital Universitaire Avenue J.J. Crocq 15 1020 Bruxelles
des Enfants Reine Fabiola
Hôpital Erasme Route de Lennik 808 1070 Bruxelles

Registerbeheer

Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP)
OD Volksgezondheid en Surveillance
J. Wytsmanstraat 14
1050 Brussel

<http://www.wiv-isp.be/epidemiologie/epien/index20.htm>

Samenvatting	8
Wat is Mucoviscidose?	10
Behandeling van patiënten met mucoviscidose in België	11
Het Belgisch Mucoviscidose Register (BMR-RBM)	11
SAMENVATTING VAN HET RAPPORT VOOR 2010	13
1. Demografische informatie	14
2. Diagnose	18
2.1. Diagnostische tekens	18
2.2. Leeftijd bij diagnose	19
2.3. Genotypering	19
3. Antropometrie (lengte, gewicht en BMI)	21
3.1. Lengte	21
3.2. Gewicht	22
3.3. BMI	23
4. Longfunctie	26
5. Microbiologie	28
6. Veel voorkomende complicaties	31
7. Behandelingen, consultaties en ziekenhuisopnamen	34
8. Long- en andere transplantaties	38
9. Referenties	39

LIJST VAN TABELLEN

Tabel 1. Demografische informatie sinds van start werd gegaan met het register	14
Tabel 2. Aanleidingen tot diagnose van mucoviscidose	18
Tabel 3. Genotype	19
Tabel 4. Meest voorkomende mutaties (allelen) en aantal patiënten dat drager is van die mutaties	20
Tabel 5. Complicaties	33
Tabel 6. Voornaamste therapieën	35

LIJST VAN FIGUREN

Figuur 1: Leeftijdsverdeling volgens geslacht bij patiënten met mucoviscidose op 31 december 2010	15
Figuur 2 : Aantal patiënten per genotype in elke leeftijdscategorie	16
Figuur 3: Aantal patiënten per leeftijdscategorie en registratiejaar	16
Figuur 4: Aandeel van kinderen en volwassenen per jaar	17
Figuur 5: Leeftijd bij de mucoviscidose diagnose	19
Figuur 6: Lengte van de mannen	21
Figuur 7: Lengte van de vrouwen	21
Figuur 8: Gewicht van de mannen	22
Figuur 9: Gewicht van de vrouwen	22
Figuur 10: BMI van de mannen	23
Figuur 11: BMI van de vrouwen	23
Figuur 12: BMI-percentielen van F508del homozygote kinderen tussen 2 en 20 jaar	24
Figuur 13: BMI van F508del homozygote volwassen patiënten per jaar	24
Figuur 14: Classificatie van patiënten volgens categorie van ESW en leeftijd	26
Figuur 15: Classificatie van longfunctieafwijkingen van F508del-homozygote kinderen per jaar	27
Figuur 16: Classificatie van longfunctieafwijkingen in F508del-homozygote volwassenen per jaar	27
Figuur 17: Jaarlijkse prevalentie van <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Methicillin-sensitieve Staphylococcus aureus</i> (MSSA) en <i>Methicilin-resistente Staphylococcus aureus</i> (MRSA) in de verschillende leeftijdsgroepen	28
Figuur 18: Jaarlijkse prevalentie van <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> complex en <i>Aspergillus</i> in de verschillende leeftijdsgroepen	29
Figuur 19: Jaarlijkse prevalentie van isolatie en chronische infectie met <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en <i>Burkholderia cepacia</i> complex in de verschillende leeftijdsgroepen	29
Figuur 20: Aandeel van patiënten met mucoviscidose gerelateerde diabetes in functie van de leeftijd	33
Figuur 21: Aandeel van de patiënten die intraveneuze antibiotica gebruikten in functie van de leeftijd	36
Figuur 22: Aantal transplantaties per jaar vermeld in het BMR-RBM	38

Deze editie van het openbare verslag van het Belgische Mucoviscidose register (BMR-RBM) bevat gegevens die kunnen worden vergeleken met vorige jaren met betrekking tot een aantal parameters. Wij hopen dat deze informatie het grote publiek in het algemeen en personen die belangstelling hebben voor mucoviscidose in het bijzonder meer inzicht zal verschaffen in de levensbedreigende chronische erfelijke ziekte die mucoviscidose is.

Het aantal patiënten dat opgenomen is in het register blijft toenemen en is sinds 1998 verdubbeld. In 2010 waren 1138 patiënten geregistreerd in het BMR-RBM, waarvan 26 nieuwe diagnoses. 45,4 % van de patiënten is homozygoot voor de F508del mutatie, en 39,0% heterozygoot. Mucoviscidose presenteerde zich bij de meeste patiënten met acute of chronische respiratoire klachten, groeiachterstand, chronische diarree of steatorree en/of meconiaal ileus. Voor 17% werd de diagnose gesteld na neonatale screening, ondanks de afwezigheid van een nationaal screeningsprogramma. Dit jaar werden 7 overlijdens gerapporteerd. Dertien patiënten kregen een longtransplantatie, 2 een long-levertransplantatie en één een levertransplantatie.

Dankzij verbetering van de behandeling is de levensverwachting van de patiënten gestegen. In 2010 zijn 53% van de patiënten 18 jaar of ouder. Dit gaat gepaard met een toename van complicaties die typisch bij volwassen patiënten worden gezien: diabetes heeft een prevalentie van 23 % bij patiënten ouder dan 21 jaar. Een andere complicatie is vroege osteoporose.

Voor de jongere patiënten F508del homozygoot (tot 20 jaar), is het aandeel met een BMI onder het tiende percentiel gestadig

gezakt van 27,7% in 1998 tot 20,2% in 2010. Bij de volwassenen zien we een gelijkaardige trend, met een daling van de proportie patiënten met een BMI onder 18 kg/m². De gemiddelde éénsecondewaarde (ESW) bij kinderen verbetert van jaar op jaar. Waar 37,1% van de kinderen homozygoot voor F508del in 1998 een ESW boven de 90% had, is dat in 2010 52,9%. Bij volwassenen is het aandeel patiënten met een ESW onder de 40% gezakt van 34,5% in 1998 naar 18,2% in 2010.

De prevalentie van *Pseudomonas aeruginosa* zien we dalen over de jaren. De jaarlijkse prevalentie van *Burkholderia cepacia* complex blijft laag in België, onder de 3%.

Er werden de afgelopen jaren voortdurend inspanningen geleverd door iedereen die betrokken is bij het Belgisch Mucoviscidose register (artsen, verpleg(st)ers en andere medewerk(st)ers van de referentiecentra voor mucoviscidose, databankbeheerders, wetenschappelijke medewerkers, enz.) om de kwaliteit van de informatie in het register te verbeteren. Hun inzet levert een bruikbare gegevenscollectie om de evolutie van de ziekte te volgen. Deze gegevens kunnen ook gebruikt worden als onderzoeksinstrument.

Op basis van de gegevens die elk jaar worden verzameld, wordt jaarlijks een nationaal wetenschappelijk rapport gepubliceerd, gericht aan de referentiecentra voor mucoviscidose. Sinds 2006 wordt er ook gezorgd voor centrumrapporten. Sinds 2008 wordt een feedbackrapport opgesteld, die vergelijking tussen centra mogelijk maakt, met het oog op verbetering van de zorgkwaliteit.

Jaarlijks worden gegevens verstuurd naar het Europees mucoregister (ECFSPR, European CF Patient Registry). De jaarlijkse rapporten

zijn beschikbaar op hun website (1).

De artsen van de centra en onderzoekers kunnen onderzoeksvragen voorleggen aan het BMR-RBM. Verschillende abstracts werden voorgesteld op internationale conferenties (2-5). Een aantal analyses zijn nog lopende.

Wij bedanken patiënten, ouders en verzorgers voor hun bijdrage aan de gegevens van het BMR-RBM. Dankzij hun medewerking is verder onderzoek mogelijk, waaronder dit verslag.

Wat is Mucoviscidose ?

Mucoviscidose (Cystic Fibrosis of CF) is een erfelijke ziekte met autosomale recessieve overerving: alleen patiënten die twee ziekteverwekkende mutaties hebben geërfd – één van elke ouder - worden getroffen. De ziekte komt in België +/- in één op de 2850 geboorten voor (6).

De ziekte wordt veroorzaakt door een mutatie in het *CFTR*-gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), dat zich op de lange arm van chromosoom 7 bevindt. Er werden meer dan 1800 mutaties geïdentificeerd van het *CFTR*-gen sinds de ontdekking ervan in 1989. Het *CFTR*-gen codeert voor het CFTR-eiwit. Dat is een zouttransporter die betrokken is bij de regeling van het chloride-ionentransport doorheen het celmembran. Het wordt voornamelijk gevonden in de celmembranen van het ademhalings- en het spijsverteringskanaal, de zweetklieren en het voortplantingsstelsel. De dysfunctie van het CFTR-eiwit leidt tot de productie van zweet met een hoog zoutgehalte. Secreties zijn te taai, wat schade veroorzaakt in tal van organen, zoals de longen, de pancreas (alvleesklier) en de lever.

In de luchtwegen veroorzaakt de productie van taai slijm chronische infectie en ontsteking wat leidt tot ernstige obstructie van de bronchi, en uiteindelijk vernietiging van de longen.

In de pancreas leiden de kleverige pancreasafscheidingen tot verstopping van de kanalen met secundaire weefselschade. Een lage productie van pancreasenzymen veroorzaakt een slechte opname van vet en eiwitten, met als gevolg steatorrhoea (vettige stoelgang) en groeiachterstand. Een slechte opname van vetten veroorzaakt ook een tekort aan vetoplosbare vitaminen (A, D, E en K).

De meeste kinderen met mucoviscidose hebben een ziektegeschiedenis met recurrente luchtweginfecties, steatorrhoea en groeiachterstand. Pasgeborenen met mucoviscidose kunnen worden getroffen door een meconium ileus: een darmverstopping met braken, opgezette buik en vertraagde passage van meconium. De ziekte kan zich manifesteren met symptomen die erg verschillen zowel in ernst, frequentie als leeftijd. De diagnose wordt gewoonlijk gesteld in de vroege kinderjaren, maar bij sommige patiënten met late of lichtere symptomen gebeurt dat op volwassen leeftijd.

Hoewel er in België nog geen neonataal mucoviscidose-screeningprogramma is, kunnen zuigelingen met mucoviscidose in de eerste levensweken worden geïdentificeerd door de hoeveelheid immunoreactieve trypsine (IRT) in hun bloed te meten in combinatie met de meest voorkomende *CFTR*-mutaties.

De zweettest blijft de gouden standaard voor de diagnose van mucoviscidose. Bij de meeste patiënten met typische kenmerken is de zweettest afwijkend, met een verhoogd chloorgehalte (> 60 mEq/L). Bij atypische vormen kan het chloorgehalte in de 'grijze zone' liggen (30-60 mEq/L). Het is aan te raden een genetische analyse uit te voeren bij alle patiënten met mucoviscidose om de genmutaties te identificeren. In België is de meest voorkomende mutatie F508del.

Momenteel is mucoviscidose niet te genezen. De therapie is symptomatisch, voornamelijk gericht op het respiratoir stelsel (bijv. kinesitherapie, inhalatietherapie, antibiotica) en het spijsverteringsstelsel (bijv. pancreasenzymen en een hypercalorisch dieet). Dankzij de medische vooruitgang

en de intensifiëring van de behandeling van patiënten met mucoviscidose is de levenskwaliteit erop vooruitgegaan en is de levensverwachting toegenomen.

Veelbelovende therapieën worden momen-

BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET MUCOVISCIDOSE IN BELGIË

In 1999 werden zeven referentiecentra voor mucoviscidose officieel erkend en financieel ondersteund door het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV-INAMI). Jaarlijks wordt er tussen elk van die zeven centra en het RIZIV-INAMI (2,3) een behandelings- en revalidatieovereenkomst afgesloten (7,8).

Elk centrum heeft specifieke deskundigheid op het vlak van mucoviscidose en zorgt voor

teel geëvalueerd, die erop gericht zijn de basisstoornis te corrigeren. Een eerste medicament werd recent goedgekeurd, die bij patiënten met een G551D mutatie het basisdefect in chloortransport corrigeert.

een multidisciplinaire follow-up om patiënten en hun familieleden een optimale medische, paramedische, psychologische en sociale opvolging te kunnen aanbieden.

De meeste patiënten met mucoviscidose in België worden gevolgd in één van de zeven nationale referentiecentra. Hun gegevens zijn opgenomen in het nationaal mucoviscidose register.

HET BELGISCH MUCOVISCIDOSE REGISTER (BMR-RBM)

Een Mucoviscidose register heeft tot doel alle patiënten met CF binnen een bepaald geografisch gebied in één enkele databank onder te brengen. In 2010 waren er 1138 patiënten met mucoviscidose geregistreerd in het BMR-RBM.

Het BMR-RBM werd in 1999 opgestart als een wetenschappelijk project dat opgezet was door de Medische Commissie van de organisatie voor patiënten met mucoviscidose (BVSM-ABLM¹) en de 7 referentiecentra voor mucoviscidose in België. Gegevens werden verzameld vanaf het jaar 1998. Initieel werd het register gecoördineerd door de Vrije Universiteit Brussel (VUB). De hoofdsponsor was de organisatie voor patiënten met mucoviscidose, de cosponsor was het fonds Alfonse en Jean Forton van de Koning Boudewijnstichting. Na 5 jaar kwam er een

einde aan het wetenschappelijk project en er werd contact opgenomen met nieuwe sponsors.

In 2006 werd het RIZIV-INAMI de hoofdsponsor en het register werd overgebracht naar de afdeling Volksgezondheid en Surveillance van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV). Sindsdien zorgt het WIV voor de verzameling en het beheer van de gegevens en dat onder toezicht van de raad van beheer van het BMR-RBM en onder leiding van een wetenschappelijke stuurgroep. De raad van beheer bestaat uit een arts van elk referentiecentrum en de wetenschappelijke medewerkers van het WIV. De wetenschappelijke stuurgroep omvat alle belanghebbende partijen (vertegenwoordigers van het RIZIV-INAMI, de patiëntenvereniging, de referentiecentra en de wetenschappelijke medewerkers van het WIV).

¹ BVSM-ABLM : Belgische Vereniging voor Strijd tegen Mucoviscidose – Association belge de Lutte contre la Mucoviscidose

Wat is Mucoviscidose ?

Het Belgisch Mucoviscidose Register past sinds 2006 in het kader van de hierboven beschreven muco-conventie. Medewerking verlenen aan de verzameling van gegevens voor het mucoviscidose register is één van de verplichte taken van de referentiecentra.

De doelstellingen van het register zijn:

- 1| de epidemiologische aspecten van mucoviscidose in België bestuderen,
- 2| een evaluatie-instrument aanbieden voor de beoordeling van de kwaliteit van de behandeling van patiënten met mucoviscidose,
- 3| aan onderzoekers een databank voor wetenschappelijk onderzoek aanbieden,
- 4| medewerking verlenen aan het European CF Patient Registry (ECFSPR) (4) en andere internationale projecten.

Alvorens te registreren verschaffen de artsen aan elke patiënt en zijn ouders (of zijn wettelijke vertegenwoordiger) informatie over de doelstellingen van het register.

De patiënten worden alleen maar in het register opgenomen nadat ze een toestemmingsformulier hebben ondertekend.

Ze worden geïdentificeerd aan de hand van een unieke code. Hun namen komen nooit in het register terecht.

De klinische gegevens worden door de behandelende arts uit medische documenten gehaald en bestaan uit meer dan 200 variabelen.

De variabelen zijn verdeeld in 2 groepen:

- 1| De kerninformatie bestaat uit demografische gegevens, leeftijd en symptomen bij diagnosestelling, resultaten van diagnostische testen zoals het genotype, de zweetest en/of resultaten van de nasale potentiaalmeting. Die informatie wordt verzameld wanneer de patiënt in het register wordt opgenomen en indien nodig bijgewerkt tijdens de follow-up.
- 2| De jaarlijks verzamelde variabelen zijn klinische informatie (lengte, gewicht), longfunctieparameters zoals éénsecondewaarde (ESW) en geforceerde vitale capaciteit (FVC), optreden van complicaties, resultaten van microbiologie, behandelingen alsook sociale gegevens.

SAMENVATTING VAN HET RAPPORT VOOR 2010

De informatie die in dit rapport wordt voorgesteld, heeft betrekking tot de populatie die gerapporteerd werd in 2010. Dit rapport bevat ook cumulatieve of longitudinale gegevens die verzameld werden sinds het begin van de registratie in 1998. Informatie van de vorige jaren van het register wordt elk jaar zo nodig aangevuld. De meest recente versie ervan wordt gebruikt voor de analyses.

Samenvatting van het rapport voor 2010

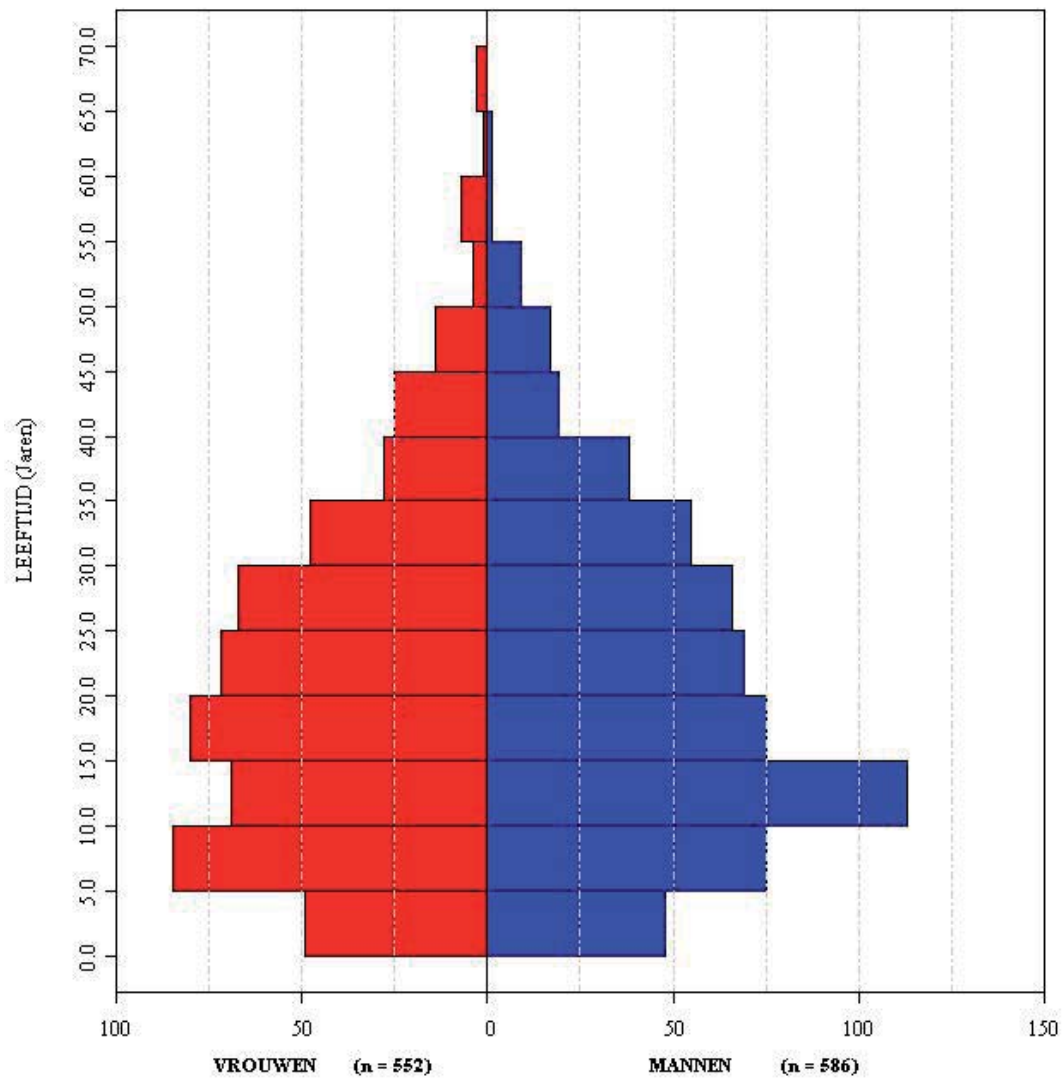
1 | DEMOGRAFISCHE INFORMATIE

Tabel 1 | Demografische informatie sinds van start werd gegaan met het register

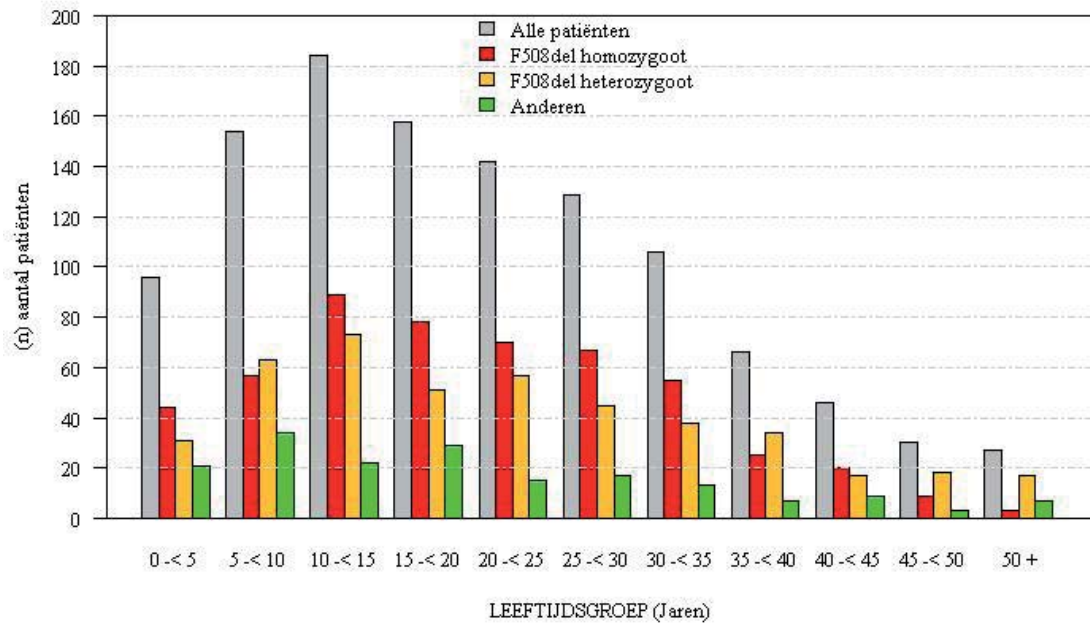
	Aantal patiënten	Nieuwe diagnoses	Mediane leeftijd (jaren)	Leeftijdsbereik (jaren)	Mannen (%)	Volwassenen ≥ 18 ans (%)	Aantal long(-hart)transplantaties	Gemelde overlijdens
1998	566	37	14,9	0,0 - 55,6	50,4	38,5	11	5
1999	604	26	15,2	0,2 - 56,2	52,5	39,1	6	12
2000	761	35	14,8	0,1 - 57,3	51,8	37,7	10	9
2001	785	28	14,5	0,0 - 58,6	52,9	38,9	13	9
2002	825	31	15,3	0,3 - 58,9	52,8	42,3	9	10
2003	855	32	15,8	0,0 - 55,0	54,3	43,4	10	14
2004	887	35	16,6	0,1 - 55,9	53,9	45,6	13	8
2005	945	47	17,5	0,3 - 56,8	52,1	48,1	11	3
2006	1026	52	17,4	0,2 - 60,9	51,4	48,6	13	7
2007	1057	32	17,4	0,0 - 62,0	51,4	49,3	16	8
2008	1087	25	18,1	0,1 - 67,4	51,7	50,3	16	5
2009	1129	39	18,5	0,1 - 68,2	52,0	51,1	11	10
2010	1138	26	18,9	0,2 - 69,4	51,5	52,9	15	7

Uit tabel 1 blijkt dat er 1138 patiënten werden gevolgd door de multidisciplinaire teams van de referentiecentra in 2010. Het aantal patiënten dat in het register is opgenomen, is verdubbeld sinds 1998. In 2010 was de mediane leeftijd 18,9 jaar, het leeftijdsbereik 0,2 tot 69,4 jaar en het aandeel van de mannen 51,5%. Het percentage volwassenen is

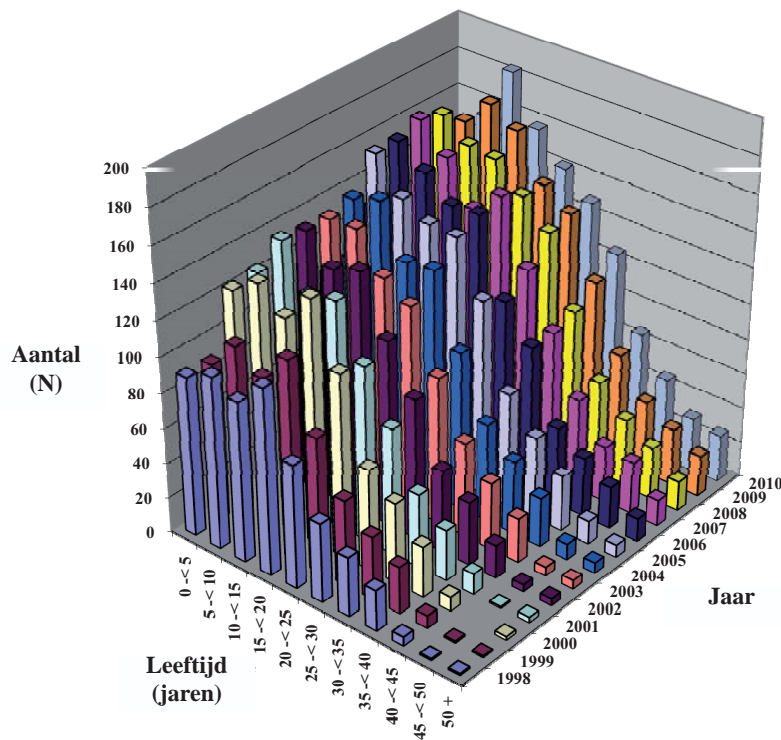
geleidelijk aan toegenomen sinds er van start werd gegaan met het register en bedraagt nu 52,9% van het totaal aantal patiënten. In 2010 werd bij 13 patiënten een longtransplantatie uitgevoerd, bij 2 een long-levertransplantatie en bij één een levertransplantatie. Er waren in dat jaar 26 nieuwe diagnoses en er werden 7 overlijdens gemeld.



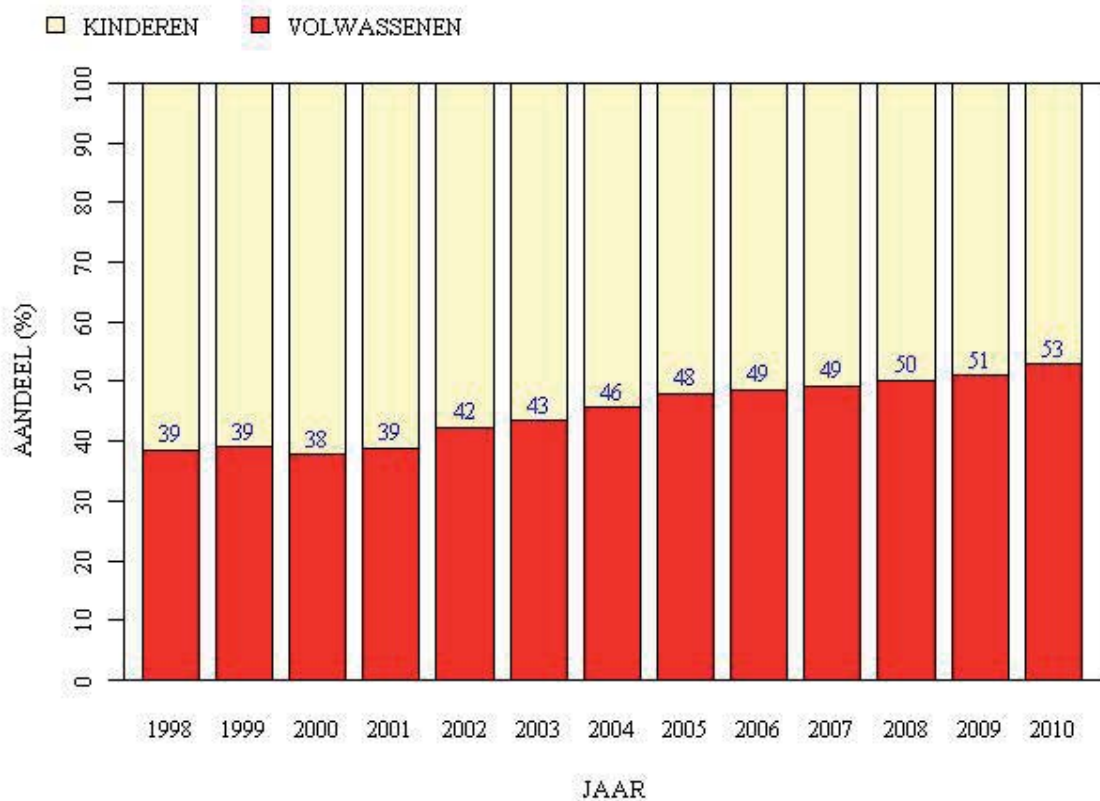
Figuur 1 | Leeftijdsverdeling volgens geslacht bij patiënten met mucoviscidose op 31 december 2010



Figuur 2 | Aantal patiënten per genotype in elke leeftijdscategorie



Figuur 3 | Aantal patiënten per leeftijdscategorie en registratiejaar



Figuur 4| Aandeel van kinderen en volwassenen per jaar

Figuur 1 en 2 tonen de leeftijdsverdeling bij patiënten met mucoviscidose op 31 december 2010 op basis van respectievelijk geslacht en genotype. De leeftijdsverdeling voor elk afzonderlijk jaar is te zien op figuur 3. De grafiek toont een toename van het totaal aantal patiënten en van

het aandeel patiënten 40 jaar en ouder. Terwijl in 1998 slechts 7 (1,2%) patiënten ouder waren dan 40 jaar, zijn er dat in 2010 99 (8,7 %). In 2010 waren 52,9% van de geregistreerde patiënten volwassenen (figuur 4).

2| DIAGNOSE

2.1| Diagnostische tekens

Bij een patiënt met suggestieve symptomen, een familiegeschiedenis van mucoviscidose of een positieve neonatale screenings-test wordt de diagnose van mucoviscidose bevestigd door een abnormale zweetest en/of de identificatie van twee mutaties in het *CFTR*-gen. Hoewel er in België geen nationaal neonataal screeningsprogramma bestaat voor mucoviscidose, werden sommige kinderen hierop gescreend.

De meeste patiënten vertonen bij diagnose een combinatie van respiratoire en/of gastro-intestinale symptomen. Een chronische hoest, recurrenente luchtweginfecties en chronische sinusitis zijn de meest voorkomende respiratoire klachten. Veel voorkomende gastro-intestinale symptomen zijn onder meer meconium ileus (verstopping van de darm met kleverige afscheidingen bij pasgeborenen), chronische diarree en groei-

achterstand te wijten aan een slechte opname van vetten. Zoutverlies, aanslepende geelzucht en rectale prolaps zijn in zeldzamere gevallen de eerste diagnostische tekens. Soms wordt de diagnose van mucoviscidose pas gesteld op volwassen leeftijd.

De symptomen en resultaten van testen bij diagnose worden geïllustreerd in tabel 2. In het register kunnen er verschillende diagnostetekens of symptomen voor dezelfde patiënt worden opgegeven. De meest voorkomende klinische manifestatie van mucoviscidose blijft acute of recurrenente respiratoire problemen. Andere veel voorkomende symptomen zijn groeiachterstand, chronische diarree en meconium ileus. Ongeveer 17% van de patiënten werden gediagnosticeerd via neonatale screening.

Tabel 2| Aanleidingen tot diagnose van mucoviscidose

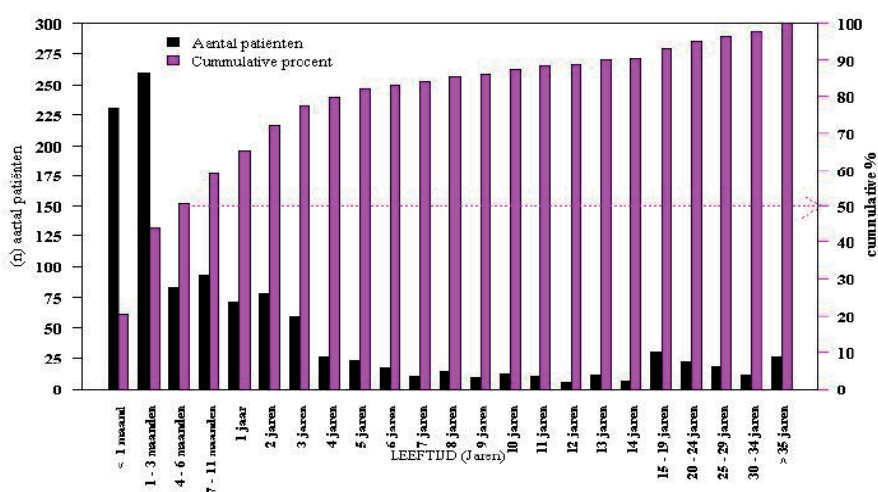
	1998 (%)	2004 (%)	2010 (%)
Acute of recurrenente respiratoire problemen	43,2	43,2	43,5
Groeiachterstand	23,5	23,6	24,6
Chronische diarree/steatorrhoe/malabsorptie	27,5	22,8	21,6
Neonatale screening	15,3	15,9	16,5
Meconium ileus	15,9	14,8	14,0
Familiegeschiedenis	8,7	8,3	9,4
Nasale polypose / chronische sinusitis	2,5	3,2	4,2
Rectale prolaps	3,8	2,7	3,0
Darmverstopping (andere dan meconium ileus)	3,0	3,2	2,8
Prenatale diagnose	0,8	1,7	2,4
Deshydratie / elektrolytenstoornissen	1,5	1,4	1,8
Neonatale geelzucht	0,6	0,9	0,1
Onvruchtbaarheid	0,4	1,1	0,9
Andere	.	7,8	8,0

De redenen voor de diagnose sluiten elkaar niet uit

2.2| Leeftijd bij diagnose

In figuur 5 geven de zwarte balken het aantal patiënten weer dat in de verschillende leeftijdsgroepen werd gediagnosticeerd. De roze balken tonen het cumulatieve percentage. Uit de gegevens van 2010 blijkt dat de mediane leeftijd bij diagnose 6,6 maanden

was en dat bij 65,2% van de patiënten de diagnose vóór hun eerste verjaardag werd gesteld. Bij 7,2% van de patiënten bleef de diagnose uit tot ze de volwassen leeftijd hadden bereikt (18 jaar of ouder).



Figuur 5| Leeftijd bij mucoviscidose diagnose

2.3| Genotypering

Bij 99 % van de patiënten geregistreerd in 2010 werd een genetische analyse uitgevoerd. Ongeveer de helft van de patiënten (45,4%) was homozygoot voor F508del en 39,0%

was heterozygoot voor die mutatie (tabel 3). Bij 8,6% van de patiënten werd er slechts één of geen mutatie geïdentificeerd.

Tabel 3| Genotype

	n	%
F508del - F508del	517	45,4
F508del - Andere	396	34,8
F508del - NI	48	4,2
Andere - Andere	113	9,9
Andere - NI	19	1,7
NI - NI	31	2,7
Subtotaal	1124	
Ontbrekend	14	1,2
Totaal	1138	

NI = niet geïdentificeerd

Samenvatting van het rapport voor 2010

Uit tabel 4 blijkt dat de meeste voorkomende genetische mutatie, F508del, geïdentificeerd werd in 65,8% van de allelen, terwijl G542X en N1303K elk geïdentificeerd werden in 2,8% van de allelen. De groep met het etiket 'andere

mutaties' zijn mutaties die elk in minder dan 3 patiënten werden gevonden. Respectievelijk 961 (84,4%), 57 (5,0%) en 56 (4,9%) patiënten waren drager van de F508del-, G542X- of N1303K-mutatie op ten minste één allel.

Tabel 4| Meest voorkomende mutaties (allelen) en aantal patiënten dat drager is van die mutaties

mutatie	patiënten		allelen	
	N	%	n	%
F508del	961	84,4	1478	65,8
G542X	57	5,0	62	2,8
N1303K	56	4,9	62	2,8
1717-1G->A	33	2,9	33	1,5
S1251N	32	2,8	32	1,4
3272-26A->G	31	2,7	31	1,4
R117H	25	2,2	25	1,1
A455E	21	1,8	21	0,9
2789+5G->A	20	1,8	20	0,9
R553X	19	1,7	19	0,9
W1282X	17	1,5	17	0,8
R1162X	12	1,1	15	0,7
L927P	14	1,2	14	0,6
2183AA->G	13	1,1	13	0,6
3849+10kbC->T	13	1,1	13	0,6
I507del	9	0,8	9	0,4
3659delC	8	0,7	8	0,4
394delTT	7	0,6	8	0,4
E60X	7	0,6	7	0,3
W401X	7	0,6	7	0,3
G970R	6	0,5	6	0,3
306insA				
3905insT				
CFTRdel2,3				
G85E				
L165S				
Y1092X				
3120+1G->A				
711+1G->T				
D1152H				
L227R				
L997F				
Q493X				
R334W				
Y913C				
1078delT				
621+1G->T				
G178R				
G551D				
Andere				
Niet geïdentificeerd				
Subtotaal				2248
Ontbrekend	14	1,2	28	
Totaal				2276

Nota: De mutatie L227R is aanwezig op 4 allelen bij 2 homozygote patiënten en de mutatie G551D op 3 allelen bij 2 patiënten.

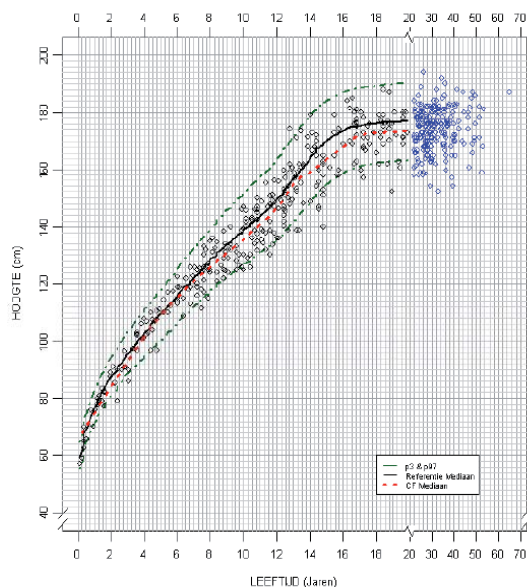
3| ANTHROPOMETRIE (LENGTE, GEWICHT EN BMI)

In dit hoofdstuk werden de gegevens van 128 getransplanteerde patiënten niet geanalyseerd.

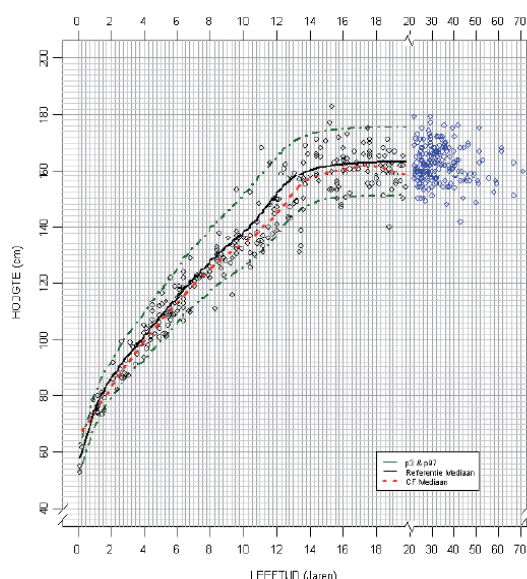
Van personen met mucoviscidose is geweten dat ze vatbaar zijn voor voedingstekorten. Door het dikke slijm is de pancreas niet in staat om spijsverteringsenzymen te produceren en/of naar de darmen te transporteren. Dat leidt tot een slechte opname van eiwitten, vetstoffen en vetoplosbare vita-

minen, wat een trage gewichtstoename en groei tot gevolg heeft. Het behoud of het bereiken van een betere voedingstoestand heeft een positieve invloed op de longfunctie. Vandaar dat een nauwkeurige follow-up van de lengte, gewicht en BMI een standaard-procedure is in alle mucoviscidose centra.

3.1| Lengte



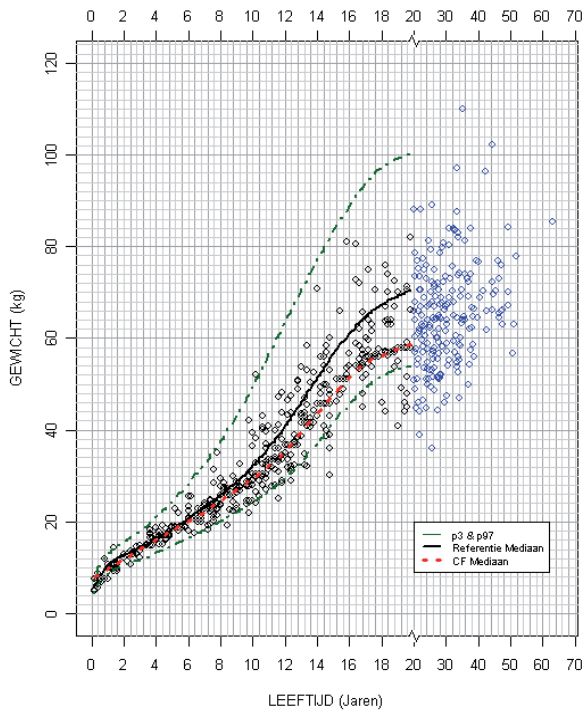
Figuur 6| Lengte van de mannen



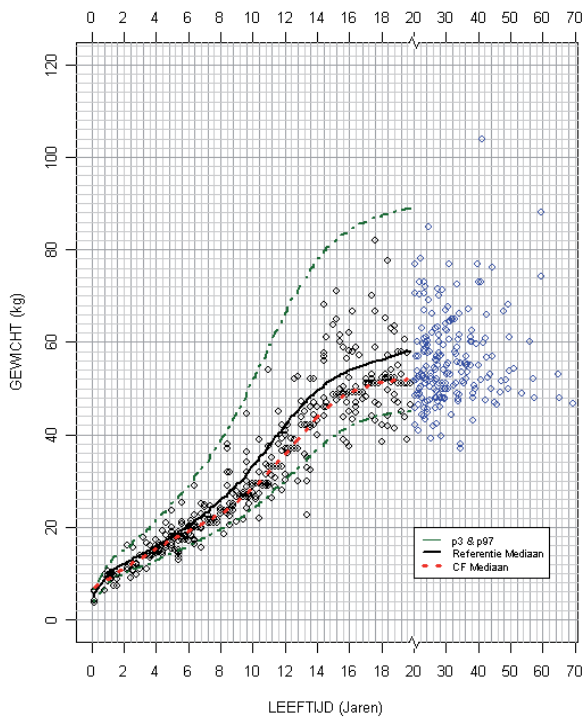
Figuur 7| Lengte van de vrouwen

Op figuur 6 en 7 is de lengte van 580 kinderen met mucoviscidose (300 jongens en 280 meisjes) tussen 0 en 20 jaar afgebeeld, met de CDC-referentiecurven (9). De lengte van de meeste kinderen met mucoviscidose ligt binnen het normale bereik, tussen het 3de en 97ste percentiel (groene lijnen). De mediane lengte van de patiënten (rode stippenlijn) is kleiner dan die van referentiepopulatie (zwarte lijn), wat betekent dat patiënten met mucoviscidose kleiner zijn dan gezonde personen. 9,0 % van de patiënten werden als 'te klein' beschouwd, met een lengte onder het 3de percentiel. De lengte van de 412 volwassenen (leeftijd ≥ 20 jaar) (218 mannen en 194 vrouwen) wordt voorgesteld door het blauwe deel van de spreidingsdiagrammen.

3.2| Gewicht



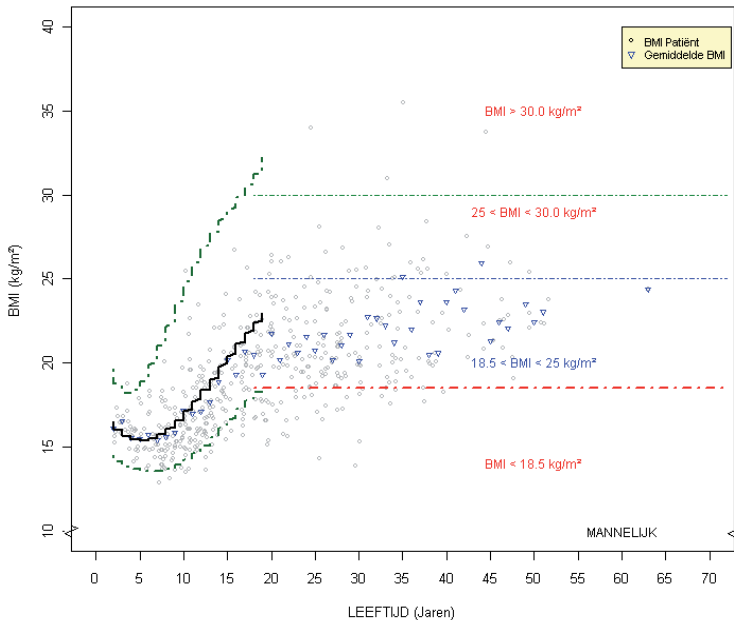
Figuur 8| Gewicht van de mannen



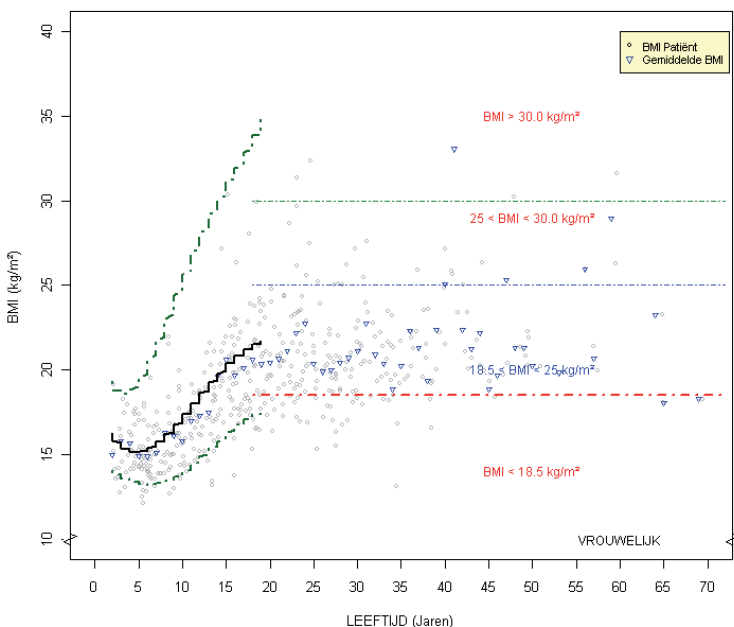
Figuur 9| Gewicht van de vrouwen

Figuur 8 en 9 tonen het gewicht van 589 kinderen met mucoviscidose (310 jongens en 279 meisjes). Het gewicht van de meeste patiënten ligt tussen het 3de en het 97ste percentiel. Twaalf percent van de patiënten (10,0% van de jongens en 14,7% van de meisjes) hebben een te laag gewicht (onder het 3de percentiel). Het mediane gewicht van de patiënten (rode stippenlijnen) ligt onder het mediane gewicht van de referentiepopulatie (zwarte lijn). De blauwe stippen tonen het gewicht van de 412 volwassenen (ouder dan 20 jaar): 218 mannen en 194 vrouwen.

3.3| BMI



Figuur 10| BMI van de mannen

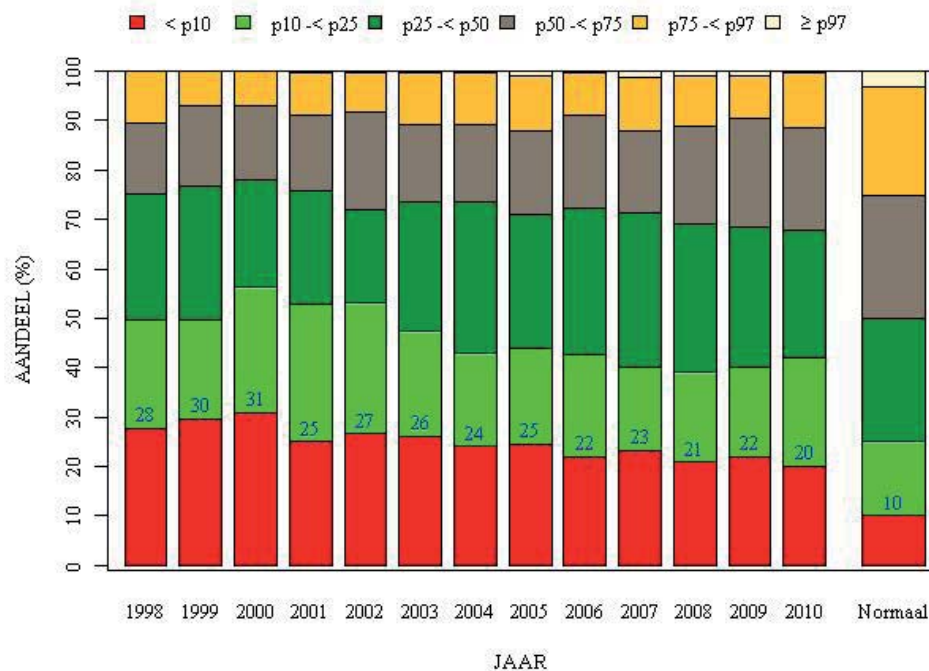


Figuur 11| BMI van de vrouwen

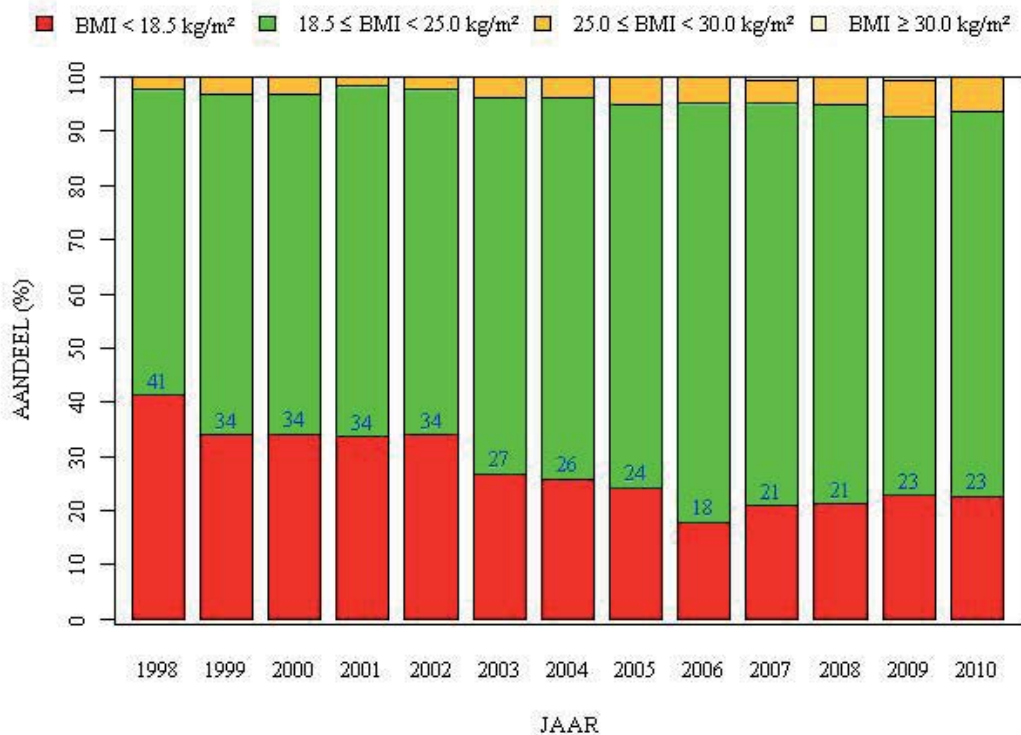
De body mass index (BMI) wordt verkregen door het gewicht (in kg) te delen door het kwadraat van de grootte (in m). De BMI is een 'ruwe' meting van de voedingstoestand: een hogere BMI wijst op een betere voedingstoestand. Figuur 10 en 11 tonen dat het gemiddelde BMI-percentiel afneemt met de leeftijd bij de Belgische kinderen met mucoviscidose na de leeftijd van 2 jaar. In het ideale geval zouden kinderen met mucoviscidose een gemiddelde BMI moeten hebben die dichtbij deze van de populatie zonder mucoviscidose (zwarte lijn) ligt.

Op volwassen leeftijd worden de patiënten geklasseerd in "ondergewicht" (< 18,5 kg/m²), bij "normaal gewicht" (18,5-25 kg/m²) of "overgewicht" (> 25 kg/m²). In 2010 hadden 80,7% van de volwassen patiënten (81,9% van de mannen en 79,5% van de vrouwen) een BMI die geklasseerd wordt als normaal (18,5 - 25 kg/m²). Het aandeel volwassen patiënten met ondergewicht bedroeg 17,4% (16,5 % bij de mannen en 18,4% bij de vrouwen).

Samenvatting van het rapport voor 2010



Figuur 12| BMI-percentielen van F508del homozygote kinderen tussen 2 en 20 jaar, per jaar



Figuur 13| BMI van F508del homozygote volwassen patiënten per jaar

Figuur 12 en 13 tonen de evolutie van de BMI gedurende de afgelopen 13 jaar van analyse bij Belgische kinderen en volwassenen met mucoviscidose. Alleen patiënten met de meest voorkomende genetische mutatie (F508del homozygoot) werden opgenomen in deze analyse, om jaar na jaar een vergelijkbare populatie te analyseren. In de referentiepopulatie hebben 10% van de kinderen per definitie een BMI die onder het

10de percentiel ligt (zie laatste balk van figuur 12, het rode gedeelte). Bij de kinderen met mucoviscidose is het aandeel patiënten met een lage BMI (onder het 10de percentiel) de afgelopen 13 jaar geleidelijk kleiner geworden: van 27,7% in 1998 tot 20,2% in 2010. Bij de volwassenen nam het aandeel van de personen met een laag BMI in dezelfde periode af van 41,3% tot 22,6%.

4| LONGFUNCTIE

Aangezien de meeste patiënten met mucoviscidose een progressieve longziekte ontwikkelen, worden metingen zoals de éénsecondewaarde (ESW) gebruikt om de longaantasting op te volgen.

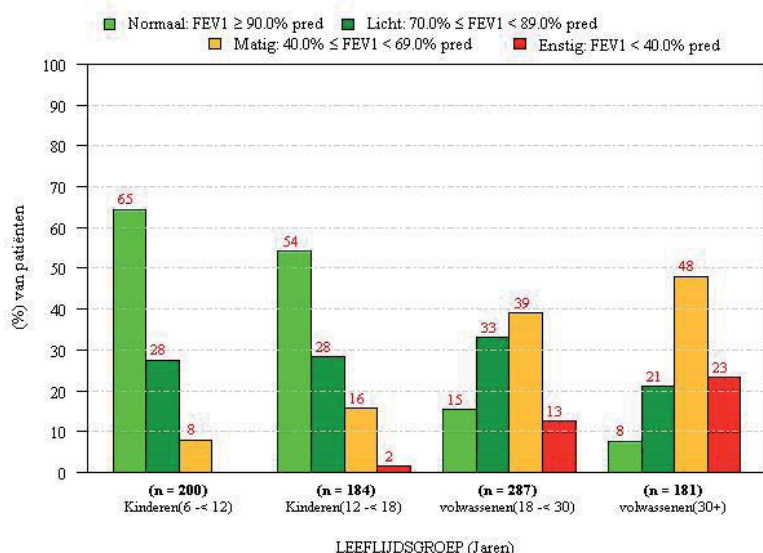
De ESW is de hoeveelheid lucht dat in één seconde geforceerd kan uitgedemd worden na een volledige inademing. Deze wordt uitgedrukt als een percentage van de voorspelde waarde voor een referentiepopulatie met dezelfde leeftijd, geslacht en lengte². Het percentage voorspelde ESW is een klinische parameter die de graad van longaantasting weergeeft. De ESW voorspelt voor een deel de prognose. Er bestaat echter veel heterogeniteit qua prognose en ernst van de ziekte, zelfs onder patiënten met éénzelfde genotype.

De ESW wordt verdeeld in vier klassen voor de mucoviscidose-populatie, overeenkomstig de maat van longaantasting: normale ESW

(≥ 90%), lichte (70-89%), matige (40-69%) en ernstige (< 40%) aantasting. Patiënten die een longtransplantatie ondergingen werden niet mee geanalyseerd. Onder de leeftijd van 6 jaar zijn de longfunctiemetingen niet altijd betrouwbaar, en zijn daarom niet opgenomen in de analyse.

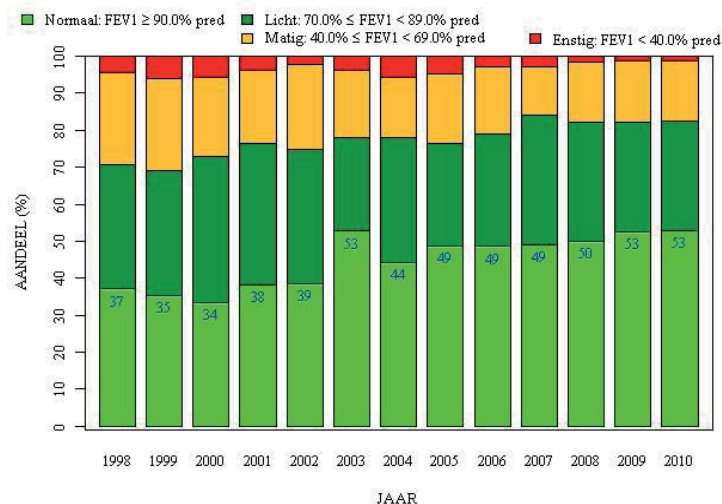
In 2010 werd de longfunctie die gemeten werd bij de laatste consultatie opgenomen in het register. Gegevens waren beschikbaar voor 98,9% van de niet getransplanteerde patiënten van 6 jaar en ouder.

De meeste kinderen onder de 12 jaar (92,0%) hadden een normale of licht afwijkende ESW (≥ 70%), terwijl dat bij de volwassen populatie van 30 jaar en ouder slechts in 28,7% van de gevallen zo was. Geen kinderen jonger dan 12 jaar hadden een ernstige ESW (< 40%), terwijl dat bij 23,2% volwassenen van 30 jaar en ouder het geval was (figuur 14).

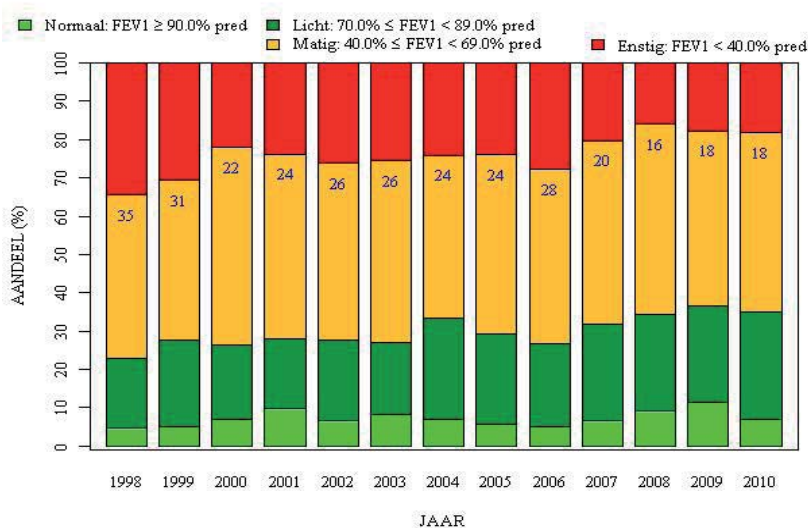


Figuur 14| Classificatie van patiënten volgens categorie van ESW en leeftijd

² De referentievergelijkingen van Wang (10) werden gebruikt voor mannen van 6 tot 17 jaar en voor vrouwen van 6 tot 15 jaar, terwijl die van Hankinson (11) werden gebruikt voor voorspellingen voor mannen van 18 jaar en ouder en voor vrouwen van 16 jaar en ouder.



Figuur 15| Classificatie van longfunctieafwijkingen van F508del-homozygote kinderen per jaar



Figuur 16| Classificatie van longfunctieafwijkingen in F508del-homozygote volwassenen per jaar

Figuur 15 en 16 tonen het aandeel kinderen en volwassenen in de verschillende categorieën van longfunctie per jaar. Opnieuw werden alleen F508del homozygoot patiënten opgenomen in deze analyse, om gelijkaardige populaties over de tijd te vergelijken.

Het aandeel kinderen met een ESW die hoger is dan 90% (licht groen) is toegenomen

doorheen de jaren: van 37,1% in 1998 tot 52,9% in 2010.

Onder de volwassenen (figuur 16) is er doorheen de jaren een afname van het aandeel patiënten met een ernstig verminderde longfunctie (waarden die kleiner zijn dan 40% van het voorspelde, op de grafiek in het rood): van 34,5% in 1998 tot 18,2% in 2010.

5| MICROBIOLOGIE

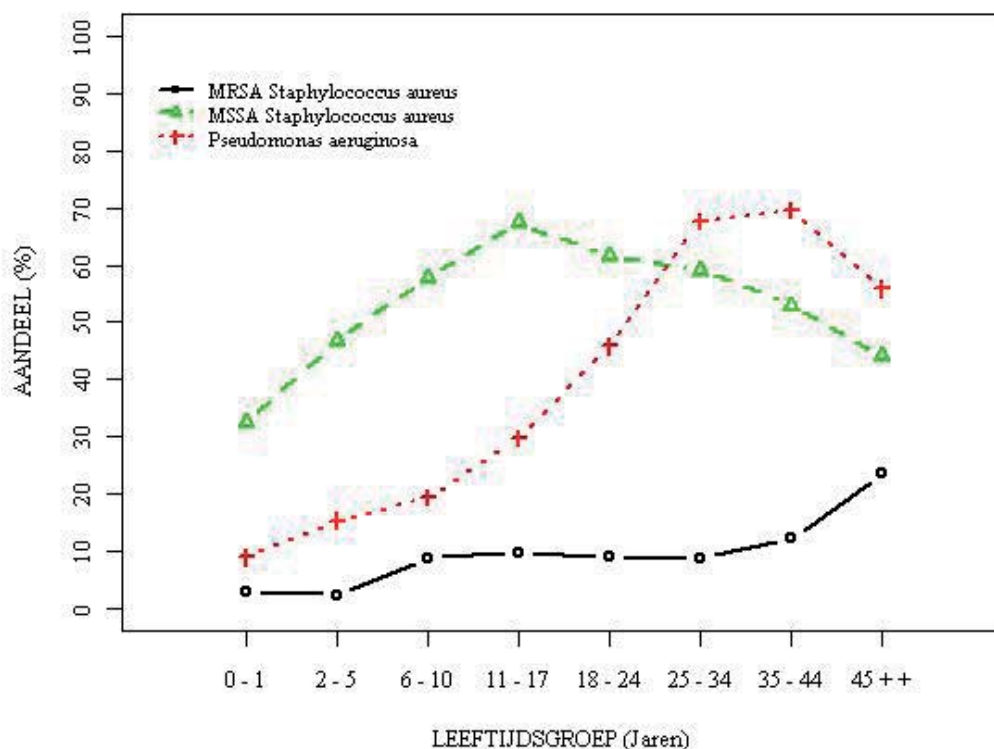
Door de slechte klaring van secreties uit de luchtwegen en de minder efficiënte verdediging tegen bacteriën, zorgen infectie en ontsteking van de luchtwegen voor progressieve longbeschadiging.

Bacteriële infectie begint zeer vroeg in het ziekteverloop. Bij kinderen zullen veel voorkomende bacteriën zoals *Staphylococcus aureus* en *Haemophilus influenzae* de longen infecteren. Infectie door *Pseudomonas aeruginosa* en soms *Burkholderia cepacia* complex volgt meestal op oudere leeftijd. De luchtwegen van patiënten met mucoviscidose kunnen ook chronisch geïnfecteerd worden door schimmels zoals *Aspergillus fumigatus*.

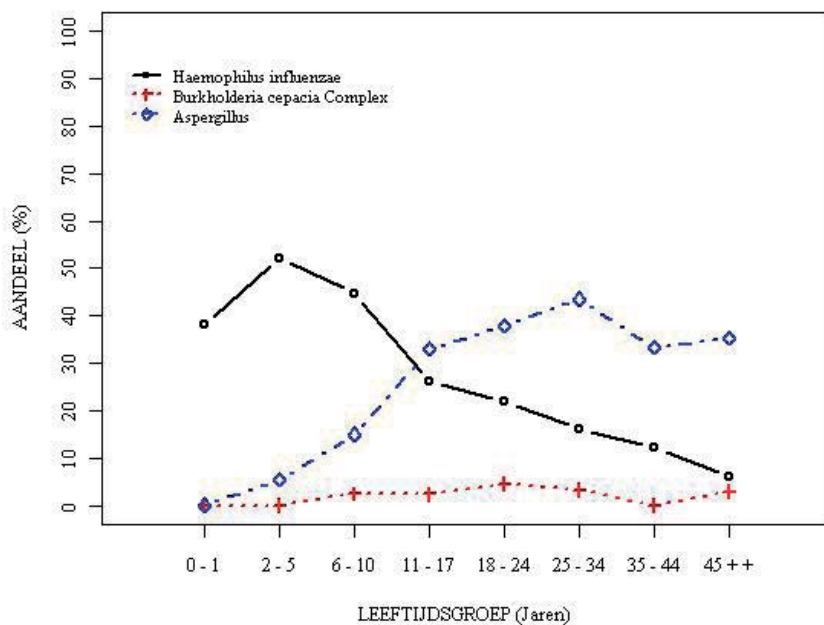
Eén van de voornaamste doelstellingen

van de behandeling van patiënten met mucoviscidose is de bestrijding van infecties met pathogenen zoals *Pseudomonas aeruginosa* en *Burkholderia cepacia* complex. Het doel is de chronische infectie uit te stellen of te vermijden, die de longaantasting en de behandelingslast doet toenemen.

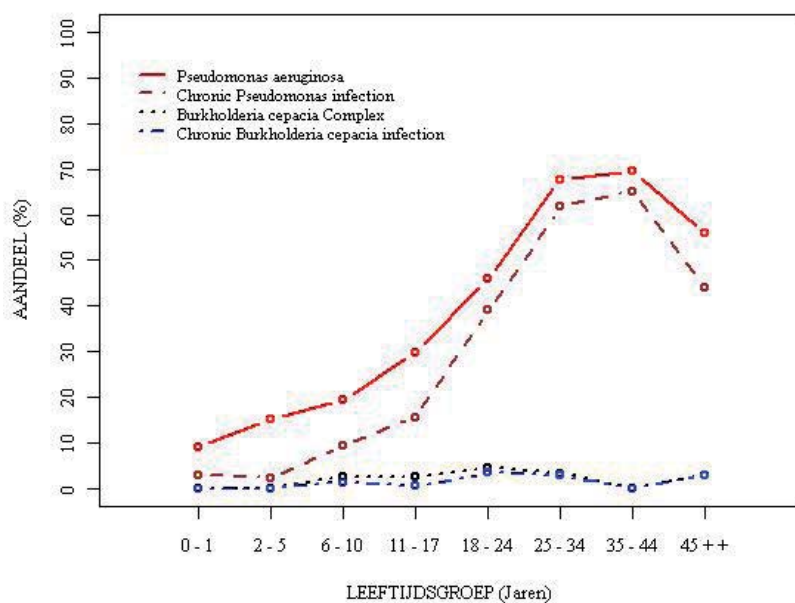
In 2010 hadden 98,6% van de patiënten ten minste één kweek in de loop van het jaar. 38,8% van de patiënten testten minstens éénmalig positief op *Pseudomonas aeruginosa*, terwijl *Methicillin-resistente Staphylococcus aureus* (MRSA) opgespoord werd bij 8,7% van de patiënten. Slechts 2,4% van de patiënten testten positief op *Burkholderia cepacia* complex.



Figuur 17| Jaarlijkse prevalentie van *Pseudomonas aeruginosa*, *Methicillin-sensitieve Staphylococcus aureus* (MSSA) en *Methicillin-resistente Staphylococcus aureus* (MRSA) in de verschillende leeftijdsgroepen



Figuur 18| Jaarlijkse prevalentie van *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* complex en *Aspergillus* in de verschillende leeftijdsgroepen



Figuur 19| Jaarlijkse prevalentie van isolatie en chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* en *Burkholderia cepacia* complex in de verschillende leeftijdsgroepen

De jaarlijkse prevalentie van typische mucoviscidose-kiemen (het aandeel patiënten bij wie de bacterie minstens eenmalig werd teruggevonden) in functie van de leeftijd wordt geïllustreerd in figuur 17 en 18.

In de Belgische mucoviscidose populatie wordt *Pseudomonas aeruginosa* gevonden bij ongeveer 16% van de patiënten in de eerste tien levensjaren. Dat percentage stijgt in de daaropvolgende tien levensjaren en bereikt 70% op volwassen leeftijd (figuur 17). Het aandeel van patiënten met chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* neemt ook toe met de leeftijd (figuur 19).

Methicillin-sensitieve Staphylococcus aureus (MSSA) was aanwezig bij ongeveer 30% van de patiënten jonger dan één jaar en dat percentage neemt geleidelijk toe in de opeenvolgende leeftijdsgroepen tot het hoogste percentage wordt bereikt in de leeftijdsgroep van 11 tot 17 jaar (figuur 17).

De verspreiding van *Methicillin-resistente Staphylococcus aureus* (MRSA) was gering, maar bereikte toch een hoger peil in de oudere leeftijdsgroepen (figuur 17). *Burkholderia cepacia* complex werd niet vaak gevonden in ons land (figuur 18 en 19).

6 | VEEL VOORKOMENDE COMPLICATIES

Het defectieve chloridekanaal bij mucoviscidose veroorzaakt verschillende stoornissen in het menselijk lichaam. Chloridekanalen zijn nodig om vochtuitwisselingen aan het oppervlak van epitheelcellen te regelen. Complicaties bij mucoviscidose worden voornamelijk gevonden in organen waar er mucuslaag nodig is (luchtwegen, darmen) en in klieren die vocht nodig hebben om hun stoffen uit te scheiden (pancreas, testikels, enz.). De meest voorkomende complicaties worden hieronder beschreven.

6.1 | Complicaties in het ademhalingsstelsel

Allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) is een allergische reactie op *Aspergillus fumigatus*, een schimmel die de luchtwegen van sommige patiënten met mucoviscidose koloniseert. De diagnose is niet altijd eenvoudig, aangezien heel wat symptomen van ABPA (hoest, kortademigheid, verminderde longfunctie) vaak voorkomende symptomen zijn van de longziekte bij mucoviscidose. De diagnose steunt op een combinatie van symptomen, bloedwaarden, longfunctie en beeldvorming.

Neuspoliepen

Bij patiënten met mucoviscidose kunnen chronische infecties van de bovenste luchtwegen (chronische sinusitis) de vorming van neuspoliepen (mucosale wildgroei) veroorzaken. Die zijn verantwoordelijk voor neusverstopping.

Haemoptysis

Haemoptysis is het ophoesten van bloederige fluïmen. Haemoptysis is in de meeste gevallen beperkt, maar soms is de bloeding zo ernstig dat het bloedende bloedvat moet worden geëmboliseerd.

Pneumothorax

Er vindt een pneumothorax plaats wanneer lucht tussen de longvliezen geraakt, in de pleurale ruimte. Dit komt voornamelijk door beschadiging van de longblaasjes, waardoor een luchttek ontstaat. Deze complicatie komt meer voor bij volwassenen die een gevorderde longziekte hebben.

6.2 | Gastro-intestinale complicaties

Pancreasinsufficiëntie is de onmogelijkheid voor de alvleesklier (of pancreas) om voldoende enzymen te produceren en uit te scheiden om vet en eiwitten te verteren. Dit leidt tot slechte opname met steatorrhoea (vettige stoelgang), ondervoeding en een tekort aan vetoplosbare vitaminen (A, D, E en K).

Gastro-oesofagale reflux is een aandoening waarbij de inhoud van de maag of de dunne darm herhaaldelijk weer in de slokdarm terugvloeit. Dit kan een slokdarmontsteking veroorzaken, maar ook longinfecties en achteruitgang van de longfunctie.

Het Distaal Intestinaal Obstructie Syndroom (DIOS)

De darmcellen met defectieve chloridekanalen produceren dik darmslijm dat in combinatie met stoelgang verstopping van de darmen tot gevolg kan hebben. DIOS veroorzaakt acute abdominale pijn en als het niet wordt behandeld kan het verder evolueren naar een volledige darmverstopping. DIOS evolueert gewoonlijk gunstig op een medische behandeling, maar in sommige gevallen is er een heelkundige ingreep nodig.

Leveraantasting

Een subgroep van patiënten met mucoviscidose ontwikkelt een leverziekte

die leidt tot levercirrose (vervanging van leverweefsel door fibrose). Soms evolueert levercirrose tot portale hypertensie en in vergevorderde gevallen kan een levertransplantatie nodig zijn.

6.3| Endocrine complicaties

Mucoviscidose gerelateerde diabetes (cystic fibrosis related diabetes of CFRD)

Insuline is een hormoon dat de suikerspiegel in het bloed in evenwicht houdt. Dysfunctie van het endocrine deel van de alvleesklier leidt tot onvoldoende productie van insuline en diabetes. Insulinetoediening is de behandeling voor diabetes.

CFRD komt meer voor naargelang de leeftijd toeneemt. In 2010 waren er in het Belgisch Mucoviscidose-register geen kinderen onder de 10 jaar met CFRD. Bij 28 patiënten tussen 10 en 20 jaar, 51 patiënten tussen 21 en 29 jaar, en 43 patiënten van 30 jaar of ouder werd CFRD gerapporteerd (afbeelding 20).

Aangezien patiënten met mucoviscidose nu langer leven dan vroeger, lopen ze meer risico om CFRD te ontwikkelen. In de Belgische mucoviscidose populatie is het aandeel patiënten met CFRD toegenomen van 7,5% in 1998 tot 12,1% in 2010. In 1998 hadden 9 kinderen (3,9%) en 21 volwassenen (12,3%) CFRD vergeleken met 13 kinderen (2,5%) en 109 volwassenen (22,7%) in 2010.

6.4| Complicaties van het voortplantingsstelsel

De meeste mannen met mucoviscidose zijn onvruchtbaar omwille van de congenitale bilaterale afwezigheid van de vas deferens (die het transport van de spermatozoïden toelaat).

Aangezien de spermatozoïdenproductie echter bewaard is, is vaderschap mogelijk mits gebruik van aangepaste technieken.

Hoewel vrouwen met mucoviscidose minder vruchtbaar kunnen zijn, kunnen ze een succesvolle zwangerschap hebben. Een dergelijke zwangerschap vereist een nauwgezet toezicht.

6.5| Andere complicaties

Osteopenie en osteoporose

Osteopenie en osteoporose zijn het resultaat van een geleidelijk verlies van botmassa. Zij komen vaker en vroeger voor bij mucoviscidose door verschillende risicofactoren: slechte absorptie van vitamine D, gebruik van glucocorticoiden, chronische ontsteking, weinig lichaamsbeweging enz...

Mucoviscidose gerelateerde artritis/ artropathie

Patiënten met een vergevorderde longziekte ontwikkelen soms pijnlijke gewrichtsontstekingen. De precieze oorzaak daarvan is niet gekend en er wordt gewoonlijk regressie van de gewrichtssymptomen waargenomen wanneer de longziekte verbetert.

Psychiatrische aandoeningen

De psychologische gevolgen van mucoviscidose zijn moeilijk te definiëren en te kwantificeren, maar komen vaak voor. Mogelijks hinderen deze de therapietrouw.

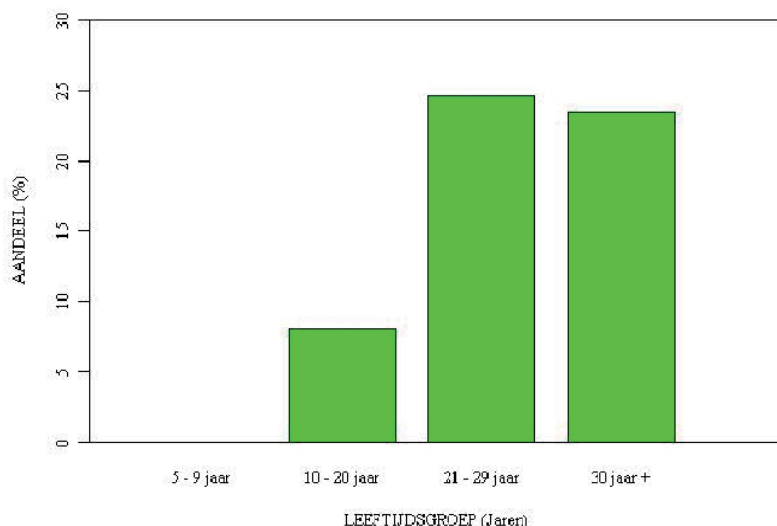
In tabel 5 wordt het percentage patiënten vermeld dat deze complicaties vertonen. Hierbij werd alleen rekening gehouden met de patiënten die geen transplantatie hebben ondergaan.

Tabel 5| Complicaties

	Complicaties*	aantal patiënten	% patiënten
Respiratoir	Allergische bronchopulmonale aspergillosis	64	6,4
	Neuspoliepen	120	11,9
	Massieve haemoptysis	18	1,8
	Pneumothorax	1	0,1
Gastro-intestinaal	Pancreasinsufficiëntie	847	84,1
	Gastro-oesofagale reflux	190	18,9
	Darmverstopping (geen operatie)	75	7,4
	Darmverstopping (met operatie)	5	0,5
	Levercirrose met portale hypertensie	33	3,3
Endocrien	Mucoviscidose gerelateerde diabetes (CFRD)	122	12,1
Andere	Osteopenie / osteoporose	130	12,9
	Mucoviscidose gerelateerde artritis / artropathie	52	5,2
	Psychiatrische aandoeningen	18	1,8

*De complicaties sluiten elkaar niet uit

De percentages zijn gebaseerd op 1007 patiënten die geen transplantatie hebben ondergaan

**Figuur 20|** Aandeel van patiënten met mucoviscidose gerelateerde diabetes in functie van de leeftijd

7 | BEHANDELINGEN, CONSULTATIES EN ZIEKENHUISOPNAMEN

Momenteel kan mucoviscidose niet genezen worden. Vandaar dat de behandeling van de ziekte gebaseerd is op preventie en op het beperken van symptomen en complicaties.

Preventie en behandeling van respiratoire infecties

Omdat er slijm vastzit in de luchtwegen, is één van de meest belangrijke ingrepen het bevorderen van de klaring van slijm uit de luchtwegen. Hiervoor doen patiënten met mucoviscidose regelmatig ademhalingskiné.

Verschillende soorten geïnhaleerde medicatie worden gebruikt om mucoviscidose te behandelen. Het gaat onder meer om mucolytica die de kleverige secreties oplossen, bijv. RhDNase of hypertoon zout. Bronchodilatoren zouden de luchtwegen dilateren. Antibiotica worden gebruikt om infectie te behandelen en chronische infectie te voorkomen of uit te stellen. Bij een vergevorderde longziekte is zuurstof nodig.

Elk jaar wordt de helft van de patiënten met mucoviscidose in het ziekenhuis opgenomen, meestal voor de behandeling van de verergering van de longtoestand die veroorzaakt wordt door infectie en waarvoor intraveneuze antibiotica nodig zijn ('respiratoire exacerbatie').

Ontsteking die veroorzaakt wordt door herhaalde infecties speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van longletsels. Dat verklaart de belangstelling voor het gebruik van ontstekingsremmende geneesmiddelen zoals azithromycine of geïnhaleerde corticosteroïden als bijkomende behandeling.

Optimalisering van de voedingsstatus

Aangezien de voedingsstatus van een patiënt correleert met de ernst van de longaantasting, wordt een calorie- en vetrijk dieet voorgeschreven.

De meeste personen met mucoviscidose hebben pancreasinsufficiëntie en moeten bij elke maaltijd pancreasenzymen nemen om het voedsel correct te verteren. Ook supplementen van vitamine A, D, E en K worden gegeven. Sommige patiënten halen voordeel uit bijkomende voeding die 's nachts wordt toegediend via een buis die in de maag wordt ingebracht (sondevoeding) of zelfs uit intraveneuze voeding (parenterale voeding).

Opvolging van complicaties en aangepaste behandeling

Mogelijke complicaties van de ziekte moeten regelmatig worden opgespoord.

Wanneer klinische, biologische of radiografische tekens wijzen op een leverziekte, wordt met ursodeoxycholzuur gestart. Dit hydrofiel galzuur, die in gal aanwezig is, stimuleert de galafscheiding.

Afhankelijk van de complicaties die ontstaan, worden nog andere geneesmiddelen voorgeschreven, bijvoorbeeld insuline voor mucoviscidose gerelateerde diabetes, bifosfonaten voor osteoporose en protonpompinhibitoren voor gastro-oesofagale reflux of slechte vertering.

De behandelingslast is groot voor patiënten met mucoviscidose. De meeste patiënten investeren dagelijks heel wat tijd in hun therapieën. Dat zorgt ook voor een grote belasting op hun omgeving.

Tabel 6 geeft een samenvatting van de behandelingen van de patiënten in 2010.

Tabel 6| Voornaamste therapieën

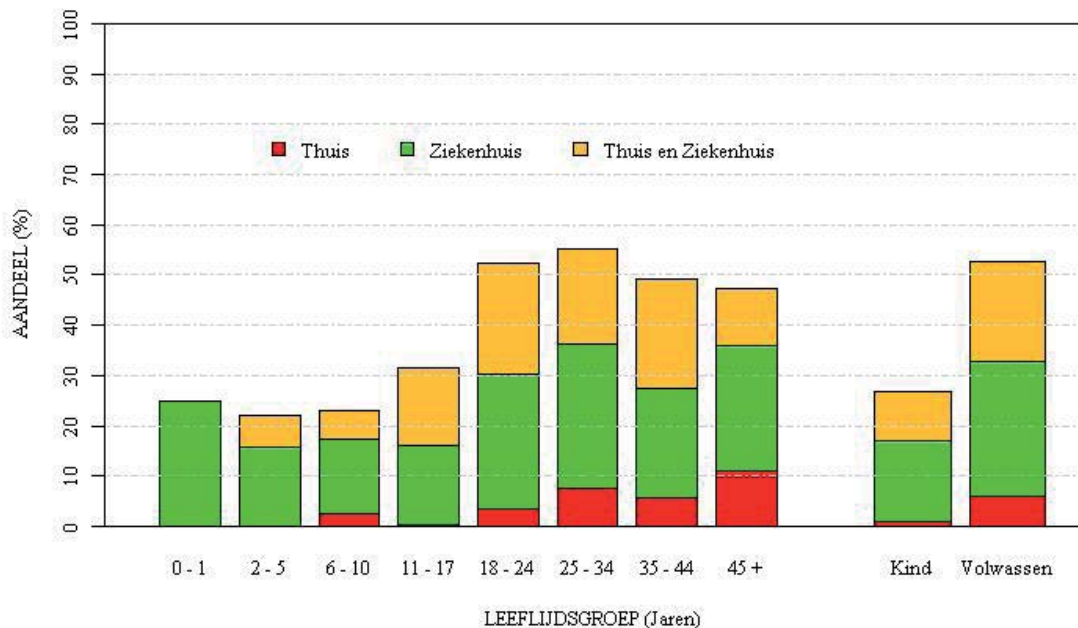
Behandeling	% dat de behandeling kreeg
Respiratoire therapieën	
Regelmatige ademhalingskine	89,7
Antibiotica	
Orale of intraveneuze antibiotica	87,4
Orale antibiotica	84,6
Intraveneuze antibiotica	39,1
Geïnhaleerde antibiotica	56,1
waarvan Tobramycine (300mg)	15,8
Inhalatietherapie (buiten antibiotica)	
RhDNase	62,1
Hypertoon zout	36,9
Andere mucolytica	47,4
Bronchodilatoren	72,8
Corticosteroiden	55,0
Orale ontstekingsremmende geneesmiddelen	
Azithromycine	41,7
Systemische corticosteroiden	5,5
Niet-steroidale anti-inflammatoiren	4,1
Zuurstoftherapie	2,5
Verterings- en voedingstherapieën	
Pancreasfermenten	85,5
Vetoplosbare vitaminen (A, D, E en K)	84,7
Protonpompinhibitor + H2-receptorblocker	40,9
Ursodeoxycholzuur	26,4
Sondevoeding	2,2
Parenterale voeding	2,4
Andere behandelingen	
Insulinetherapie	11,2
Orale therapie voor diabetes	2,0

7.1| Respiratoire therapieën

Bijna 90 % van de patiënten deed regelmatig ademhalingskine. Eenennegentig percent van de patiënten nam dagelijks ten minste één mucolyticum (bv. RhDNase of hypertoon zout). Geïnhaleerde bronchodilatatoren waren de meest gebruikte bijkomende geneesmiddelen (72,8%). Van de ontstekingsremmende geneesmiddelen werd azithromycine aan 41,7% van de patiënten gegeven, terwijl systemische corticosteroïden en non-steroïdale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) slechts aan een klein deel van de patiënten werden gegeven (respectievelijk 5,5% en 4,1%).

7.2| Antibiotica

Ongeveer 56% van de patiënten gebruikten geïnhaleerde antibiotica. Meer dan 87% van de patiënten kregen orale en/of intraveneuze antibiotica. 84,6% kregen orale antibiotica (alleen of samen met intraveneuze antibiotica). De behoefte aan intraveneuze antibiotica neemt toe met de leeftijd. 26,6% van de kinderen en meer dan de helft van de volwassenen kregen in 2010 ten minste één behandeling met intraveneuze antibiotica (figuur 21). Adolescenten en volwassenen kregen gedurende meer dagen intraveneuze antibiotica dan kinderen. De kinderen hadden een mediaan (Inter Quartile Range (IQR)) van 15,0 (14,0 – 30,0) dagen intraveneuze antibiotica terwijl de volwassenen een mediaan hadden van 24,0 (14,0 - 45,0) dagen.



Figuur 21| Aandeel van de patiënten die intraveneuze antibiotica gebruikten in functie van de leeftijd

7.3| Verterings- en voedingstherapieën

Pancreasfermenten werden ingenomen door 85,5 % van de patiënten. Een supplement van vetoplosbare vitaminen (A, D, E en K) werd door 84,7 % van de patiënten genomen. Ursodeoxycholzuur werd aan één vierde van de patiënten gegeven.

7.4| Andere therapieën

11,2 % van alle patiënten, meer bepaald 2,8 % van de kinderen en 20,5 % van de volwassenen, werden behandeld met insuline.

7.5| Consultaties en ziekenhuisopnames

Het mediane (IQR) jaarlijks aantal consultaties was 5 (4 - 7). 45,5 % van de patiënten (35,6% van de kinderen en 56,4% van de volwassenen) werden in 2010 in een ziekenhuis opgenomen, voor een mediane (IQR) duur van hospitalisatie van 10 dagen (4 – 28) bij kinderen en 13 dagen (5 - 28) bij volwassenen.

8 | LONG- EN ANDERE TRANSPLANTATIES

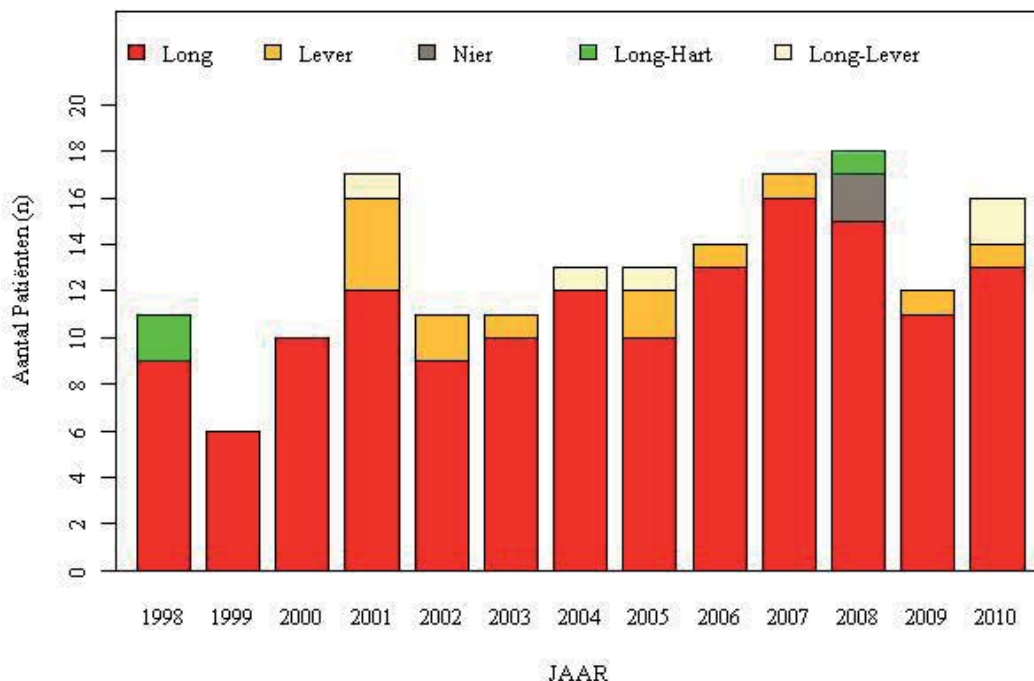
Wanneer de longaantasting zeer ernstig is en blijft toenemen, kan een longtransplantatie in overweging worden genomen.

Net als andere grote operaties houdt een longtransplantatie echter ernstige risico's in. Een longtransplantatie is enkel aangewezen voor patiënten die een gevorderde ziekte hebben en bij wie alle conventionele medische behandelingen onvoldoende helpen. Voor die patiënten kan een longtransplantatie levensverlenging en meer levenskwaliteit betekenen. In sommige gevallen kan een longtransplantatie zelfs voor een 'nieuw' leven zorgen.

Een longtransplantatie bij patiënten met mucoviscidose heeft meer en meer kans op slagen. Internationale gegevens tonen dat de kans op overleven 3 jaar na de operatie meer dan 60 % bedraagt en 10 jaar na de operatie meer dan 40 % (12). De patiënten die het

langst in leven bleven, ondergingen hun longtransplantatie meer dan 20 jaar geleden.

De eerste (hart-)longtransplantatie bij een Belgische patiënt met mucoviscidose vond plaats in 1988. Sindsdien werd in België bij meer dan 180 patiënten met mucoviscidose (13) (in het Mucoviscidose register worden er 161 vermeld) een (hart-)longtransplantatie uitgevoerd. Per jaar worden rond de 10 longtransplantaties uitgevoerd bij patiënten met mucoviscidose. Sommige patiënten zullen een andere orgaantransplantatie nodig hebben, bijvoorbeeld een levertransplantatie bij mucoviscidose gerelateerde levercirrose, of een niertransplantatie bij terminale nierziekte ikv diabetes of toxiciteit van immunosuppressiva die vereist zijn na een longtransplantatie.



Figuur 22 | Aantal transplantaties per jaar vermeld in het BMR-RBM

9| REFERENTIES

1. <http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>
2. Thomas M, Castellani C, Cuppens H, Gulmans V, Lemonnier L, Norek A, Vermeulen F, De Boeck K. Who is reported in the Belgian, Dutch and French CF registries? *J Cyst Fibros* 2012; 11 [S1]: S6.
3. Wanyama SS, Jansen H, Sevens C, Malfroot A, Knoop C, Depoorter A. Social Challenges facing the Cystic Fibrosis patients in Belgium on their path to adulthood. *J Cyst Fibros* 2012; 11[S1]:S28.
4. Wanyama SS, Jansen H, Sevens C, Malfroot A, Knoop C and Depoorter A. The relationship between socioeconomic status (SES) and clinical outcomes among people with Cystic Fibrosis in Belgium. *Health Economics and management policy Abstract book 2012, 11th Annual International conference on Health Economics, Management and policy, June 2012, Page 38.*
5. De Wachter E, De Schutter I, Thomas M, Wanyama SS, Haentjens P, Malfroot A. Increased proportion of CF patients with normal FEV1 over an 11-years nation-wide study: have patient characteristics changed? *J Cyst Fibros* 2012; 11[S1]:S143.
6. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros* 2008; 7:450-453.
7. <http://www.inami.be/care/fr/revalidatie/convention/mucoviscidose/pdf/agreement.pdf>
<http://www.inami.be/care/nl/revalidatie/convention/mucoviscidose/pdf/agreement.pdf>
8. <http://www.inami.be/care/fr/revalidatie/convention/mucoviscidose/pdf/avenant.pdf>
<http://www.inami.be/care/nl/revalidatie/convention/mucoviscidose/pdf/avenant.pdf>
9. Kuczmarski RJ, Ogden CL Guo SS et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. *National Center for Health Statistics, Vital Health Stat* 2002; 11(246): 1 – 190.
10. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay. ME, and Ferris BG. 1993. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Paediatr. Pulmonol.* 15:75–88.
11. Hankinson JL, Odencrantz J R, and Fedan K B. 1999. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 159:179–187.
12. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010 29:1104-18.
13. Van Raemdonck D, on behalf of the Thoracic Committee of the Belgian Transplantation Society. (Heart-)Lung transplantation in Belgium. Annual report 2009. Personal communication.

Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid
DO Volksgezondheid en Surveillance
Gezondheidszorgonderzoek
J. Wytsmanstraat 14
1050 Brussel | België

www.wiv-isp.be/epidemiologie

Editeur
Dr Johan Peeters
Juliette Wytsmanstraat 14
1050 Brussel | België

Deposit Nr
D/2012/2505/68

*Science at the service of Public health, Food chain safety
and Environment.*