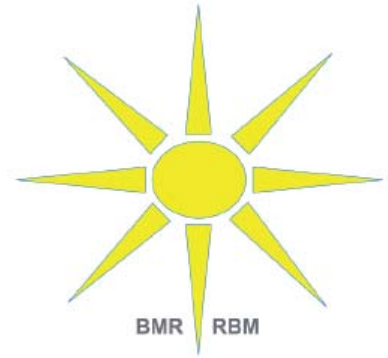


HET BELGISCH MUCOVISCIDOSE REGISTER

BEKNOPT VERSLAG 2011



WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT
VOLKSGEZONDHEID
INSTITUT SCIENTIFIQUE
DE SANTÉ PUBLIQUE




HET BELGISCH MUCOVISCIDOSE REGISTER

BEKNOPT VERSLAG 2011

BMR Belgisch Mucoviscidose Register
RBM Registre Belge de la Mucoviscidose

Voorgestelde referentie: Belgisch Mucoviscidose Register – Registre belge de la Mucoviscidose,
België, Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP), beknopt verslag 2011



Volksgezondheid en Surveillance | Januari 2014 | Brussel, België
Editor: Dr Johan Peeters | Algemeen Directeur | J. Wytsmanstraat 14 | 1050
Brussel
Intern referentienr : PHS report/2014-20
Deposit Nr : D/2014/2505/34

Auteurs :

Muriel THOMAS
Simeon Situma WANYAMA
François VERMEULEN

Medewerkers, leden van de raad van bestuur van de BMR-RBM 2013:

D. Baran (Hôpital Erasme, Bruxelles)
F. De Baets (UZ Gent, Gent)
S. Van Daele (UZ Gent, Gent)
K. De Boeck (UZ Leuven, Leuven)
E. De Wachter (UZ Brussel, Brussel)
S. Verhulst (UZ Antwerpen, Antwerpen)
M. Lequesne (UZ Antwerpen, Antwerpen)
C. Knoop (Hôpital Erasme, Bruxelles)
P. Lebecque (Cliniques Universitaires St-Luc, Bruxelles)
A. Malfroot (UZ Brussel, Brussel)
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 Invaliditeitsverzekering (RIZIV-INAMI)

LAY OUT

Yolande Pirson en IPH Communication Team

Inleiding	9
Samenvatting	11
Wat is Mucoviscidose?	13
Behandeling van patiënten met mucoviscidose in België	14
Het Belgisch Mucoviscidose Register (BMR-RBM)	14
SAMENVATTING VAN HET RAPPORT VOOR 2010	17
1. Demografische informatie	18
2. Diagnose	22
2.1. Diagnostische tekens	22
2.2. Leeftijd bij diagnose	23
2.3. Genotypering	23
3. Antropometrie (lengte, gewicht en BMI)	25
3.1. Lengte	25
3.2. Gewicht	26
3.3. BMI	27
4. Longfunctie	30
5. Microbiologie	32
6. Veel voorkomende complicaties	35
7. Behandelingen, consultaties en ziekenhuisopnamen	38
8. Long- en andere transplantaties	41
9. Referenties	42

LIJST VAN TABELLEN

Tabel 1. Demografische informatie sinds van start werd gegaan met het register	18
Tabel 2. Aanleidingen tot diagnose van mucoviscidose	22
Tabel 3. Genotype	23
Tabel 4. Meest voorkomende mutaties (allelen) en aantal patiënten dat drager is van die mutaties	24
Tabel 5. Complicaties	37
Tabel 6. Voornaamste therapieën	39

LIJST VAN FIGUREN

Figuur 1: Leeftijdsverdeling volgens geslacht bij patiënten met mucoviscidose op 31 december 2010	19
Figuur 2 : Aantal patiënten per genotype in elke leeftijdscategorie	20
Figuur 3: Aantal patiënten per leeftijdscategorie en registratiejaar	20
Figuur 4: Aandeel van kinderen en volwassenen per jaar	21
Figuur 5: Leeftijd bij de mucoviscidose diagnose	23
Figuur 6: Lengte van de mannen	25
Figuur 7: Lengte van de vrouwen	25
Figuur 8: Gewicht van de mannen	26
Figuur 9: Gewicht van de vrouwen	26
Figuur 10: BMI van de mannen	27
Figuur 11: BMI van de vrouwen	27
Figuur 12: BMI-percentielen van F508del homozygote kinderen tussen 2 en 20 jaar	28
Figuur 13: BMI van F508del homozygote volwassen patiënten per jaar	28
Figuur 14: Classificatie van patiënten volgens categorie van ESW en leeftijd	30
Figuur 15: Classificatie van longfunctieafwijkingen van F508del-homozygote kinderen per jaar	31
Figuur 16: Classificatie van longfunctieafwijkingen in F508del-homozygote volwassenen per jaar	31
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	32
Figuur 18: Jaarlijkse prevalentie van <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> complex, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> en <i>Aspergillus</i> in de verschillende leeftijdsgroepen	33
Figuur 19: Jaarlijkse prevalentie van isolatie en chronische infectie met <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en <i>Burkholderia cepacia</i> complex in de verschillende leeftijdsgroepen	33
Figuur 20: Aandeel van de patiënten die intraveneuze antibiotica gebruikten in functie van de leeftijd	40
Figuur 21: Aantal transplantaties per jaar vermeld in het BMR-RBM	41

We zijn blij om u een samenvatting van het jaarlijks verslag van het Belgisch Mucoviscidose Register 2011 te presenteren. Het is een meer toegankelijke versie dan het algemeen rapport en het is bedoeld om de mensen met mucoviscidose, hun familie en alle mensen die belangstelling hebben voor mucoviscidose te informeren over deze ziekte in België. Dit rapport bevat ook gegevens die vergeleken worden met vorige jaren.

Een nieuwe web-based programma ontwikkeld door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP) werd gebruikt om deze gegevens te verzamelen. De introductie van deze nieuwe tool is een uitdaging geweest, maar alle centra zijn geslaagd om hun gegevens in te dienen.

Dankzij de grote inzet van artsen, verpleeg(st)ers en andere medewerk(st)ers van de referentie centra voor mucoviscidose, databankbeheerders en wetenschappelijke medewerk(st)ers wordt de kwaliteit van de gegevens in het register voortdurend verbeterd. Dit levert een nuttig instrument voor wetenschappelijk onderzoek, waarmee o.a. de evolutie van de patiënten kan gevolgd worden.

Op basis van de gegevens die worden verzameld wordt jaarlijks een nationaal wetenschappelijk rapport gepubliceerd. Dit rapport is beschikbaar op aanvraag bij het WIV-ISP. Sinds 2006 wordt ook gezorgd voor centrumrapporten en sinds 2008 worden benchmarking rapporten opgesteld, die sleutelparameters tussen centra vergelijken met het oog op de verbetering van de zorgkwaliteit voor de patiënten met mucoviscidose in elk centrum.

Jaarlijks wordt een deel van de gegevens verstuurd naar het Europees mucoregister (ECFSPR, European CF Patient Registry), waarvan de jaarlijkse rapporten beschikbaar zijn op hun website (1).

De artsen van de centra en onderzoekers kunnen onderzoeksvragen voorleggen aan het BMR-RBM. Een aantal onderzoeksvragen zijn nog lopende. Verschillende abstracts werden voorgesteld op internationale conferenties (2-3) en een artikel werd gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift (4).

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

Ten slotte willen we het Rijksinstituut voor ziekte en invaliditeitsverzekering (RIZIV) bedanken voor hun financiële steun.

In 2011 waren 1171 patiënten in het BMR-RBM geregistreerd. Het aantal patiënten dat opgenomen is in het register, is langzaam gegroeid sinds het begin van de registratie in 1998 en is zelfs verdubbeld sindsdien. Volwassen patiënten (ouder dan 18 jaar) vormde 54,7% van de cohort in 2011. Er waren 36 nieuw gediagnosticeerde patiënten met een mediane leeftijd bij diagnose van 3,4 maanden. Binnen het jaar werden 8 overlijdens gerapporteerd.

De F508del mutatie is de meest voorkomende mutatie in België: 44,9% van de patiënten is homozygoot voor deze mutatie en 39,2% heterozygoot. Mucoviscidose presenteerde zich bij de meeste patiënten met acute of chronische respiratoire klachten, groeiachterstand, chronische diarree, steatorroe of meconiaal ileus. Voor 17% werd de diagnose gesteld na neonatale screening ondanks de afwezigheid van een neonataal screeningsprogramma in België.

Veertien patiënten kregen een longtransplantatie en 2 een niertransplantatie. In 2011 waren er 134 patiënten met mucoviscidose die leefden met een long(-hart) transplantatie. Voor sommigen van hen werd ook een tweede longtransplantatie, een lever of een niertransplantatie uitgevoerd.

Voor de jonge patiënten (tot 20 jaar) homozygoot voor de F508del mutatie is het aandeel met een laag body mass index (BMI), dwz onder het 10de percentiel, gestadig gedaald van 30,1% in 1998 tot 20,7% in 2011. Bij de volwassenen met hetzelfde genotype is het percentage patiënten met een BMI onder de 18 kg/m² ook gezakt.

De long functie (gemiddelde éénsecondewaarde (ESW)) van de patiënten verbetert van jaar op jaar. Bij kinderen F508del homozygoot is het percentage met ESW boven de 90% gestegen van 37,1% in 1998 tot 59,3% in 2011. Bij volwassenen met dezelfde genotype, is het aandeel met een ernstige longfunctiebeperking (ESW <40%) gedaald van 34,5% in 1998 naar 16,5% in 2011.

De prevalentie van *Pseudomonas aeruginosa* is de afgelopen jaren gedaald terwijl de jaarlijkse prevalentie van *Burkholderia cepacia* complex laag blijft, onder de 4%.

Dankzij verbetering van de behandeling zijn de levensverwachting en de levenskwaliteit van de patiënten met mucoviscidose gestegen. In 2011 waren 54,7% van de patiënten 18 jaar of ouder. Maar deze vooruitgang gaat ook gepaard met een toename van complicaties bij volwassenen. Mucoviscidose gerelateerde diabetes heeft een prevalentie van 24,5% bij niet getransplanteerde volwassenen. Andere complicaties zijn vroege osteoporose, CF-gerelateerde artritis/artropathie ... Dit vereist specifieke zorg voor volwassene patiënten.

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 (5).

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 celmembraan. 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 recurrenente 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 en in de wereld 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 momenteel 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 (6) en is geëvalueerd bij patiënten die andere 'gating' mutaties hebben.

Wat is Mucoviscidose ?

BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET MUCOVISCIDOSE IN BELGIË

In 1999 werden 7 referentiecentra voor mucoviscidose officieel erkend en financieel ondersteund door het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV-INAMI). Jaarlijks wordt er tussen elk van die 7 centra en het RIZIV-INAMI een behandelings- en revalidatieovereenkomst afgesloten (7,8). Elk centrum heeft specifieke deskundigheid op het vlak van mucoviscidose en zorgt voor

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 1 van de 7 nationale referentiecentra (10 ziekenhuizen). 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 2011 waren er 1171 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-ABLM)¹ 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-ISP). Sindsdien zorgt het WIV-ISP 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-ISP. De wetenschappelijke stuurgroep omvat alle belanghebbende partijen (vertegenwoordigers van het RIZIV-INAMI, de patiëntenvereniging, de referentiecentra en de wetenschappelijke medewerkers van het WIV-ISP).

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) (1) en andere internationale projecten.

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

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 in het referentiecentrum aan de hand van hun identificatienummer van het Rijksregister. Dit nummer is gecodeerd door een trusted third party (eHealth) in een unieke code die wordt doorgestuurd naar het register. 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 zweettest 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 informaties (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 2011

De informatie die in dit rapport wordt voorgesteld, heeft betrekking tot de populatie die gerapporteerd werd in 2011. 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 2011

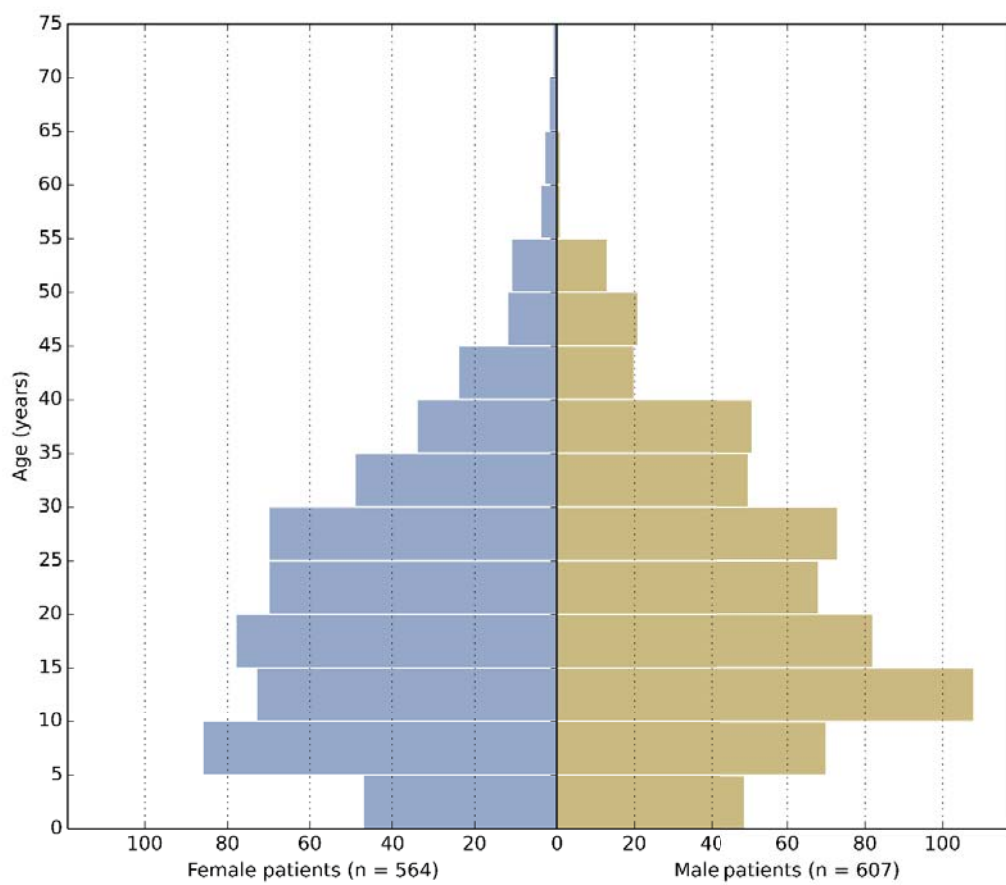
1| DEMOGRAFISCHE INFORMATIE

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

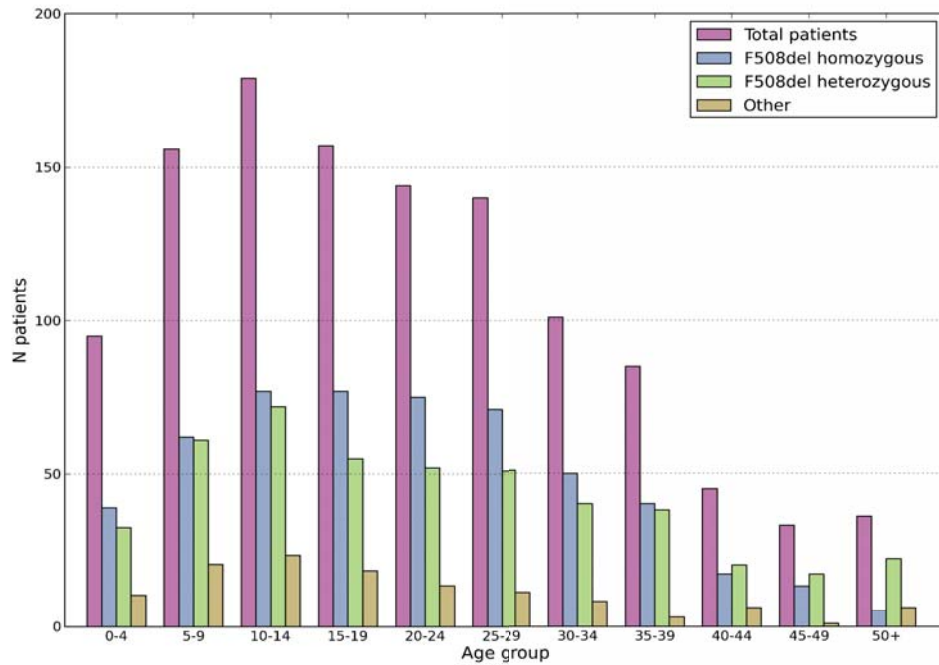
	Aantal patiënten	Nieuwe diagnoses	Mediane leeftijd (jaren)	Leeftijdsbereik (jaren)	Mannen (%)	Volwassenen ≥ 18 ans (%)	Aantal long(-hart)transplantaties	Gemelde overlijdens
1998	566	37	14,9	0,0 - 55,6	50,4	38,5	11	5
1999	604	26	15,2	0,2 - 56,2	52,5	39,1	6	12
2000	761	35	14,8	0,1 - 57,3	51,8	37,7	10	9
2001	785	28	14,5	0,0 - 58,6	52,9	38,9	14	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	9	14
2004	887	35	16,6	0,1 - 55,9	53,9	45,6	12	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	14	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	15	6
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
2011	1171	36	19,7	0,0 - 70,4	51,8	54,7	14	8

Uit tabel 1 blijkt dat er 1171 patiënten werden gevolgd door de multidisciplinaire teams van de referentiecentra in 2011. Het aantal patiënten dat in het register is opgenomen, is verdubbeld sinds 1998. In 2011 was de mediane leeftijd 19,7 jaar, het leeftijdsbereik 0,0 tot 70,4 jaar en het aandeel van de mannen 51,8%. Het percentage volwassenen is

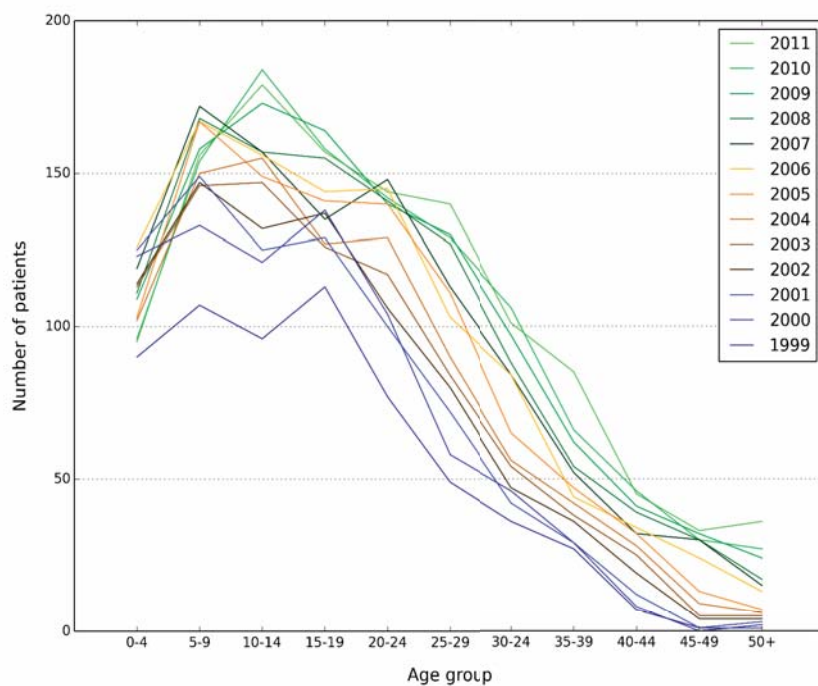
geleidelijk aan toegenomen sinds er van start werd gegaan met het register en bedraagt nu 54,7% van het totaal aantal patiënten. In 2011 werd bij 14 patiënten een longtransplantatie uitgevoerd, en bij twee een niertransplantatie. Er waren in dat jaar 36 nieuwe diagnoses en er werden 8 overlijdens gemeld.



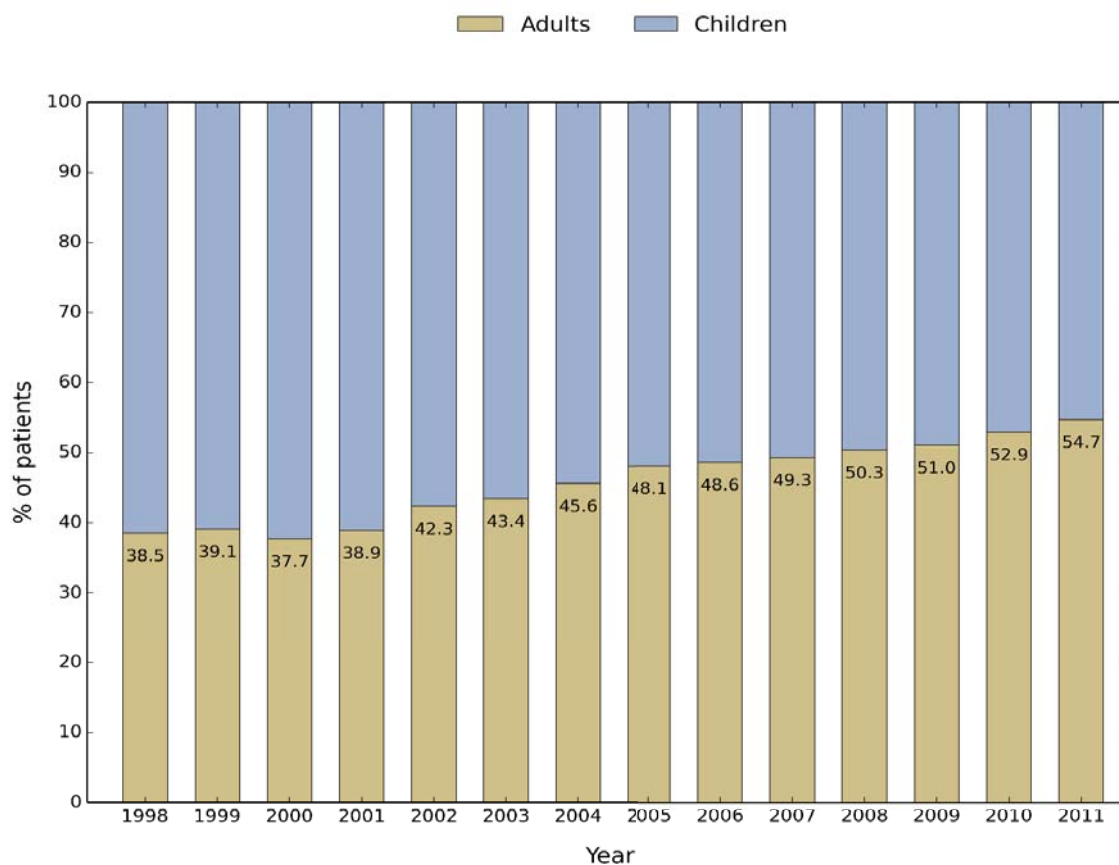
Figuur 1| Leeftijdsverdeling volgens geslacht bij patiënten met mucoviscidose op 31 december 2011



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 2011 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 2011 114 (9,7%). In 2011 waren 54,7% 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 screeningstest 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 groeiachter-

stand 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 diagnosetekens 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

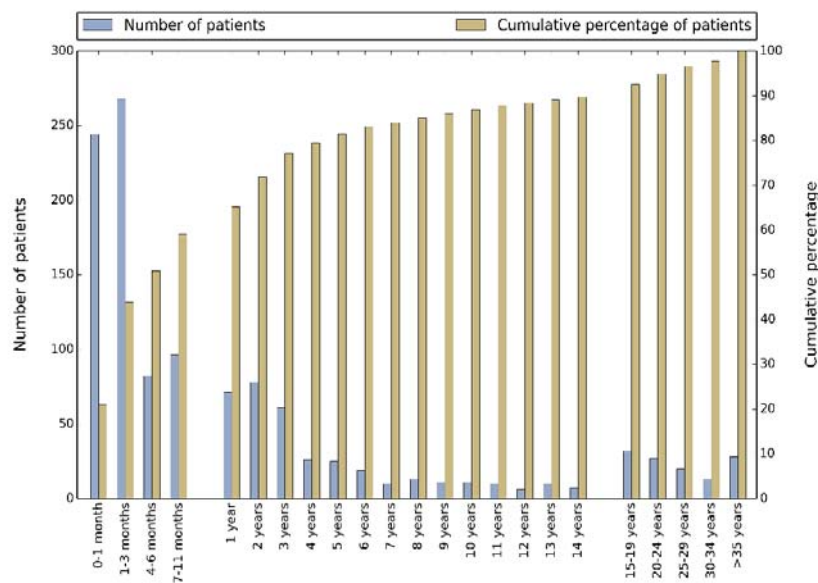
	1998 (%)	2004 (%)	2011 (%)
Acute of recurrenente respiratoire problemen	43,2	43,2	43,1
Groeiachterstand	23,5	23,6	25,1
Chronische diarree/steatorrhoee/malabsorptie	27,5	22,8	21,1
Neonatale screening	15,3	15,9	16,8
Meconium ileus	15,9	14,8	14,1
Familiegeschiedenis	8,7	8,3	9,7
Nasale polypose / chronische sinusitis	2,5	3,2	4,3
Rectale prolaps	3,8	2,7	3,0
Darmverstopping (andere dan meconium ileus)	3,0	3,2	2,7
Prenatale diagnose	0,8	1,7	2,7
Deshydratie / elektrolytenstoornissen	1,5	1,4	1,7
Neonatale geelzucht	0,6	0,9	0,1
Onvruchtbaarheid	0,4	1,1	1,0
Andere	,	7,8	7,8

De redenen voor de diagnose sluiten elkaar niet uit

2.2| Leeftijd bij diagnose

In figuur 5 geven de blauwe balken het aantal patiënten weer dat in de verschillende leeftijdsgroepen werd gediagnosticeerd. De groene balken tonen het cumulatieve percentage. Uit de gegevens van 2011 blijkt dat de mediane leeftijd bij diagnose 6,5 maanden

was en dat bij 59,1% van de patiënten de diagnose vóór hun eerste verjaardag werd gesteld. Bij 7,9% 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 99.7% van de patiënten geregistreerd in 2011 werd een genetische analyse uitgevoerd (tabel 3). Ongeveer de helft van de patiënten (44,9%) was homozygoot voor

F508del en 39,2% was heterozygoot voor die mutatie. Bij 6,6% van de patiënten werd er slechts één of geen mutatie geïdentificeerd.

Tabel 3| Genotype

	n	%
F508del - F508del	526	44.9
F508del - Andere	427	36.5
F508del - NI	32	2.7
Andere - Andere	136	11.6
Andere - NI	14	1.2
NI - NI	32	2.7
Subtotaal	1167	
Ontbrekend	4	0.3
Totaal	1171	

NI = niet geïdentificeerd

Samenvatting van het rapport voor 2011

Uit tabel 4 blijkt dat de meeste voorkomende genetische mutatie, F508del, geïdentificeerd werd in 64,9% 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 992 (84,7%), 60 (5,1%) en 59 (6,0%) 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		mutatie	patiënten		allelen	
	N	%	n	%		N	%	n	%
F508del	992	84.7	1520	64.9	D1152H	5	0.4	5	0.2
G542X	60	5.1	66	2.8	G178R	5	0.4	5	0.2
N1303K	59	5.0	65	2.8	G85E	5	0.4	5	0.2
1717-1G->A	33	2.8	33	1.4	L165S	5	0.4	5	0.2
3272-26A->G	32	2.7	32	1.4	G551D	4	0.3	5	0.2
S1251N	30	2.6	30	1.3	4218insT	4	0.3	4	0.2
A455E	27	2.3	27	1.2	Q493X	4	0.3	4	0.2
R117H	26	2.2	26	1.1	S1255P	4	0.3	4	0.2
2789+5G->A	22	1.9	22	0.9	CFTRdel2,3	3	0.3	6	0.3
R553X	20	1.7	20	0.9	3120+1G->A	3	0.3	4	0.3
L927P	19	1.6	19	0.8	711+1G->T	3	0.3	4	0.3
W1282X	17	1.5	17	0.7	L997F	3	0.3	4	0.3
2183AA->G	16	1.4	16	0.7	D579G			4	0.2
3849+10kbC->T	15	1.3	15	0.6	1078delT	3	0.3	3	0.1
R1162X	12	1.0	15	0.6	C276X	3	0.3	3	0.1
I507del	10	0.9	10	0.4	I336K	3	0.3	3	0.1
3659delC	8	0.7	8	0.3	L206W	3	0.3	3	0.1
E60X	7	0.6	7	0.3	R347H	3	0.3	3	0.1
W401X	7	0.6	7	0.3	R347P	3	0.3	3	0.1
394delTT	6	0.5	7	0.3	S1235R	3	0.3	3	0.1
L227R	4	0.3	7	0.3	Y913C	3	0.3	3	0.1
306insA	6	0.5	6	0.3	Andere	143	12.0	143	6.1
G970R	6	0.5	6	0.3	Niet geïdentificeerd	68	5.8	99	4.2
R334W	6	0.5	6	0.3					
Y1092X	6	0.5	6	0.3					
3905insT	5	0.4	5	0.2					
					Subtotaal			2323	
					Ontbrekend	15	1.3	19	0.8
					Totaal			2342	

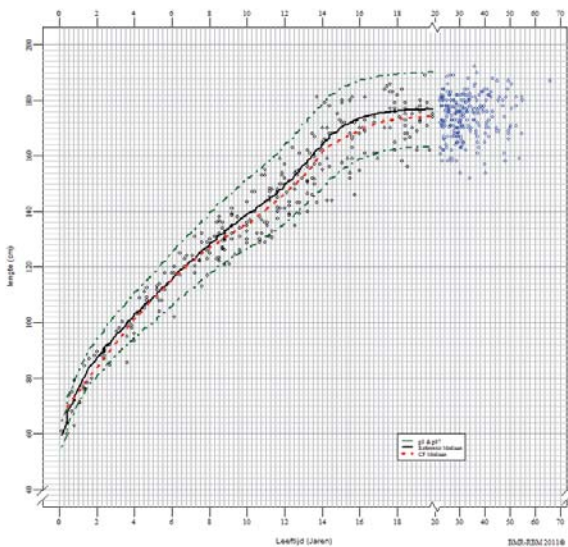
3| ANTHROPOMETRIE (LENGTE, GEWICHT EN BMI)

In dit hoofdstuk en hoofdstuken 4 tot 7 werden de gegevens van 131 getransplanteerde patiënten niet geanalyseerd.

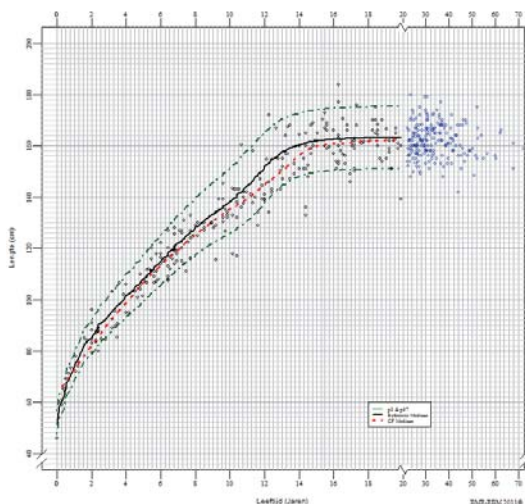
Van personen met mucoviscidose is geweten dat ze vatbaar zijn voor voedingstekorten. Door het dikke slijm is de pancreas niet in staat om spijsverteringsenzymen te produceren en/of naar de darmen te transporteren. Dat leidt tot een slechte opname van eiwitten, vetstoffen en vetoplosbare vitaminen, wat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

wichtstoename 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 standaardprocedure is in alle mucoviscidose centra.

3.1| Lengte



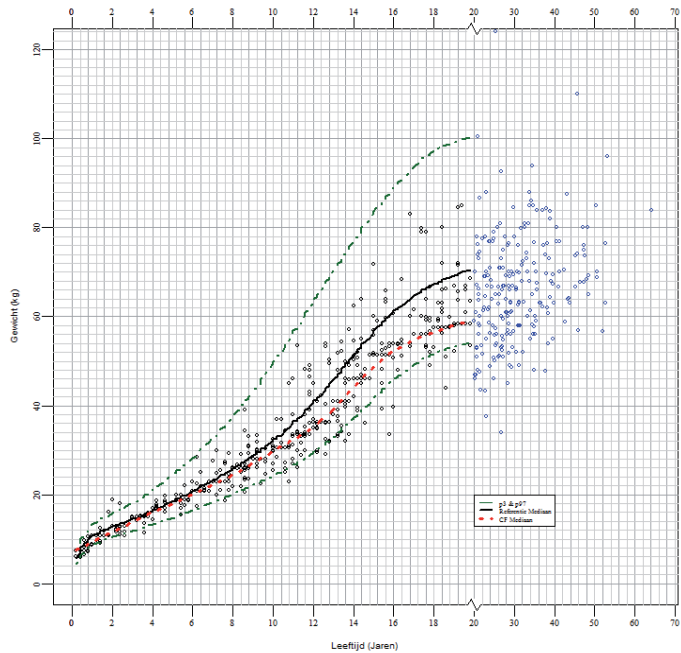
Figuur 6| Lengte van de mannen



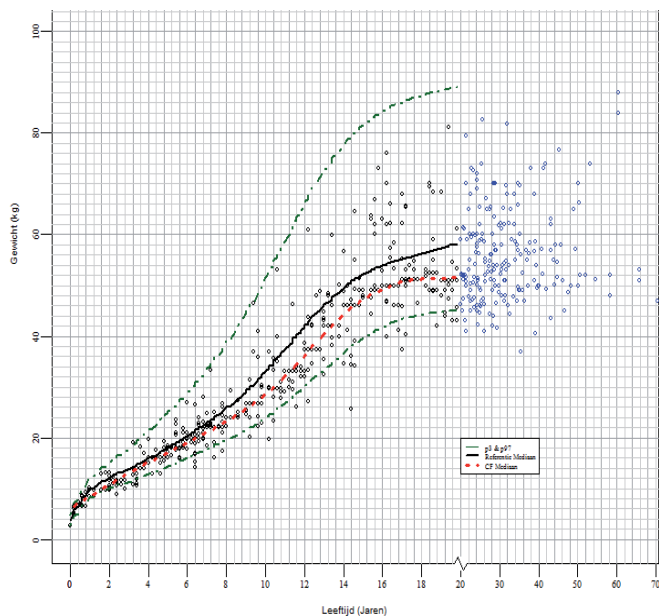
Figuur 7| Lengte van de vrouwen

Op figuur 6 en 7 is de lengte van 582 kinderen met mucoviscidose (304 jongens en 279 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. 9,6% van de patiënten werden als 'te klein' beschouwd, met een lengte onder het 3de percentiel. De lengte van de 445 volwassenen (leeftijd ≥ 20 jaar) (234 mannen en 211 vrouwen) wordt voorgesteld door het blauwe deel van de spreidingsdiagrammen.

3.2| Gewicht



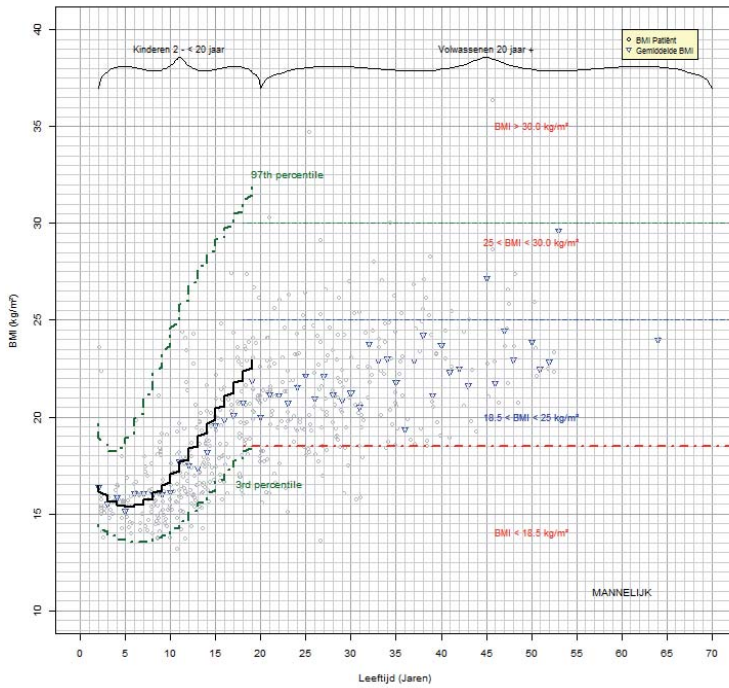
Figuur 8| Gewicht van de mannen



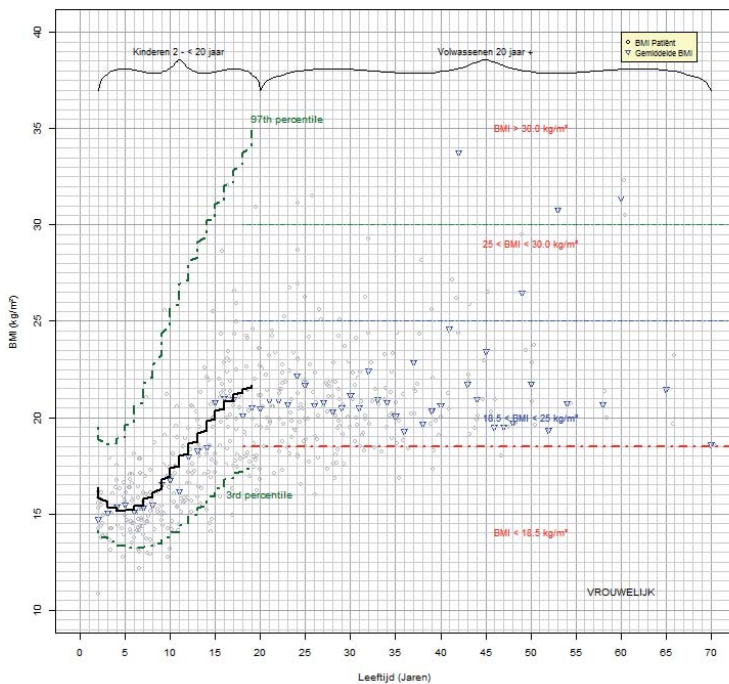
Figuur 9| Gewicht van de vrouwen

Figuur 8 en 9 tonen het gewicht van 582 kinderen met mucoviscidose (304 jongens en 278 meisjes). Het gewicht van de meeste patiënten ligt tussen het 3de en het 97ste percentiel. 13,1% van de patiënten (11,5% 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 445 volwassenen (ouder dan 20 jaar): 234 mannen en 211 vrouwen.

3.3 | BMI



Figuur 10 | BMI van de mannen

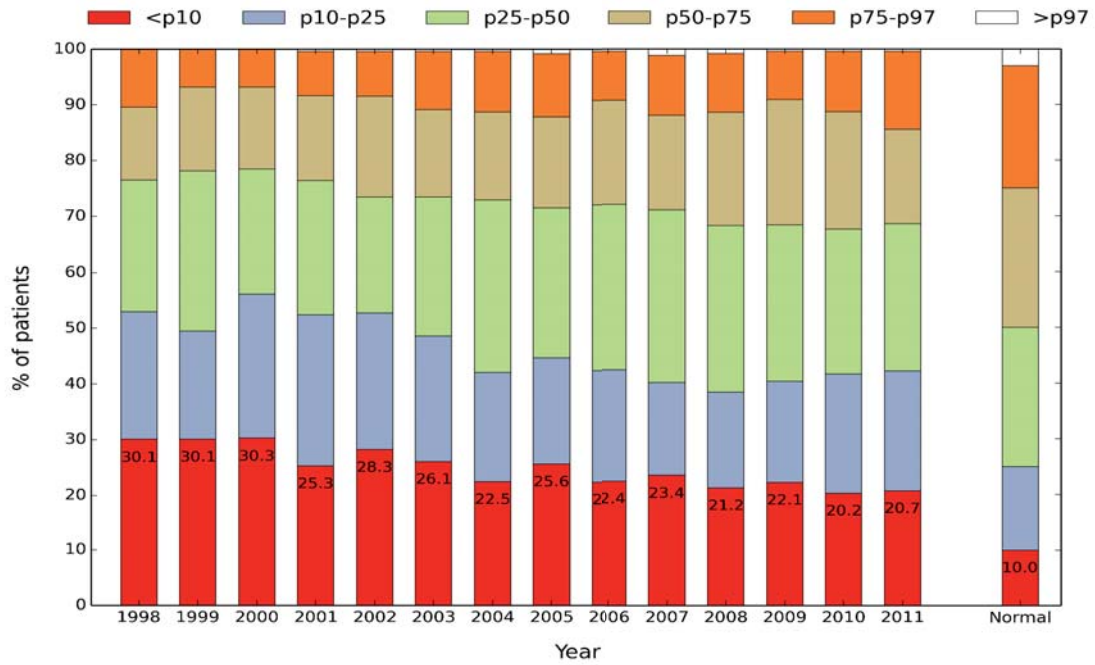


Figuur 11 | BMI van de vrouwen

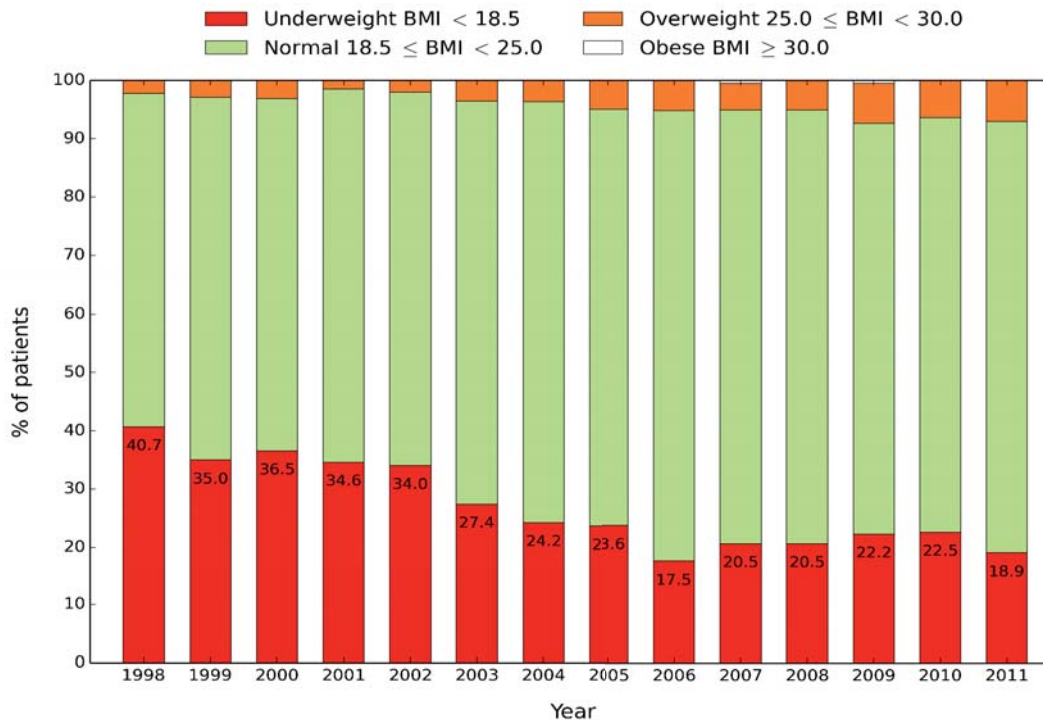
De body mass index (BMI) wordt verkregen door het gewicht (in kg) te delen door het kwadraat van de grootte (in m). De BMI is een 'ruwe' meting van de voedingstoestand: een hogere BMI wijst op een betere voedingstoestand.

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 2011 hadden 72,6% van de volwassen patiënten (72,5% van de mannen en 72,8% van de vrouwen) een BMI die geklasseerd wordt als normaal (18,5 - 25 kg/m²). Het aandeel volwassen patiënten met ondergewicht bedroeg 15,3% (13,6 % bij de mannen en 17,2% bij de vrouwen).



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 14 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 14 jaar geleidelijk kleiner geworden: van 30,1% in 1998 tot 20,7% in 2011. Bij de volwassenen nam het aandeel van de personen met een laag BMI in dezelfde periode af van 40,7% tot 18,9%.

4| LONGFUNCTIE

Aangezien de meeste patiënten met mucoviscidose een progressieve longziekte ontwikkelen, worden metingen zoals de éénsecondewaarde (ESW (FEV1 in engels)) 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.

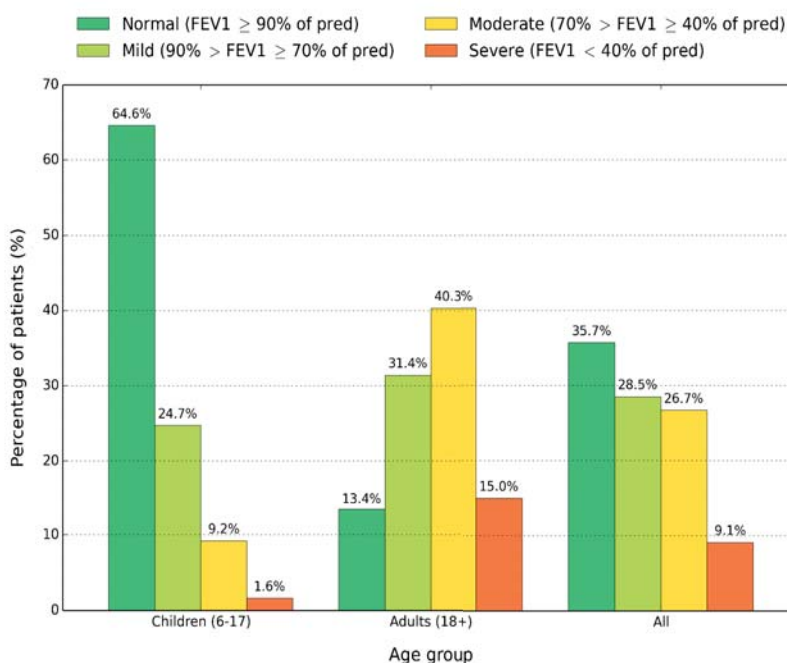
De ESW wordt verdeeld in vier klassen voor

de mucoviscidose-populatie, overeenkomstig de maat van longaantasting: normale ESW ($\geq 90\%$), 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.

De longfunctie die gemeten werd bij de laatste consultatie in het register werd geanalyseerd.

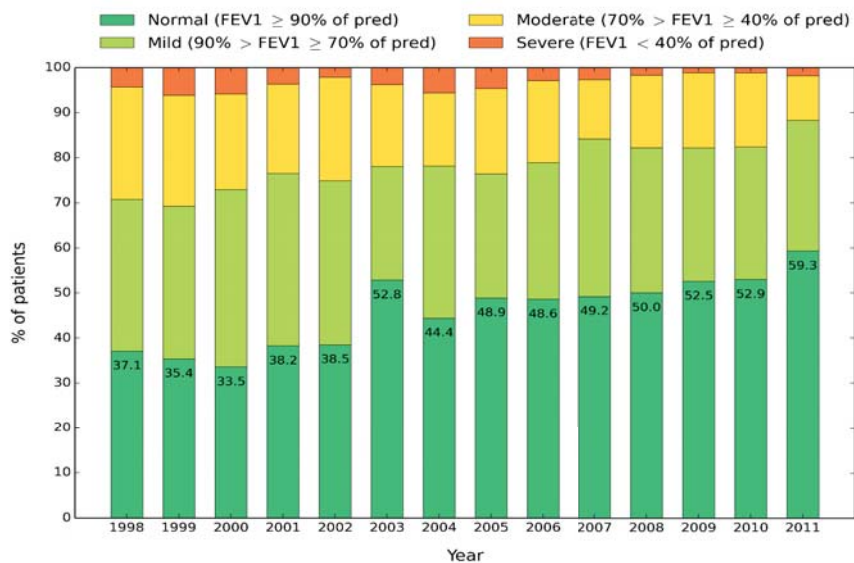
De meeste kinderen onder de 18 jaar (89,3%) hadden een normale of licht afwijkende ESW ($\geq 70\%$), terwijl dat bij de volwassen populatie slechts in 44,8% van de gevallen zo was.

Zes (1,6%) kinderen jonger dan 18 jaar hadden een ernstige ESW ($< 40\%$), terwijl dat bij 74 volwassenen (15,0%) het geval was (figuur 14).

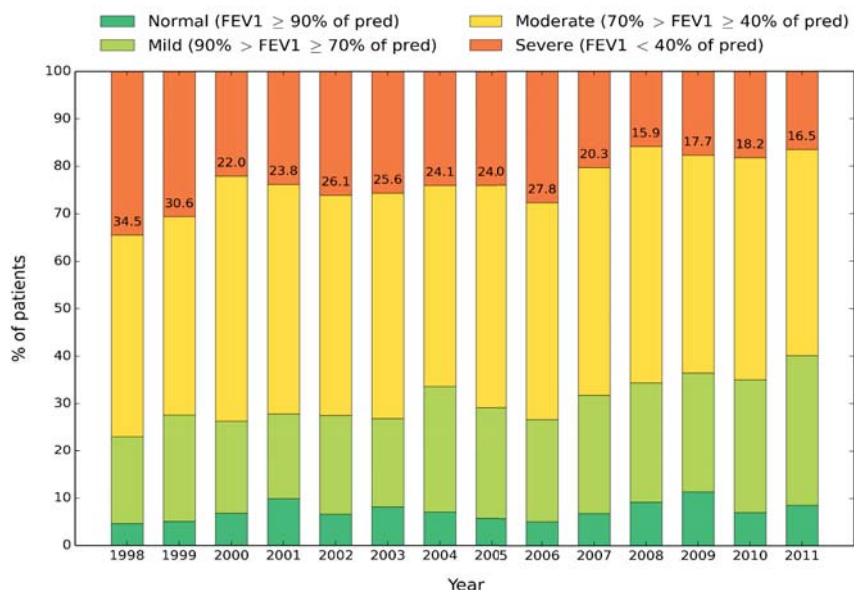


Figuur 14| Classificatie van patiënten volgens categorie van ESW en leeftijd

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% (donker groen) is toegenomen

doorheen de jaren: van 37,1% in 1998 tot 59,3% in 2011.

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 16,5% in 2011.

5| MICROBIOLOGIE

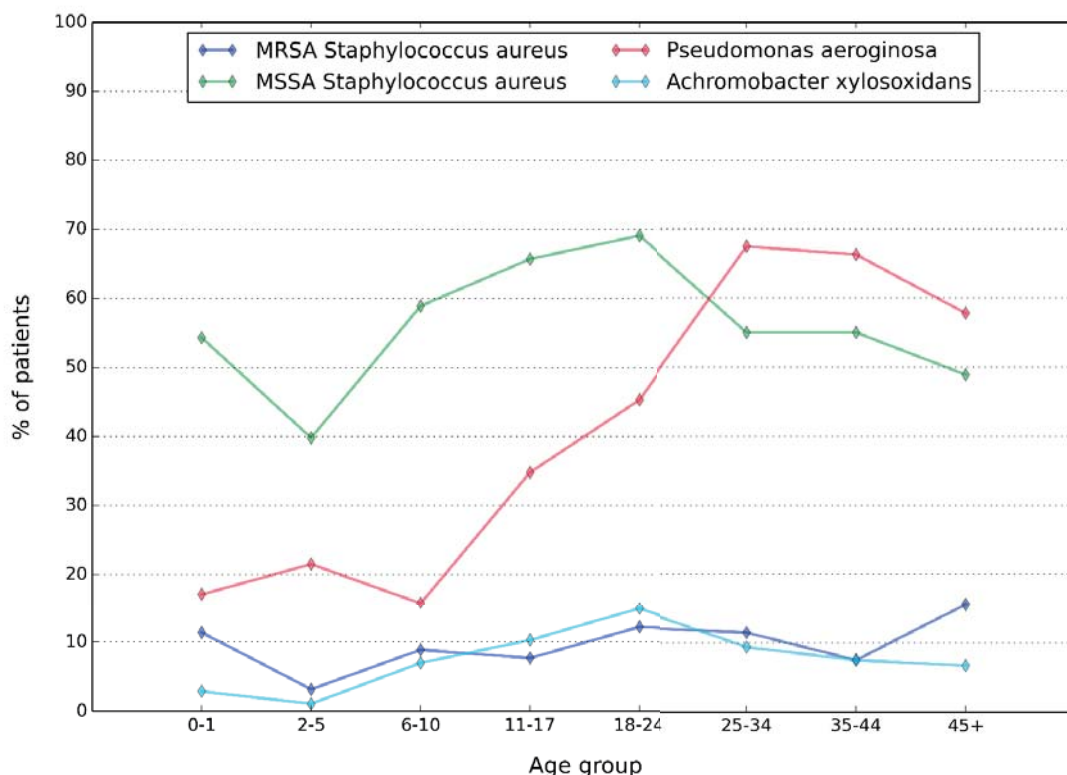
Door de slechte klaring van secreties uit de luchtwegen en de minder efficiënte verdediging tegen bacteriën, zorgen infectie en ontsteking van de luchtwegen voor progressieve longbeschadiging.

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*.

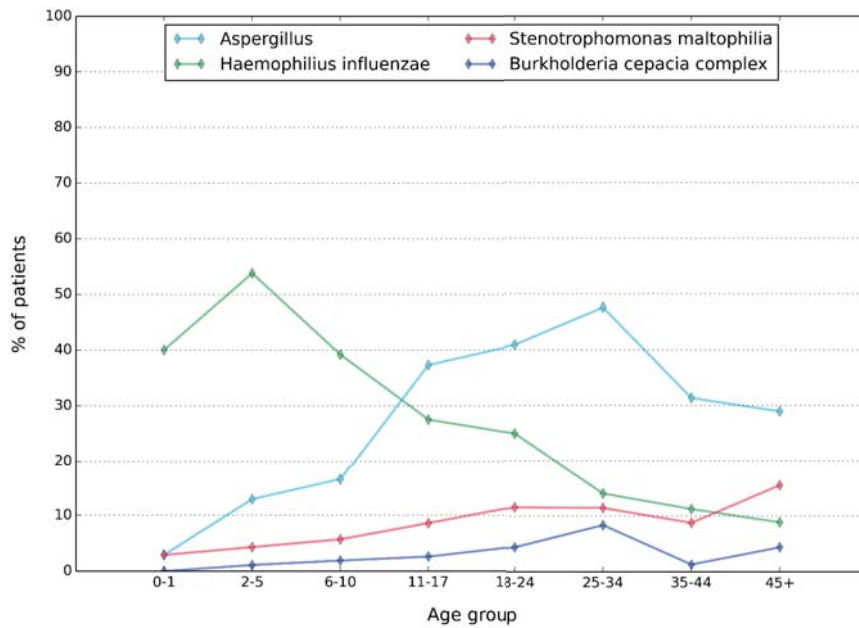
Eén van de voornaamste doelstellingen

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.

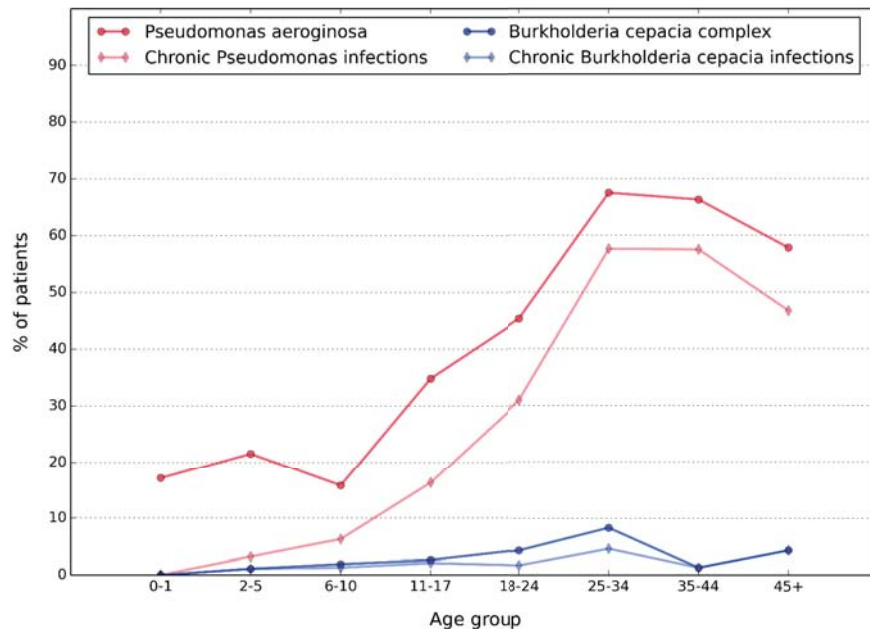
In 2011 hadden 98,9% van de patiënten ten minste één kweek in de loop van het jaar. 41,8% van de patiënten testten minstens éénmalig positief op *Pseudomonas aeruginosa*, terwijl *Methicillin-resistente Staphylococcus aureus* (MRSA) opgespoord werd bij 9,5% van de patiënten. Slechts 3,6% van de patiënten testten positief op *Burkholderia cepacia* complex.



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



Figuur 18] Jaarlijkse prevalentie van *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia* 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 18% 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 40% van de

patiënten in de leeftijdsgroep van 2 tot 5 jaar en dat percentage neemt geleidelijk toe in de opeenvolgende leeftijdsgroepen tot het hoogste percentage wordt bereikt in de leeftijdsgroep van 18 tot 24 jaar (figuur 17).

De prevalentie van *Achromobacter xylosoxidans* en van *Stenotrophomonas maltophilia* zijn ook geïllustreerd in figuur 17 en 18).

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 voor niet getransplanteerde patiënten.

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 steatorrhea (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 endocriene 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 2011 was CFRD gerapporteerd in 3,6% van de kinderen en 24,5% van de volwassenen.

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 13,9% in 2011. In 1998 hadden 9 kinderen (3,9%) en 21 volwassenen (12,3%) CFRD vergeleken met 19 kinderen (3,6%) en 124 volwassenen (24,5%) in 2011.

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 spermatozoiden toelaat). Aangezien de spermatozoidenproductie 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 glucocorticoïden, 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.

Table 5| Complicaties

	Complicaties*	n patiënten	% patiënten
Respiratoir	Allergische bronchopulmonale aspergillosis	63	6,1
	Neuspoliepen	85	8,3
	Massieve haemoptysis	10	1,0
	Pneumothorax	2	0,2
Gastro-intestinaal	Pancreasinsufficiëntie	855	83,0
	Gastro-oesofagale reflux	179	17,4
	Darmverstopping (geen operatie)	55	5,3
	Darmverstopping (met operatie)	5	0,5
	Levercirrose met portale hypertensie	32	3,1
Endocrien	Mucoviscidose gerelateerde diabetes (CFRD)	143	13,9
Andere	Osteopenie / osteoporose	131	12,7
	Mucoviscidose gerelateerde artritis / artropathie	98	9,5
	Psychiatrische aandoeningen	23	2,2

*De complicaties sluiten elkaar niet uit

De percentages zijn gebaseerd op 1030 patiënten die geen transplantatie hebben ondergaan

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.

7.1| 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.

7.2| 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).

7.3| 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 gastrooesofagale 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.

In tabel 6, worden de behandelingen vermeld die de niet getransplanteerde patiënten krijgen.

Tabel 6| Voornaamste therapieën

Behandeling	% dat de behandeling kreeg
Respiratoire therapieën	
Regelmatige ademhalingskine	91,5
Antibiotica	
Orale of intraveneuze antibiotica	89,0
Orale antibiotica	82,0
Intraveneuze antibiotica	42,2
Geïnhaleerde antibiotica	53,2
waarvan Tobramycine (300mg)	16,1
Inhalatietherapie (buiten antibiotica)	95,4
RhDNase	68,8
Hypertoon zout	36,5
Andere mucolytica	48,0
Bronchodilatoren	74,5
Corticosteroïden	55,1
Orale ontstekingsremmende geneesmiddelen	
Azithromycine	43,6
Systemische corticosteroïden	6,2
Niet-steroidale anti-inflammatoiren	5,5
Zuurstoftherapie	2,5
Verterings- en voedingstherapieën	
Pancreasfermenten	83,8
Vetoplosbare vitaminen (A, D, E en K)	83,6
Protonpompinhibitor + H2-receptorblocker	42,9
Ursodeoxycholzuur	25,5
Sondevoeding	1,6
Parenterale voeding	0,9
Andere behandelingen	
Insulinetherapie	11,1
Orale therapie voor diabetes	2,4

7.4| Respiratoire therapieën

Meer dan 90% van de patiënten deed regelmatig ademhalingskine.

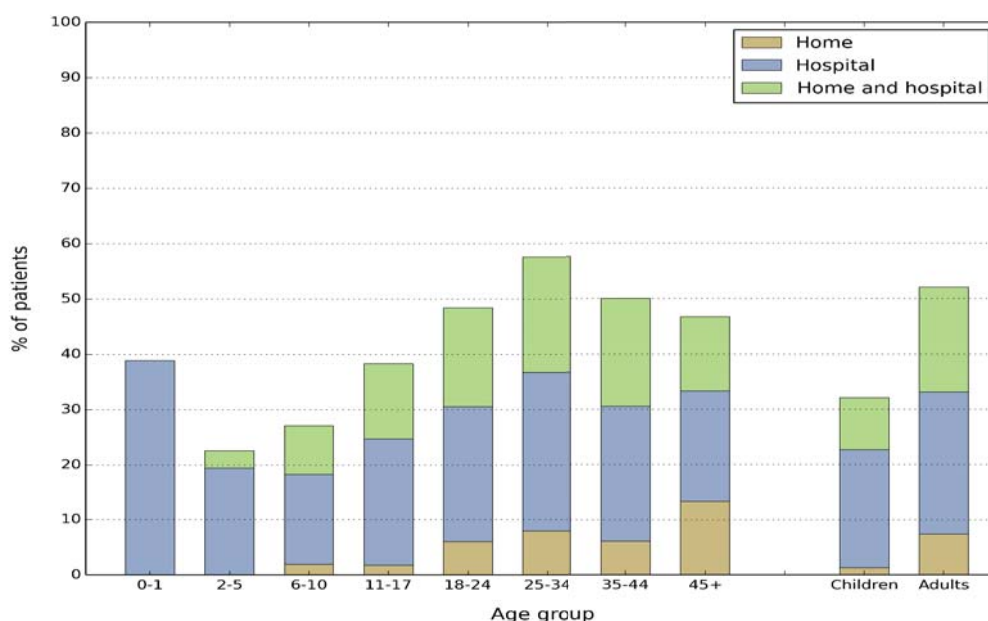
Meer dan 90 percent van de patiënten nam dagelijks ten minste één mucolyticum (bv. RhDNase of hypertoon zout). Geïnhaleerde bronchodilatoren waren de meest gebruikte bijkomende geneesmiddelen (74,5%). Van de

ontstekingsremmende geneesmiddelen werd azithromycine aan 43,6% van de patiënten gegeven, terwijl systemische corticosteroïden en non-steroidale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) slechts aan een klein deel van de patiënten werden gegeven (respectievelijk 6,2% en 2,5%).

7.5| Antibiotica

Ongeveer 53% van de patiënten gebruikten geïnhaleerde antibiotica. Meer dan 89% van de patiënten kregen orale en/of intraveneuze antibiotica. 82% kregen orale antibiotica (alleen of samen met intraveneuze antibiotica). De behoefte aan intraveneuze antibiotica neemt toe met de leeftijd. Een derde van de kinderen en meer dan de helft van de volwassenen kregen in 2011 ten minste één behandeling

met intraveneuze antibiotica (figuur 21). Adolescenten en volwassenen kregen meer dagen intraveneuze antibiotica dan kinderen. De kinderen hadden een mediaan (Inter Quartile Range (IQR)) van 14,0 (10,0 – 28,0) dagen intraveneuze antibiotica terwijl de volwassenen een mediaan hadden van 25,0 (14,0 - 43,0) dagen.



Figuur 20| Aandeel van de patiënten die intraveneuze antibiotica gebruikten in functie van de leeftijd

7.6| Verterings- en voedingstherapieën

Pancreasfermenten werden ingenomen door 83,8% van de patiënten. Een supplement van vetoplosbare vitaminen (A, D, E en K) werd door 83,6% van de patiënten genomen. Ursodeoxycholzuur werd aan één vierde van de patiënten gegeven.

7.7| Andere therapieën

11,1% van niet getransplanteerde patiënten, meer bepaald 3,4% van de kinderen en 19,0%

van de volwassenen, werden behandeld met insuline.

7.8| Consultaties en ziekenhuisopnames

Het mediane (IQR) jaarlijks aantal consultaties was 6 (4 - 8). 46,9% van de patiënten (39,9% van de kinderen en 54,2% van de volwassenen) werden in 2011 in een ziekenhuis opgenomen, voor een mediane (IQR) duur van hospitalisatie van 10 dagen (4 - 16) bij kinderen en 14 dagen (7 - 23) bij volwassenen.

8 | LONG- EN ANDERE TRANSPLANTATIES

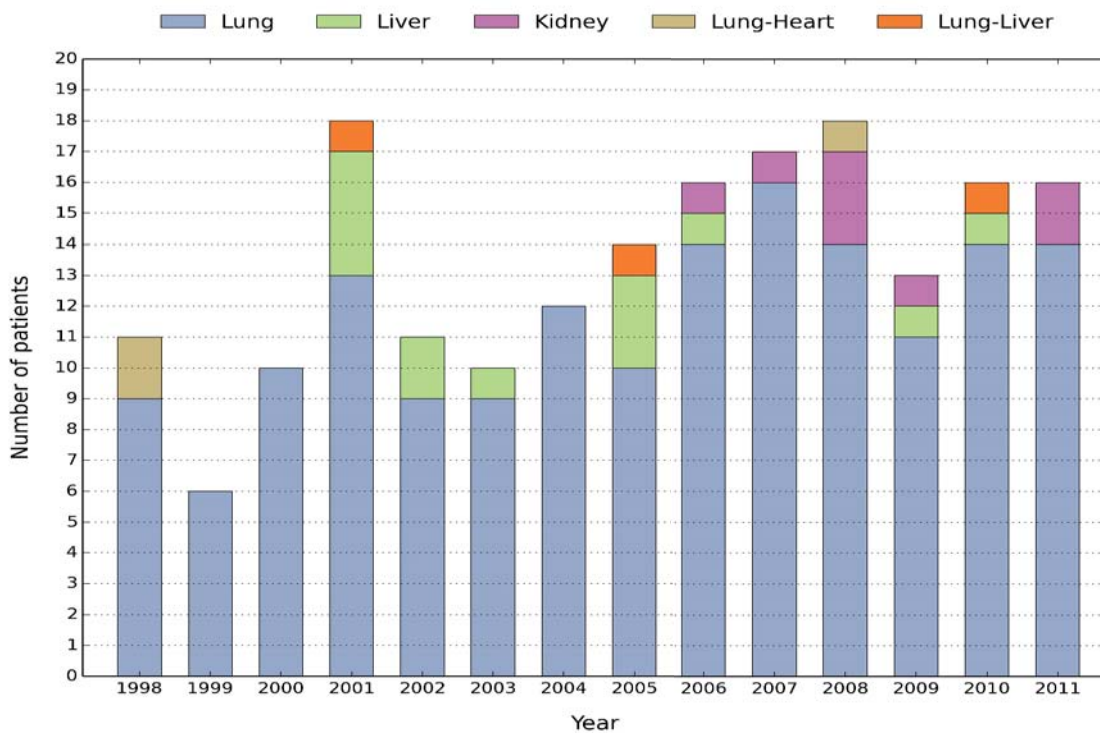
Wanneer de longaantasting zeer ernstig is en blijft toenemen, kan een longtransplantatie in overweging worden genomen.

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 bijna 200 patiënten met mucoviscidose (13) een (hart-)longtransplantatie uitgevoerd (in het Mucoviscidose register worden er 188 vermeld). 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 21| Aantal transplantaties per jaar vermeld in het BMR-RBM

9| REFERENTIES

1. <http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>
2. Wanyama S, Sevens C, Malfroot A, Knoop C, Depoorter AM. Quality of life assessment in cystic fibrosis - Use of the Rasch latent trait model. 2013 Oct 21; 2013.
3. Wanyama S, Sevens C, Malfroot A, Knoop C, Depoorter AM. Health Related Quality of Life assessment amongst People With Cystic Fibrosis in Belgium. 2013 Oct 21; 2013.
4. Thomas M, Lemonnier L, Gulmans V, Naehrlich L, Vermeulen F, Cuppens H, et al. Is There evidence for correct diagnosis in cystic fibrosis registries? *J Cyst Fibros* 2014; 13:275-280.
5. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros* 2008; 7:450-453.
6. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group. ACFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365:1663-72.
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 D, W 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 JR and Fedan KB. 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, Benden C, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2011. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:1104-22.
13. Van Raemdonck D, on behalf of the Thoracic Committee of the Belgian Transplantation Society. (Heart-)Lung transplantation in Belgium. Annual report 2011. Personal communication.



Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid
OD Volksgezondheid en Surveillance
Gezondheidszorgonderzoek
J. Wytsmanstraat, 14
1050 Brussel | België

www.wiv-isp.be/epidemiologie

Editor
Dr Johan Peeters
Juliette Wytsmanstraat, 14
1050 Brussel | België

Legal depot
D/2014/2505/34

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